

FAGLIGE ANBEFALINGER for strålebehandling ved øsofagus cancer (spiserørskreft)

DOKUMENT v. 1.12.2011

Utarbeidet av Norsk GastroIntestinal Cancer Gruppe, NGICG
og KVIST gruppen ved Statens strålevern

Arbeidsgruppen:

Gunilla Frykholm (KVIST)

Lise Balteskard (UNN)

Nils Glenjen (HUS)

Marianne Grønlie Guren (OUS Ullevål)

Ingrid Espe Heikkilä (KVIST)

Taran Paulsen Hellebust (KVIST)

Anne-Birgitte Jacobsen (OUS Radiumhospitalet)

Trond Strickert (SOH)

Forord

Strålevernets arbeid med kvalitetssikring i stråleterapi (KVIST) ble forankret i NOU1997:20 "Omsorg og kunnskap: Norsk kreftplan" [1] og Helse og omsorgsdepartementets "Nasjonale strategier for kreftområdet" (2006 – 2009) [2]. KVIST er nå et løpende kvalitetssikringsprogram nedfelt i Strålevernets strategiske plan (2009 – 2011) og den årlige tildelingen over statsbudsjettet. Arbeidet organiseres av KVIST-gruppen, som består av onkologer, medisinske fysikere og stråleterapeuter i deltidsstillinger på Strålevernet og resterende andel på en stråleterapiavdeling. KVIST har utnevnt en nasjonal referansegruppe som foreslår arbeidsgrupper til å løse oppgaver av ulik art. Alt KVIST arbeid er fundert på geografisk og flerfaglig representasjon. Siktemålet er å identifisere kliniske, tekniske og administrative problemstillinger som kan løses på et nasjonalt plan. KVIST-gruppen fungerer som koordinator og sekretariat for arbeidet.

Enkelte faggrupper som er tilknyttet Onkologisk Forum hadde fram til 2005 utviklet retningslinjer for behandling av kreft ved ulike diagnoser. Det forelå imidlertid ingen enhetlig struktur på disse retningslinjene, og stråleterapi var ofte mangelfullt beskrevet. Pilotprosjektet med kliniske revisjoner i regi av KVIST-gruppen [3] understreket behovet for å utvikle faglige anbefalinger for strålebehandling. I tildelingsbrevet fra Helse og omsorgsdepartementet (HOD) i 2005 fikk Strålevernet ved KVIST derfor ansvaret for å koordinere utviklingen av faglige anbefalinger for strålebehandling ved ulike kreftdiagnoser. De nasjonale faggruppene sprunget ut fra Onkologisk Forum har vært helt sentrale i dette arbeidet, og står for det faglige innholdet i slike anbefalinger. De faglige anbefalingene bygger på konsensus i fagmiljøet og omhandler de temaene som er nødvendig for å kvalitetssikre hele strålebehandlingsprosessen. Anbefalingene skal være kunnskapsbaserte med grad av evidens og med angivelse av viktige referanser.

Som ledd i Nasjonal strategi for kreftområdet (2006-2009) fikk Helsedirektoratet (HDir) i oppdrag å oppdatere faggruppens retningslinjer og videreutvikle disse til nasjonale handlingsprogrammer for kreftomsorg [2], se <http://www.helsedirektoratet.no/kreft/handlingsprogrammer/>. HDir og Strålevernet har drøftet hvordan KVIST anbefalingene kan inkorporeres i de nasjonale handlingsprogrammene. De faglige anbefalinger for strålebehandling utviklet gjennom KVIST-programmet harmoniseres med og skal linkes opp mot de nasjonale handlingsprogrammene som utarbeides i regi av HDir og de onkologiske faggruppene. Helsedirektoratet koordinerer arbeidet med helhetlige web baserte retningslinjer som publiseres på <http://www.helsebiblioteket.no/Kreft>.

Faglige anbefalinger for strålebehandling ved øsofagus cancer er laget med utgangspunkt i anbefalinger fra Norsk Gastrointestinal Cancer Gruppe (NGICG) og HDir:s "Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av Spiserørskreft (øsofagus cancer)" [4], og er utarbeidet etter "Mal for utarbeidelse av faglige anbefalinger ved strålebehandling i Norge" [5]. I disse anbefalingene er det brukt den samme gradering av kunnskapsgrunnlaget som brukes i handlingsprogrammets retningslinjer utarbeidet av HDir og Kunnskapssenteret (vedlegg 1). Det stilles krav om at all relevant kunnskap på området hentes frem, beskrives og vurderes på en systematisk og åpen måte.

Arbeidsgruppens medlemmer ble valgt i samarbeid med NGICG og formelt oppnevnt av Statens strålevern med forankring i linjeledelsen i Helseforetaket. Arbeidsgruppens medlemmer har vært:

Lise Balteskard, onkolog	Universitetssykehuset i Nord Norge, Tromsø
Marianne Grønlie Guren, onkolog	Oslo Universitetssykehus – Ullevål, Oslo
Trond Strickert, medisinsk fysiker	St Olavs hospital, Trondheim
Anne-Birgitte Jacobsen, onkolog	Oslo Universitetssykehus – Radiumhospitalet, Oslo
Nils Glenjen, onkolog	Haukeland Universitetssykehus, Bergen
Ingrid Espe Heikkilä, stråleterapeut	Strålevernet/KVIST
Taran Paulsen Hellebust, medisinsk fysiker	Strålevernet/KVIST, Oslo Universitetssykehus – Radiumhospitalet
Gunilla Frykholm, onkolog, sekretær	Strålevernet/KVIST og tidligere St.Olavs hospital, Trondheim

I tidligere fase av arbeidet deltok også Bernt Rekstad (medisinsk fysiker, Ullevål Universitetssykehus), Kjell Magne Tveit (onkolog, Ullevål Universitetssykehus), Olav Dahl og Meysan Hurmuzlu (onkologer, Haukeland Universitetssykehus) og Johan Tausjø og Bjørn Helge Knutsen (onkolog resp. medisinsk fysiker Rikshospitalet-Radiumhospitalet).

Den publiserte anbefalingen er fagmiljøets anbefaling, og kan inkorporeres i Helsedirektoratets nasjonale retningslinjer. Arbeidsgruppen er ansvarlig for innholdet i denne rapporten, og NGICG og KVIST vil gjøre fortløpende revisjoner etter behov. Faglige anbefalinger med utspring i KVIST arbeidet blir publisert på NGICG:s sin hjemmeside www.ngicg.no og på KVIST passordbeskyttede portal <http://kvist.nrpa.no>

Innhold

Forord	2
1 Innledning	5
1.1 Bakgrunn	5
1.1.1 Symptomer	5
1.1.2 Diagnose.....	5
1.1.3 Behandling	6
1.1.4 Anatomi.....	7
1.1.5 Spredningsveier	7
1.2 Kirurgi	8
1.3 Cytostatikabehandling	8
1.4 Indikasjoner for strålebehandling med kurativ intensjon	8
1.4.1.....	8
1.4.2.....	8
1.4.3.....	9
2 Forberedelser.....	9
2.1 Rekvirering av strålebehandling	9
2.2 Utredning før strålebehandling	9
2.2.1 Andre undersøkelser/tiltak	9
2.3 Pasientinformasjon.....	9
3 Behandlingsplanlegging	10
3.1 Fiksering/pasientleie	10
3.2 Billedopptak for 3-D doseplanlegging.....	10
3.3 Målvolumdefinisjoner for inntegning og rekvirerte doser	10
3.4 Marginer og marginrelaterte volumer	12
3.5 Risiko- og interessevolumer	13
3.5.1 Lunge	13
3.5.2 Hjerte.....	14
3.5.3 Medulla spinalis	14
3.5.4 Nyrrer	15
3.5.5 Øsofagus.....	15
3.5.6 Anbefalinger.....	15
3.6 Rapportering av doser og doserelaterte volumer	16
3.7 Beregningsalgoritmer.....	17
3.8 Energi.....	17
3.9 Feltoppsett.....	17
3.9.1 IMRT ved øsofagus-cancer.....	17
3.10 Behandlingstid og fraksjonering	18
3.11 Simulering.....	18
4 Behandlingens gjennomføring	18
4.1 Behandlingsteknikk	18
4.2 Kontroll av behandlingen/tekniske kontroller.....	18
4.3 Pasientkontroll i løpet av behandlingen.....	19
4.4 Dokumentasjon og rapportering	19
5 Pasientoppfølging etter avsluttet behandling.....	19
6 Palliativ strålebehandling av øsofagustumor	19
6.1 Ekstern strålebehandling.....	19
6.2 Brachyterapi.....	20
6.2.1 Anbefaling: Dosering ved brachyterapi.....	21
7 Bruk og implementering	21
8 Referanser	22

1 Innledning

Dokumentet gjelder for strålebehandling av øsofagus cancer som ledd i multimodal behandling og alene, med kurativ og palliativ behandlingsintensjon.

Faglige anbefalinger for strålebehandling ved øsofagus cancer bygger på nasjonal konsensus i Norsk Gastrointestinal Cancer Gruppe (NGICG) med bakgrunn i nasjonale og internasjonale studier og retningslinjer og tar utgangspunkt i det generelle handlingsprogrammet "Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av Spiserørskreft (øsofagus cancer)" [4], oppdatert i 2010. Omfattende litteratursøk ble gjort fra 2005 og deretter med jevnlig oppdatering til 2010, i databasene Pubmed og Medline med søkestrategi "esophageal cancer/carcinoma" and "radiotherapy/chemoradiotherapy" for tidsperioden fra 1997 til søkedatoen. I tillegg er det gjort søk etter guidelines for strålebehandling ved øsofagus cancer, metaanalyser i Cochrane-biblioteket og randomiserte studier på spesifikke problemstillinger, f.eks. indikasjoner, behandlingsregime, bivirkninger. Læreboken Perez and Brady's "Principles and Practice of Radiation Oncology" [6] og SBU-rapportene fra 2003 er også brukt som basal informasjon [7].

Oversiktlige resultater fra litteraturgjennomgangen som gjelder behandlingsmodaliteter (radioterapi, kjemoradioterapi inklusive typer av cytostatika) er: flere meta-analyser og randomiserte studier og aktuelle review-artikler. I tillegg er flere fase II-studier, retrospektive studier og teknisk beskrivende studier inklusive om strålebehandlingsteknikk, funnet. Nasjonale guidelines for behandling av øsofagus cancer er funnet f.eks. fra Europa, USA og Kina [8,9,10].

1.1 Bakgrunn

Utdrag fra Hdir's Handlingsprogram 2010 inklusive evidensgradering [4]

I Norge oppdages årlig rundt 200 nye tilfeller av spiserørskreft. Insidensen er svakt stigende. Gjennomsnittlig alder ved påvisning av spiserørskreft er 70 år, og kreftformen er hyppigere hos menn enn hos kvinner. De to histologiske hovedtypene av spiserørskreft er plateepitelcarcinom (insidensen minker) og adenocarcinom, med en liten overvekt av adenocarcinom (insidensen øker). De aller fleste tilfellene av spiserørskreft, uansett histologi, blir diagnostisert i avansert stadium.

1.1.1 Symptomer

Debutsymptom er hos de aller fleste pasienter relatert til primærtumor. Dette kan være svelgvansker, slimdannelse og vekttap eller reflukssymptomer.

1.1.2 Diagnose

Når pasienter over 40 år med nyoppstått dysfagi oppsøker lege, bør terskelen for å henvise til øvre endoskopi være lav. Ved berettiget mistanke om kreft på grunnlag av kliniske opplysninger, bør pasienten gis time til slik undersøkelse innen 2 uker. Synlig tumor skal biopses, og i skopibeskrivelsen skal avstand fra tannrekken til tumors proksimale og distale begrensninger angis. I tillegg skal det angis hvor stor og hvilken del av omkretsen tumor inntar. Det samme gjelder ved eventuell multiplisitet. Ikke sjelden finnes submukosal vekst, noe som kan gi seg til kjenne ved multiplisitet endoskopisk, og som diskrepans i tumorlengde mellom skopi- og CT-funn.

Videre utredning består av CT thorax og øvre abdomen, hvor man kan få en god fremstilling av T3 – T4 svulsters utbredelse i både lengderetning og dybde, infiltrasjon i naborganer og metastaser til lymfeknuter, lever og lunger. Halsen bør inkluderes dersom tumor sitter i øvre del av spiserøret. CT har relativ lav sensitivitet og spesifisitet for deteksjon av spredning til mediastinale lymfeknuter, bedre for lymfeknuter i cøliacusebetet. Endoskopisk ultralyd (EUS) er indisert ved utredning for eventuell radikal kirurgi. Ved EUS kan man med god nøyaktighet anslå T-status, mens N-status er mer usikkert. Punksjon av lymfeknuter kan være avklarende for videre behandling.

I en meta-analyse er det rapportert endret stadieinndeling med konsekvenser for behandlingsopplegget etter bruk av PET-CT. Informasjon fra EUS, CT og PET kan supplere hverandre og alle tre

modaliteter anbefales ved primærstaging ved mulig helbredelig sykdom [4,11]. For å utelukke fjernmetastaser anbefales PET-CT hvis det er tilgjengelig innenfor tidsfrister.

Aktuell vekt, vekttap siste seks måneder og funksjonsgrad (ECOG/WHO) skal registreres i pasientjournalen da det har betydning for prognose, valg av behandling og behov for ernæringstiltak. Blodprøver skal inkludere Hb, leukocytter og trombocytter, nyre- og leverprøver, og elektrolytter.

Klassifikasjon og stadieinndeling baserer seg på UICC TNM klassifikasjon, versjon 7 [12, vedlegg 2]. Utredning, staging og planlagt behandling bør diskuteres i multidisiplinært team bestående av spesialister i radiologi, kirurgi, onkologi, fordøyelsessykdommer og helst også patologi. Dette er en viktig kvalitetssikring for senere behandling og er i dag internasjonalt anbefalt praksis [13]. Pasienter med nyoppdaget spiserørskreft bør behandles ved sentra med spesiell kompetanse.

1.1.3 Behandling

Inntil nylig har det ikke foreligget sikker evidens for å skille mellom behandling ved plateepitelcancer og adenocarcinom (se nedenfor om neoadjuvant/adjuvant behandling). Internasjonalt gis samme behandling uansett histologisk cancertype, og i studiene inngår også begge typer av cancer. Kirurgi har vært standardbehandling for pasienter som vurderes å være aktuelle for behandling med kurativ intensjon. Kjemoradioterapi gis også i kurativ hensikt. Langtidsoverlevelsen var >25 % i en randomisert studie som sammenliknet kjemoradioterapi med kun radioterapi ved lokalavansert svulst. I en annen, ikke-randomisert studie, var det tilsvarende resultater og dette indikerer behandlingsresultater likeverdig med kirurgi [14,15].

Neoadjuvant / adjuvant behandling ved operabel tilstand

I randomiserte studier og i metaanalyser er det beskrevet overlevelsesgevinst ved neoadjuvant (preoperativ) kjemoradioterapi sammenliknet med kirurgi alene (evidensnivå 1a). I den ene metaanalysen vises også bedre overlevelse etter neoadjuvant cytostatika uten samtidig strålebehandling for adenocarcinom, men ikke for plateepitelcarcinom [16,17] (evidensnivå 1a). En randomisert studie har vist effekt på 3-års-overlevelse ved neoadjuvant cytostatikabehandling og kirurgi sammenliknet med bare kirurgi, med best effekt i subgruppen av pasienter med histologisk komplett remisjon [18,19]. I tidligere metaanalyser har man ikke kommet til disse konklusjoner for cytostatika evt. kombinert med samtidig strålebehandling [20].

I fase II og III studier er det funnet en høy frekvens (cirka 25 %) av histologisk komplette remisjoner etter neoadjuvant kjemoradioterapi. Pasienter med komplett remisjon har også bedre overlevelse [19,21,22].

Det finnes ikke nyere dokumentasjon for overlevelsesgevinst etter neoadjuvant radioterapi (uten cytostatika) og kirurgi sammenliknet med kirurgi alene [20], og heller ikke for adjuvant (postoperativ) stråle- eller cytostatikabehandling [23] (evidensnivå 1a).

Lokalavansert sykdom

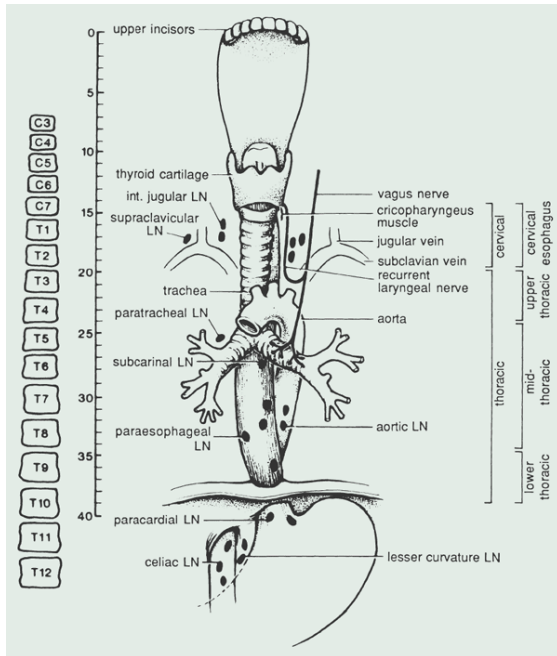
Når kirurgisk primærbehandling ikke er aktuelt på grunn av lokalavansert sykdom, vil hovedbehandlingen være onkologisk. Lokalavansert sykdom foreligger ved tegn til innvekst i organer/anatomiske strukturer som ikke lar seg fjerne primært, ved bred anleggsflate mot aorta/bronkie/hjerte, og ved høy lokalisasjon eller mistanke om utbredt lymfeknutemetastasing. Kjemoradioterapi har vist å kunne gi en viss mulighet for komplett remisjon. Det finnes randomiserte studier som tydelig konkluderer med at kjemoradioterapi er bedre enn strålebehandling alene og at cirka 20-30 % av pasientene er langtidsoverlevende (3-5 år) [24] (evidensnivå 1a).

Ved lokalavansert cancer og svært god respons kan det hos utvalgte pasienter være aktuelt å supplere denne behandlingen med radikal kirurgi, men som regel gis kun kjemoradioterapi. I randomiserte studier er det funnet komplette remisjoner, mens det ikke er funnet total overlevelsesgevinst med tillegg av kirurgi etter radiokjemoterapi [25] (evidensnivå 1b). Det er foreløpig uavklart hvilke av disse pasientene som har nytte av kirurgi etter kjemoradioterapi [25,26,27].

Muligheten for at kjemoradioterapi alene kan ha et kurativt potensial støttes ut i fra at en subgruppe av pasienter får histologisk komplett remisjon etter preoperativ kjemoradioterapi. Det er beskrevet i fase II og fase III-studier at denne gruppen har bedre overlevelse, 57 resp. 49 % 3 års-overlevelse [19,21,22] (evidensnivå 1b).

1.1.4 Anatomi

Øsofagusveggen består av to muskellag og adventitia, serosa mangler.
Øsofagus deles ofte inn i følgende avsnitt (antall cm fra tannrekken) [6]:



Cervical: Fra cricoidbrusken til thoraxinngangen (18 cm)

Thoracal: Øvre del: Fra thoraxinngangen til vena azygos/tracheabifurkasjonen (24 cm).
Midtre del: Fra vena azygos til nedre lungevene (32 cm)
Nedre del: Fra nedre lungevene til overgang card

Abdominal: Overgang øsofagus / cardia til 5 cm distalt for cardia

Fig 1. From Perez 2007 [6]

1.1.5 Spredningsveier

Øsofaguscancer er ofte i avansert stadium ved diagnose [4].

Lokal spredning: På grunn av at øsofagus savner serosa kan tumor tidlig infiltrere i tilgrensende organer og strukturer, f.eks n. recurrens, trachea, bronker, kar og pericard [6].

Regional spredning: Lymfatisk spredning skjer tidlig på grunn av et utbredt lymfesystem i mukosa og submukosa med lymfekar ut i muskellageret, og i stor del av øsofagus lengderetning før tømming i lymfeknuter [6]. Lymfedrenasjen og spredningsmønsteret ved øsofaguscancer er studert av flere grupper og er sammenfattet i en oversikt ved Haustermans og Lerut [28]. 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 mønsteret for residiv etter kirurgi og etter radiokjemoterapi med f.eks for små strålefeldt. Det er ikke beskrevet å være forskjeller i spredningsmønsteret mellom plateepitelcarcinom og adenocarcinom i studiene.

Uansett hvor primærtumor er lokalisert, er de periøsofageale og cøliakale lymfeknutene å regne som regionale [12]. Desto lenger kaudalt tumor er lokalisert, desto oftere er metastaser i cøliakale lymfeknuter tilstede [6]. Risikoen for lymfeknutespredning er avhengig av T-stadium, tumors lengde og histologisk differensiering [29].

Fjernmetastaser: De vanligste lokalisasjoner av fjernmetastaser er i lunger og lever [6].

1.2 Kirurgi

Ved primært operabel tumor gjøres en individuell vurdering i multidisiplinært team. Ved T1N0M0 svulster utføres vanligvis radikal kirurgi uten neoadjuvant behandling i regel gis ved lokoregional sykdom. Etter neoadjuvant behandling gjøres ny vurdering i multidisiplinært team 3-4 uker etter at behandlingen er avsluttet [13].

For beskrivelse av operasjonsmetoder vises til Nasjonalt Handlingsprogram [4].

Ved primært lokalavansert tumor er det vanligvis ikke aktuelt med kirurgi etter kjemoradioterapi, men individuell vurdering kan foretas i multidisiplinært teammøte [25,26,27].

1.3 Cytostatikabehandling

Vanligvis brukes cisplatin og 5-fluorouracil (5-FU) (CiFu-kur) [23,24] i kombinasjon med strålebehandlingen. Andre cytostatika f.eks. taxotere eller oxaliplatin i kombinasjon med 5-FU er viset å ha effekt i fase 2 studier [30,31] (evidensnivå 2), men den meste dokumentasjonen i randomiserte studier er med cisplatin og 5-FU [24] (evidensnivå 1b).

Den samtidige behandlingen med stråling og cytostatika; cisplatin og 5-FU, startes med første kur samme som strålebehandlingen startes. Cisplatin bør være gitt og den kontinuerlige i.v. infusjonen med 5-FU være startet ved den første strålefraksjonen. Den første kuren gis konkomittant med de 4 første strålefraksjonene (dag 1-4).

Andre konkomitante cytostatikakur startes dag 29, i den siste strålebehandlingsuken (4 ukers intervall). Tredje og fjerde kur startes dag 50 og dag 71 (3 ukers intervall).

Dette behandlingsregimet har bakgrunn fra en amerikansk studie [14].

1.4 Indikasjoner for strålebehandling med kurativ intensjon

Det vises til Hdir's Handlingsprogram 2010 inklusive evidensgradering [4]

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 behandlingen, men individuell vurdering bør foretas ved alder over 70 år [32,33,34].

For palliativ strålebehandling (ekstern strålebehandling og brachyterapi) vises til kapittel 6.

1.4.1

Ved kjemoradioterapi med kurativ intensjon gis strålebehandlingen samtidig med cytostatikabehandling og evt. andre medikamenter (f.eks monoklonale antistoff). Den tilbys pasienter med lokalavansert, ikke-resektabel, histologisk verifisert øsofagus-cancer, cT2-4cN0-3cM0. 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 behandlingen er vist å kunne gi langtidsoverlevelse [24] (evidensnivå 1a).

Kjemoradioterapi kan også vurderes for pasienter som er medisinsk inoperable. Imidlertid kan pasienter som har kontraindikasjoner mot kirurgisk behandling som ustabil hjertesykdom eller lungesykdom med redusert lungefunksjon, ha de samme kontraindikasjonene mot kjemoradioterapi da betydelige deler av hjerte og lunger blir inkludert i målvolument på grunn av nær beliggenhet.

1.4.2

Basert på nyere dokumentasjon anbefales preoperativ kjemo- eller kjemoradioterapi ved operabel sykdom, stadium cT2cN0cM0 eller høyere [16] (evidensnivå 1a), evt med deltagelse i studie NEORES [4].

1.4.3

Strålebehandling alene kan være aktuelt for pasienter med begrenset eller lokalavansert sykdom som vurderes å ikke tåle kirurgi og/eller kjemoradioterapi [35,36] (evidensnivå 2). Doseringen er forskjellig fra kjemoradioterapi, se 3.3.

2 Forberedelser

2.1 Rekvirering av strålebehandling

Kjemoradioterapi gis vanligvis i en kombinasjon av strålebehandling til 50 Gy og cytostatika i form av cisplatin og 5-FU. Oppstart må times i forhold til evt. cytostatika og kirurgi.

Det skal rekvireres CT med i.v. kontrast etter lokal prosedyre for å måle nyrefunksjonen.

På rekvisisjonen skal tumors lokalisasjon angis med adekvat elektivt målvolum, CTV-E og boostdose til tumor. Spesifikke dosebegrensninger til OAR for den aktuelle pasienten presiseres i rekvisisjonen.

Kritisk ventetid: Behandling med kurativ intensjon bør startes innen to uker fra rekvirering.

2.2 Utredning før strålebehandling

- TNM staging skal gjøres etter endoskopisk og radiologisk utredning, ved vurdering i multidisiplinært team [12,13].
- Lokal tumorutbredelse bør være godt beskrevet ved 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 [37].
- Metastaseutredning omfatter CT collum/thorax/abdomen, og bør omfatte PET og evt. MR (det vises til avsnitt 1.1) [11,38] (evidensnivå 2).
- PET kan også være et hjelpemiddel ved inntegning av målvolumet ved planleggingen av strålebehandlingen og for responsevaluering, vedr. sistnevnte pågår en sammenlignende studie mellom PET og CT [39,40].
- Blodprøver inkludert beregnet clearance og audiometri hvis planlagt cytostatikabehandling.
- Hvis det er indikasjon for bestråling av coeliacusområdet og dette interfererer med nyrene, bør nyrescintigrafi gjøres for å kartlegge hver nyres funksjon.

Diagnostiske undersøkelser som ligger til grunn for strålebehandlingen bør ikke være over 3 uker gamle.

2.2.1 Andre undersøkelser/tiltak

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

Konsultasjon hos ernæringsfysiolog anbefales før strålebehandling.

Ved planlagt kjemoradioterapi anbefales som regel ikke stent på grunn av at den onkologiske behandlingen forventes å gi rask lindring av dysfagi, og fordi stenten kan dislokeres ved tumorregresjon.

2.3 Pasientinformasjon

Pasienten skal gis informasjon, helst både muntlig og skriftlig om forberedelser inklusive CT-undersøkelse med intravenøs kontrast og den planlagte behandlingen.

Pasienten skal også gis informasjon, helst både muntlig og skriftlig, om vanlige akutte og sene strålereaksjoner og risikoen for bivirkninger. Under strålebehandling kan lokale reaksjoner forventes,

f.eks. svie i spiserøret med svelge/spisevansker, tretthet, kvalme, vekttap og hudrødme [21,41]. Tiltak som kan være aktuelle er intensivert ernæringsstøtte, smertestillende, kvalmestillende og lokalbedøvende medikamenter. Ved hoste skal utredning gjøres for å utelukke evt. pneumonitt eller fisteldannelse.

Ernæringen skal følges ukentlig, og det er vanligvis aktuelt med ekstra ernæring via PEG eller sonde. Det er risiko for benmarg-, hjerte-, lunge- nyre- og hørselpåvirkning i løpet av behandlingstiden. Det er beskrevet at opp til 25 % av pasientene avbryter behandlingen på grunn av alvorlig bivirkning, og bruk av G-CSF kan være indisert ved neutropeni [21].

Ved strålebehandling med palliativ intensjon og lavere stråledose er akuttbivirkningene mindre, men forbigående sårhet i spiserøret, smerter 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 [42]. Risikoen er relatert til volum bestrålt lunge respektive hjerte. Senbivirkning i form av fibrosedannelse i øsofagus forekommer hos enkelte pasienter [21,43]. Behandling med blokkering kan da vurderes.

3 Behandlingsplanlegging

3.1 Fiksering/pasientleie

Reproduserbarheten av stråleterapien fra fraksjon til fraksjon er blant annet knyttet til pasientens leie og eventuelle bevegelse på behandlingsbenken under behandlingen. Reproduserbarheten av stråleterapien er også knyttet de indre organenes innbyrdes posisjon, form og bevegelse under og mellom hver behandling. Valg av pasientleie og immobiliseringsutstyr (fiksering) vil derfor kunne komme til å være en avveining mellom nødvendigheten av et komfortabelt pasientleie ligge i, og et pasientleie som optimaliserer indre organers innbyrdes posisjon slik at en høy nok stråledose kan gis til målvolumet uten at risikoorganene mottar uakseptable høye stråledoser. Det finnes ulikt fikseringsutstyr som er utviklet for å øke reproduserbarheten av stråleterapi i thorax, og valg av fikseringsutstyr avhenger av valg av pasientleie.

Ved tumor i nedre og midtre tredjedel av organet posisjoneres pasienten med armer opp. Ved tumor i øvre tredjedel posisjoneres pasienten med armer ned.

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

3.2 Billedopptak for 3-D doseplanlegging

Doseplanleggingen baseres på CT-undersøkelse (evt. supplert med MR/PET [38,39]) med intravenøs kontrast hvis det ikke foreligger kontraindikasjoner til dette. En bør være spesielt observant på nyrefunksjonen ved administrering av i.v. kontrast og samtidig behandling med platinholdig cytostatika. Uttynnet, liten mengde av peroral jodholdig kontrast kan muligens bedre avgrensningen av tumor i øsofagus.

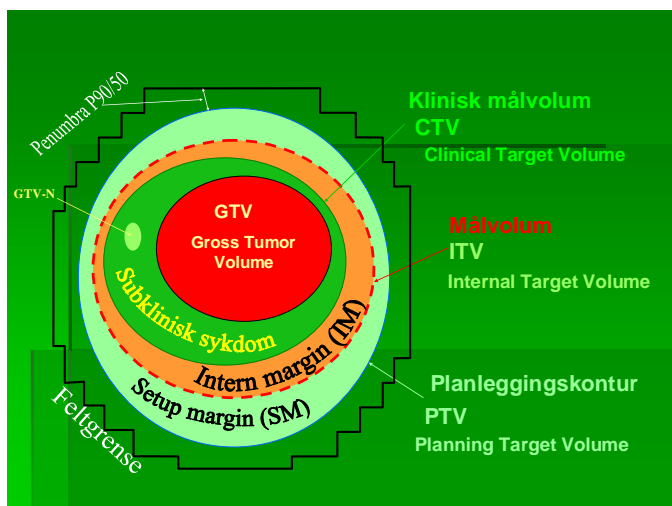
Det bør brukes en CT-snitt tykkelse på maks 3 mm/3 mm snitt som er anbefalt for gode/optimale DRR-bilder. Øvre grense av scanområde bør legges på halsen over skuldrene om ikke annet er angitt. Nedre grense bør legges slik at begge nyrer er med.

Eksternt referansepunkt markeres på sternum, f.eks jugulum.

Direkteinnstilling på simulator er sjelden aktuelt. Også ved palliativ behandling anbefales CT-doseplanlagt behandling.

3.3 Målvolumdefinisjoner for inntegning og rekvirerte doser

Volumdefinisjonene i dette dokumentet bygger på retningslinjer gitt i StrålevernRapport 2003:12 [44] og oppdateringer fra ICRU 83 [45].



Skjematisk framstilling av volumer og marginer for definering av feltgrense i beams eye view.

Lege foretar inntegning av GTV, CTV og evt. ITV, samråd med radiolog anbefales. Diagnostisk CT, PET/CT, endoskopiske funn og resultat av EUS skal tas hensyn til [39,46,] for inntegning av GTV. Volumet PTV inkluderer intern og ekstern innstillingsusikkerhet (se nedenfor). Lokale prosedyrer angir om lege eller doseplanlegger bestemmer PTV/feltgrenser. Bruk av suffikser med doseangivelser anbefales.

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

Flere GTV bør skilles med hjelp av entydig indeksering, f.eks anatomisk, GTV_{tumor} og $GTV_{\text{lymfeknute}}$, eller relatert til tid, GTV_{precyt} eller diagnostisk undersøkelse GTV_{PET} .

Ved flere CTV kan med fordel indeksering med planlagt dose brukes, $CTV_{46\text{Gy}}$ og $CTV_{50\text{Gy}}$.

$CTV_{50\text{Gy}} = CTV_{\text{boost}} = GTV_{\text{tumor}}$ med 10 mm margin i transversale retninger og 20 mm i kraniell og kaudal retning. Volumet skal også inkludere evt. $GTV_{\text{lymfeknute}}$ med 5-10 mm margin i alle retninger.

$CTV_{46\text{Gy}} = CTV\text{-E} = GTV$ og risikoområde for mikroskopisk sykdom på 10 mm paraesophagealt i transversalsnittet men beskjæres mot anatomisk begrensende strukturer, f.eks pleura, pericard eller bein. Longitudinelt i øsofagus forløp legges det til 50 mm til GTV i kraniell og kaudal retning, unntatt ved distal tumor der CTV begrenses 10-20 mm inn i ventrikkel eller ved coeliacusområdet.

Område med $\geq 10\%$ risiko for mikroskopisk tumorinvasjon skal inkluderes i CTV. Ved tumor lokalisert kranialt for carina inkluderes det mediale supraclavikularområdet (ved carotis interna) hvilket gir den kraniale grensen. Ved kaudalt beliggende tumor inkluderes coeliacusområdet som gir den kaudale begrensningen [28,48,49,50,51] Ved lokalisering i carinanivå bør det vurderes hvor hovedsakelig tumor dreneres. Normalt kan ikke både fossa supraclavicularis og coeliacusområdet inkluderes. 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 coeliacale lymfeknutene.

Anbefalte doser:

Anbefalt totaldose til tumor ved kombinert cytostatika og strålebehandling er 50-50,4 Gy (gitt med 1,8-2 Gy/fraksjon) (evidensnivå A).

Anbefalt dose til elektivt volum ved lokalavansert tumor er 46 Gy (evidensnivå D). For øvrig vises det til kapittel nedenfor om normalisering og rapportering av doser.

Anbefalt dose til elektivt preoperativ volum er 40, alternativt 46 Gy med boost som ved lokalavansert sykdom (evidensnivå D).

Anbefalt dose til elektivt volum ved radikal strålebehandling alene er 35 Gy, fulgt av 28 Gy til GTV fulgt av endocavitær boost 8 Gy (evidensnivå D).

Totaldosen til tumor ved kjemoradioterapi er besluttet ved nasjonal konsensus (i NGICG) med bakgrunn i internasjonal dokumentasjon [4,19,52,53] (evidensnivå 1b). 46 Gy til elektivt volum kombinert med cytostatikabehandling vurderes å være tilstrekkelig for ønsket effekt på eventuell mikroskopisk sykdom, og akseptabelt i forhold til risiko for behandlingstoksicitet. Randomiserte studier på totaldose til tumor på 45-50 Gy eller ≥ 60 Gy, viser ikke bedre overlevelse ved høyere dose, men økt risiko for bivirkninger [52] (evidensnivå 1b). Multimodale behandlingsregimer med stråledoser over 50 Gy, bør kun gis innenfor protokoll. Ved radikal strålebehandling uten kjemoterapi kan denne kombineres med brachyterapi [54,55].

3.4 Marginer og marginrelaterte volumer

Definisjonene av disse volumene er hentet fra StrålevernRapport 2003:12 [44], ICRU 83 [45] og Mal for faglige anbefalinger for strålebehandling [5]. Det gis en oversikt over begrep og referanser i vedlegg 3.

Marginer som legges rundt CTV for å danne ITV skal ta høyde for geometrisk usikkerhet knyttet til organbevegelser/deformasjon av target (indre margin IM). Marginer som legges rundt CTV for å danne PTV skal i tillegg ta høyde for variasjon i pasient setup (setup margin SM) og maskinrelaterte feil.

Margin mellom CTV og ITV (IM): Den indre bevegelsen for en tumor distalt i øsofagus og for lymfeknutestasjoner i thorax og øvre abdomen kan være stor på grunn av bevegelse av diafragma, hjerte og lunger og dermed anbefales ca 10 mm i alle retninger, evt. noe mere kaudalt (15-18 mm) [56,57]. Nyere studier med bruk av 4-D CT har bekreftet dette [58,59]. Marginen kan også differensieres relatert til svulstens lokalisasjon, f.eks i kraniale delen av øsofagus og dorsalt der den indre bevegelsen er mindre kan mindre margin vurderes.

Margin mellom CTV og PTV (TM): Med dagens stråleterapiutstyr er feilen knyttet til maskin generelt regnet for å være liten sammenlignet med indre bevegelser og variasjon i setup. Marginen mellom CTV og PTV kalles totalmargin (TM). TM kan finnes ved hjelp av formelen $TM = (IM^2 + SM^2)^{1/2}$ [60]. Både IM og SM inneholder bidrag fra systematiske og tilfeldige feil og det antas at de systematiske feilene gir det største bidraget til den nødvendige totalmarginen [61,62]. For en mer detaljert beskrivelse av prinsippene rundt valg av marginer, henvises det til Mal for utarbeidelser av faglige anbefalinger for strålebehandling [5]. Størrelsen på de systematiske og tilfeldige feilene vil være avhengig av behandlingsopplegget man benytter og av hvilke prosedyrer man har for å kontrollere og korrigere avvik underveis i behandlingen. Whitfield et al rapporterer i en litteraturgjennomgang, bruk av totalmargin på 12-13 mm [63]. I andre studier er det kartlagt den totale endringen under behandlingstiden [64]. Dersom resultatene i disse publikasjonene benyttes sammen med beregningsmetoden til Stroom et al [65] vil dette gi en totalmargin på ca 12 mm i transversalplanet og noe mer i kranio-kaudal retning. Med kjent variasjon i indre bevegelse etter kontroll med 4D-CT og med daglig korreksjon, kan totalmarginen minkes med 3-4 mm (se vedlegg 3).

Anbefaling: Hver enkelt avdeling må vurdere sine standardmarginer ut i fra sitt eget behandlingsopplegg, kontrollrutiner og korreksjonsprotokoll og relatert til spesielle forhold hos den enkelte pasient, men følgende eksempler kan foreslås ut fra CTV og totalmargin i flg formel ovenfor:

PTV_{50 Gy} = CTV_{boost} + 12 mm i transversalplanet og CTV_{boost} + 18 mm i kranio-kaudal retning, evt mindre helt kranielt.

3.5 Risiko- og interessevolumer

Definisjonene av disse volumene er hentet fra StrålevernRapport 2003:12 [44] og oppdateringer fra ICRU 83 [45].

Stråleterapi vil alltid være en avveining mellom ønsket om å avlevere høyest mulig dose til målvolument samtidig som det omkringliggende friskvevet ikke får for høye doser. Ved strålebehandling av øsofagus-cancer er hjerte, lunger, medulla spinalis, nyrer, ventrikkell/duodenum og selve øsofagus å regne som risikoorganer der prioriteringer mellom målvolument og normalvev ofte blir nødvendige [66]. Normalvevstoleranse handler ikke bare om dosenivåer, men ofte også om hvor stort volum som blir bestrålt til hvilken dose, såkalt dose- volum- avhengighet. Karakteristikken av dose- volum-sammenhengen er sterkt knyttet opp mot strukturen av organet, og betraktninger rundt dette må 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 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_{mean} og V_d som er volumet som mottar en viss dose $> d$ (d =dose i Gy, eks V_{20} for lunge).

3.5.1 Lunge

Bivirkningene for lungebestråling kan defineres som akutte strålebivirkninger, pneumonitt (1 til 10 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 totaldose, bestrålt lungevolum og fraksjoneringsmønster i tillegg til pasientens lungefunksjon før behandling. Andre faktorer, f.eks samtidig cytostatika og tumorlokalisasjon kan også være av betydning for strålerelaterte bivirkninger. I ASTRO-QUANTEC arbeidet om lunge er det gjennomgått over 70 artikler med analyser av parametere og endepunkter for lunge. Man finner sterke volum- og fraksjonerings-effekter for stråleindusert pneumonitt, uten at det er noen klar terskelverdi som kan identifiseres. [67].

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-modeller (Normal Tissue Complication Probability) [68,69,70]. Det er også beskrevet at lave stråledoser til større lungevolum kan være av betydning for postoperative lungekomplikasjoner etter radiokjemoterapi ved øsofagus-cancer [71].

Et akseptabelt risikonivå ved lungebestråling kan være 20-25 % risiko for pneumonitt som lar seg behandle med steroider (RTOG grad ≥ 2). Det anses å tilsvare $MLD < 20$ Gy og V_{20} (totale lungevolumet) < 30 % [70]. Milano et al vurderer risikoen for senkomplikasjoner til 5 % ved V_{20} til 20-40 % lungevolum [68]. For pasienter med nedsatt lungefunksjon eller kombinasjonsbehandling med kjemoterapi kan risikoen være høyere. Ved stor lungebelastning anbefales konferering med lungelege og måling av lungefunksjon.

I litteraturen beskrives ulike modeller for prediksjon av sammenhengen mellom strålepneumonitt og stråleindusert fibrose. Det mangler imidlertid større studier som underbygger disse modellene klinisk. Enkelte mindre studier har imidlertid vist en viss korrelasjon mellom grad 2-3 pneumonitt og fibrose [69]. Fibrosedannelse ser ut til å ha en korrelasjon med totaldose (30-35 Gy) og fraksjonsdose [72,73]. For pneumonitt regner man med restitusjon på 0,5 Gy pr dag, men det antas at det ikke foreligger en slik tidsfaktor for fibrosedannelse [70]. $\alpha/\beta=4.0 \pm 0.9$ Gy for pneumonitt (± 1 SD). α/β -ratio for fibrose er lav, sannsynligvis 2-3 [73].

3.5.2 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 [74,74], f.eks pericard effusjon ved pericard $D_{\text{mean}} \geq 26$ Gy og $V_{30} > 46\%$ [74]. Kunnskapen om stråleindusert hjertetoksisitet skriver seg ellers mest fra studier på pasienter med brystkreft eller Hodgkins lymfom, da dette er pasientgrupper med lang overlevelse [76,77]. Aktuelle bivirkninger ved totaldoser i størrelsesorden 30-40 Gy eller mer er: Perikarditt (≥ 35 Gy), kardiomyopati (≥ 35 Gy), skade på kornararteriene (≥ 30 Gy), klaffeskade (≥ 40 Gy) og arytmi [78]. Risiko for perikarditt estimeres til ca 15% ved 30 Gy til ca 45 % av volumet [78]. Ischemisk hjertesykdom blir rapportert som den vanligste bidragsyteren til hjerterelaterte dødsfall [77].

Van der Kogel anslår risikoen for cardiomyopati til 15-20 % ved bestråling av hele hjertet til 30-36 Gy, og han indikerer en α/β -verdi for hjertet på omlag 2-3 Gy [79]. 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 [77].

Det er vanskelig å anbefale klare dosekrav til hjertet for pasienter som strålebehandles for øsofagus-cancer, da begrensninger ved dose til medulla og lunge vil være mer styrende for valg av bestrålingsopplegg på kort sikt. Det er likevel all grunn til å anta at langtidsoverlevende pasienter generelt har stor risiko for å pådra seg stråleinduserte hjertelidelser. 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 [66,80]. Pasientene bør følges opp med tanke på å fange opp hjertebivirkninger på et tidlig stadium.

3.5.3 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 med skade i den hvite materien med påfølgende demyelinisering, mens den andre toppen mest sannsynlig er knyttet opp mot vaskulært betinget skade [81].

Medulla regnes 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_2 benyttes.

I tabellen under ses frekvens av myelopati ved konvensjonelt fraksjonerte regimer (1.8-2.0 Gy pr. fraksjon gitt som 5 fraksjoner pr. uke) [82].

Dose (Gy)	Frekvens (%)
50	0.2
60	6
~ 69	50

Ved kliniske dosenivå, tilsvarende en sannsynlighet for myelopati under 5 %, vil risikoen variere lite med lengden av medulla som bestråles.

Schultheiss analyserte data fra en rekke publikasjoner om stråleindusert myelopati [83]. De estimerte risikoen for myelopati som funksjon av dose for 335 pasienter med bestråling mot cervicalcolumna og for 1956 pasienter med bestråling mot thoracalcolumna ved å benytte en logistisk dose-responsfunksjon hvor α/β -forholdet inngår. Modellen ga en god tilpassing til cervicaldataene, mens tilsvarende tilpassning ikke var mulig for thoracaldataene. De fleste av punktene i dose-responsplottet

for thoracalbestråling lå til høyre for den estimerte dose-responskurven for cervicalcolumna. Dette antyder at thoracalcolumna kanskje har høyere toleransegrenser enn cervicalcolumna.

Ved beregning av biologisk ekvivalente doser ved hjelp av α/β -formelverket benyttes ofte $\alpha/\beta = 2$ Gy [81]. I den store analysen utført av Schultheiss ble derimot α/β estimert til å være 0.87 Gy [83]. Dersom man benytter en så lav α/β -verdi vil man predikere en større effekt for høye fraksjonsdoser i forhold til om man benytter $\alpha/\beta = 2$ Gy.

Medulla regnes som nevnt som et typisk serielt organ. van der Kogel et. al. [84] har testet en rekke modeller for dose-volum effekter observert i rotter, men ingen kunne beskrive alle de eksperimentelle data. De viser at toleransedosen avtar raskt med bestrålt medullalengde for svært små strålefelt, og avtar langsomt ved større feltlengder (> ca 10 mm).

Powers et al fant en volumeffekt for utvikling av myelopati som foreligger ved høy sannsynlighet for skade, men konkluderer med at volumeffekten ikke er relevant ved kliniske doser [85]. Erfaringsmessig antas at sannsynligheten for myelopati ved kliniske medulladoser er så lav at det i praksis ikke går an å detektere noen lengde/volumavhengighet i pasientmaterialer.

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 bør refereres i pasientjournalen. Mange klinikker antar ca. 10 % reduksjon i medullatoleranse ved konkomitant kjemoterapi [71], det vil si at ved radiokjemoterapi bør D_2 ikke overstige 45-46 Gy.

Inntegning av medulla som OAR i øyeblikksbildet byr sjelden på nevneverdige problemer. Selv om det i litteraturen har vært stilt spørsmålsteget ved konseptet PRV (planning risk volume), virker det som om dette konseptet til en viss grad kan fungere for medulla [86]. I praksis kan man tegne inn spinalkanalen og betegne det som PRV istedenfor å tegne inn bare selve medulla som OAR.

3.5.4 Nyrer

Nyrene er å betrakte som organ med parallell struktur og normalvevstoleranse med dose/volum sammenheng. I reviewartikkelen av Milano er det funnet få studier som predikerer sen nyreskade, men ut fra en NTCP-modell angis at mediandosen 17,5-21,5 å tilsvare en 5 % risiko for senskade og 22-26 Gy tilsvare 50 % risiko. Det estimeres at under 17,5-20Gy er den kliniske risikoen < 5 % uten volumavhengighet. Ved høyre doser øker skaderisikoen med økt bestrålt volum [68]. Det er ikke kjent om bestråling til nyrebekken og parenkym har den samme følsomheten.

3.5.5 Øsofagus

Ved bestråling av øsofagus cancer vil en betydelig andel av øsofagus bli bestrålt med bivirkninger som beskrevet ovenfor. Disse lar seg ikke forebygge, da øsofagus inngår i målvolumet. Werner-Wasik et al gir i QUANTEC-artikkelen om øsofagus, en oversikt over risikofaktorer og dosebegrensninger, hovedsakelig for bruk ved strålebehandling ved lungecancer [87]. Senbivirkninger i selve øsofagus er som regel et resultat av fibrose og kan føre til strikturer [88,89]. For behandling av strikturer kan blokkering være aktuelt.

3.5.6 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 $OAR=PRV$ [86].

Inntegning:

PRV_{spinalkanal}: inntegnes med begrensning mot bein hvilket inkluderer en total margin til medulla spinalis [86]. Inntegnes i CT-snitt i hele lengden tilsvarende feltgrenser. Evt. inntegnes også selve medulla spinalis.

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

OAR_{hjerte}: Hjertet tegnes inn med pericard og forkamre, men ikke med store kar. Kranial begrensning er ved nedre kant av høyre lungearterie og kaudalt omfattes apex.

OAR_{nyrer}: På grunn av organbevegelse (>2 cm) kan det være fornuftig å tegne PRV med margin til OAR som hjelp for å redusere dosen til nyrer i hele det området de kan befinne seg. OAR brukes for å vurdere dosegrensen.

Anbefalt maksimal dose ved på forhånd normal organfunksjon og konvensjonell fraksjonering (1,8-2,0 Gy/fraksjon), for:

PRV_{spinalkanal}: 45 Gy (punktdose/lite volum).
OAR_{lunger}: V_{20} (total lunge) < 30-35 % og MLD < 20 Gy.
OAR_{hjerte}: 35-40 Gy til minst mulig volum.
OAR_{nyrer}: V_{20} < 30 % av totalvolumet [68].

3.6 Rapportering av doser og doserelaterte volumer

Definisjonene av disse volumene er hentet fra StrålevernRapport 2003:12 [44] og oppdateringer fra ICRU 83 [45].

Generelt anbefales det å normalisere til mediandosen i PTV (måldosen = mediandosen = 100 %). Flere doseplansystemer har problemer med å normalisere til denne verdien. Det er derimot mulig å beregne mediandosen og deretter re-normalisere til denne doseverdien. Alternativt kan middeldosen benyttes dersom det er mer hensiktsmessig. Dersom det er mye vev med lav tetthet (lunge/luft) inkludert i PTV kan man benytte CTV for normalisering.

Global maksimumdose, D_2 , er definert som dose som gis til 2 % av definert volum og brukes istedenfor punktdosen D_{max} . Den bør være lokalisert i PTV og bør ikke overstige 107 % av måldosen. **Minimumsdosen** til PTV er definert som dosen til 98 % av volumet, D_{98PTV} . D_{98PTV} bør ikke være lavere enn 95 % av måldosen.

Følgende parametere bør rapporteres:

- Mediandosen, D_{50} , til PTV (ev. CTV) med standardavvik. Den bør angis både for hoveddoseplan og for eventuell boostdoseplan.
- Dosen til ICRU:s referansepunkt. Dosen i dette punkt angis som $D_{ICRU-punkt}$. Angis for den totale behandlingen (summert doseplan).
- Global maksimumsdose, D_2 . Angis for summert doseplan.
- Minimumsdosen til PTV, definert som dosen til 98 % av volumet, D_{98PTV} . Angis både for hoveddoseplan og for eventuell boostdoseplan
- Behandlet volum (TV), definert som volumet innenfor 95 % av måldosen. Angis både for hoveddoseplan og for boostdoseplan.
- Konformitetsindeks, definert som forholdet mellom behandlet volum og PTV (ev. CTV).
- Bestrålt volum, definert som det volumet som får en definert dose av betydning for normalvevstoleranse. Det angis ett volum for hvert kritiske organ. Her bør summert doseplan benyttes.

DoseVolumHistogram (DVH) for den totale behandlingen (summert doseplan) skal lages for GTV, CTV, PTV, (samt ITV dersom dette er tegnet), boostvolumer og kritiske organer (se kap.3.5.6).

3.7 Beregningsalgoritmer

På grunn av store tetthetsvariasjoner i behandlingsområdet stilles det store krav til beregningsalgoritmen. Moderne beregningsalgoritmer som collapsed cone (CC) eller anisotropic analytical algorithm (AAA) beskriver virkeligheten bedre enn Pencil Beam og anbefales hvis de er tilgjengelig [90] (evidensnivå B). De Bruk av Pencil Beam algoritmer vil føre til at vurderinger knyttet til doseringen blir gjort på et noe usikkert grunnlag.

3.8 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.

3.9 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.

Behandlingen kan for eksempel startes med felt forfra-bakfra opp til begrensede medulladose (lungevev spares) og deretter skråfelt (ett felt forfra, to felt skrått bakfra) for å fordele dosen til normalvev [66,68]. Det kan være aktuelt med halvblenderteknikk, hvis målvolumet varierer mye i bredden eller i dypet, selv om det generelt ikke er anbefalt å skjøte i makroskopisk tumor. Segmentfelter kan bidra til homogen dose til målvolumet.

3.9.1 IMRT ved øsofagus cancer

IMRT kan være attraktivt og er i doseplanstudier sammenlignet med 3D-CRT av flere [91,92,93]. Klinisk anvendelse av IMRT på cervikale og øvre thorakale øsofagus cancer er også beskrevet [94].

Strålebehandling av øsofagus er krevende pga beliggenheten i forhold til risikoorgan (lunger, hjerte, medulla spinalis) som nevnt i dokumentets kap. 3.5. Det er publisert arbeider som indikerer at bruk av IMRT-teknikk kan gi mer optimal dosefordeling enn såkalt 3DCRT. For behandling av tumor i cervikale øsofagus ble det gjort en sammenlikning mellom IMRT og 3DCRT for 5 pasienter, hvorav 3 hadde inkludert lymfeknuteområder [92]. Det ble brukt 9 feltretninger med lik vinkelavstand og resultatet var både bedre dekning av målvolumene og redusert dose til risikoorganene sammenliknet med 3DCRT. IMRT-behandlingen ble planlagt med samtidig integrert boost (SIB) med tre dosenivå til maks 70 Gy.

En studie [93] med 7 pasienter med lokalavansert sykdom i cervikale og øvre thorakale øsofagus rapporterte god målvolumsdekning med IMRT med fra 5 til 9 felt og utmerket tidlig respons, men både lokale og fjerne residiv samt toksisitet var et problem med mediandose på 64.8 Gy.

Sammenlikning mellom IMRT og konform stråleterapi ble også gjort for 5 pasienter med cancer i øvre øsofagus, med samtidig behandling av elektive og primære målvolum (SIB-IMRT). Her er også konklusjonen at denne teknikken ga markant bedre dosefordeling [94]. Bruk av 7 og 9 feltretninger ga liten gevinst i forhold til 5.

Ut fra disse studiene kan en trekke følgende konklusjoner:

- IMRT-teknikken gir bedre dosefordeling ved behandling av cancer i øvre del av øsofagus, særlig hvis lymfeknuteområder skal inkluderes.
- SIB-IMRT kan med fordel brukes.
- Det er uavklart hvorvidt IMRT gir klare dosefordelingsmessige fordeler i midtre og nedre del av øsofagus, men en bør gjøre en sammenlikning av 3DCRT og SIB-IMRT doseplan for å undersøke en eventuell dosimetrisk gevinst. Verifikasjoner gjøres etter lokale prosedyrer.
- Ved bruk av IMRT (og spesielt med dynamisk mlc-bevegelse) i nedre del av øsofagus der det kan være en del pustebevegelse bør en være forsiktig. Intensitetsgradienten bør begrenses i bevegelsesretningen for å unngå usikker dosering til det som beveger seg.

3.10 Behandlingstid og fraksjonering

Ved konkomitant cytostatika- og strålebehandling er konvensjonell fraksjonering (1.8-2 Gy/fraksjon) brukt i de fleste studier og betraktes som standardbehandling [24]. 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 derfor 2 Gy/fraksjon, 5 dager/uke i løpet av 5 uker (totaldose se ovenfor).

Når konkomitant cytostatika- og strålebehandling ikke er mulig og det vurderes å være indikasjon for strålebehandling alene, er rasjonålet for å bruke hyperfraksjonert, akselerert strålebehandling følgende: Som for hode-hals cancer er det også for spiserørskreft påvist en lav Tpot (T potential doubling time [35,36] både for plateepitelcarcinom og adenocarcinom, 4-5 døgn. Strålebehandling alene med kurativ intensjon kan gis med fraksjonsdose 1,75 Gy x 20 til totaldosen 35 Gy mot elektivt volum og etter 2 ukers pause 28 Gy i 16 fraksjoner mot tumor. Avslutningsvis gis en endocavitær boost på 8 Gy etter 1-2 uker [54,55]. For andre tumorgrupper (lymfom, hode-hals) er det påvist bedre respons og høyere overlevelse ved akselerert, evt hyperfraksjonert strålebehandling [96]. Det beskrevne regimet har vært i bruk i Gøteborg og ved Radiumhospitalet i Oslo [97].

Planlagt behandlingstid bør opprettholdes ved kurativ strålebehandling av øsofagus cancer [89]. Lokale retningslinjer for håndtering av pauser bør være etablert. I anbefalingene til Royal College of Radiologists [98] er øsofagus cancer prioritert i kategori 1. RCR gir generelle anbefalinger på hvordan pauser kan kompenseres slik at total behandlingstid beholdes, for eksempel med 6 fraksjoner per uke, med behandling på lørdag eller søndag eller ved å gi to fraksjoner daglig (f.eks en gang i uka, ved de store volumer som ofte er aktuelt ved øsofagus cancer er denne kompensasjonsform sannsynligvis ikke ønskelig) eller ved at man øker fraksjonsdosen ved de resterende behandlinger. Generelt anbefales det ikke å gi ekstra fraksjon(er) da dette vil gi økt effekt på normalvev og dermed økt risiko for bivirkninger. Er det umulig å kompensere for tapte behandlingdager på annen måte, f.eks. om det har vært lang pause, må dose til risikorganer vurderes nøye og for eksempel basert på beregning etter LQ-formelen.

3.11 Simulering

Simulering etter doseplan/isosenterkontroll

Lokal prosedyre for simulering/virtuell simulering 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.

4 Behandlingens gjennomføring

4.1 Behandlingsteknikk

Lokale prosedyrer.

4.2 Kontroll av behandlingen/tekniske kontroller

Som minimum tas felt/isosenter-kontroll i to plan, vanligvis 0° og 90°, alternativt cone beam CT kontroll (CBCT) ved behandlingsstart (f.eks 3 dager), midtveis og før start av behandling på boostvolumet. Det anbefales NAL (no Action Limit) eller eNAL (extended NAL) som verifikasjonsprotokoller.

Lokale prosedyrer for posisjonering/feltkontroller og godkjenning av disse kan variere. Akseptable avvik er ≤ 5 mm.

4.3 Pasientkontroll i løpet av behandlingen

Potent kjemoterapi og samtidig strålebehandling mot thorax/ øvre abdomen er toksisk. Mange pasienter er underernært på forhånd. En del skal opereres etter neoadjuvant kombinert behandling. Oppfølging spesielt av ernæring underveis må vies stor oppmerksomhet. Ved poliklinisk behandling bør pasientene følges aktivt opp av sykepleier i tillegg til ukentlig legekonsultasjon med vekt og blodprøver; hematologi, albumin og kreatinin. Pasienten bør innlegges og få nedlagt ernæringssonde (hvis sonde/PEG ikke er lagt på forhånd) ved tidlige tegn på ernæringssvikt. Det er ikke uvanlig at det er behov for innleggelse på grunn av sterk akutt strålereaksjon med ernæringsvansker. Rutinemessig oppfølging ved ernæringsfysiolog anbefales. Ved neutropeni kan behandling med G-CSF være aktuelt for å kunne gjennomføre behandling med kurativ intensjon.

4.4 Dokumentasjon og rapportering

Legesammenfatning bør omfatte diagnose, indikasjon, behandlingsintensjon, planlegging, målvolum, måldose, fraksjonering, behandlingstid, dose til kritiske organer, behandlingsgjennomføring, akutte bivirkninger, evt forventet risiko for sene bivirkninger og planlagte kontroller.

Fysikersammendraget bør inneholde dokumentasjon av måldosen og dens standardavvik (σ_D) i PTV, DVH for GTV, PTV og for risikovolumer (OAR).

5 Pasientoppfølging etter avsluttet behandling

Hvis kirurgi er aktuelt gjøres ny vurdering ved multidisiplinært møte 3-4 uker etter avsluttet kjemoterapi. Ellers gjøres første kontroll etter 4-6 uker ved onkologisk avdeling eller tidligere ved behov, f.eks. hvis håndtering av akutte bivirkninger tilsier dette. Senere kontroller og registrering med fokus på behandlingsresultat, residiv og sene behandlingsbivirkninger, bør gjøres regelmessig. Dette kan f.eks. gjennomføres slik at de pasientene som blir operert kontrolleres av kirurg og pasienter som fått onkologisk behandling av onkolog. For kartlegging og evt. behandling av sene bivirkninger av kjemoterapi bør det gjøres kontroll f.eks. etter 5 og 10 år for kurerte pasienter. Hvis kontrollene delegeres til lokalsykehus/fastlege bør statusrapportering til onkologisk avdeling gjøres [4].

6 Palliativ strålebehandling av øsofagustumor

Ved palliativ behandling er det som regel ikke aktuelt med kjemoterapi på grunn av risiko for store bivirkninger av behandlingen. Behandlingen vurderes i forhold til symptomer, sykdomsutbredelse og funksjonsstatus [99]. Ekstern strålebehandling med begrenset strålevolum og kortere behandlingstid evt. i kombinasjon brachyterapi kan gi god lokal symptomlindring [99,100,101].

6.1 Ekstern strålebehandling

Ekstern thorakal strålebehandling er en effektiv symptomlindrende behandling ved smerter og svelgvansker, og medfører vanligvis lite bivirkninger [6].

For planlegging foreslås enkel CT-basert doseplan med inntegning av GTV som omfatter primærtumor og evt. forstørrede glandler i mediastinum. Til dette legges en totalmargin på 1,5–2 cm til PTV.

Ved direkte innstilling på simulator og bruk av forfra-bakfra motgående strålefelt, plasseres feltgrensene 1,5 – 2 cm utenfor de makroskopiske tumorforandringene.

For å redusere 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).

6.2 Brachyterapi

Ved brachyterapi av øsofaguscancer bringer man en radioaktiv kilde inn i øsofagus og bestråler 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 middels (1-2 Gy/t) doserate er blitt brukt, er høydoserate (~12 Gy/t) å foretrekke. Behandling med høydoserate er fordelaktig med tanke på 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 ^{192}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 [99,100,101]. Ved Radiumhospitalet har det vært gitt 1-3 fraksjoner à 8 Gy \times som brachyterapi alene, og 1-2 fraksjoner à 8 Gy brachyterapi i etterkant av 3 Gy \times 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 ”injekilder”, som ved intraluminal brachyterapi. Bivirkninger vil være øsofagitt, ulcerasjon, strikturer og fistler spesielt ved kombinasjon av ekstern strålebehandling og brachyterapi [102,103,104]. Kombinasjon av applikator diameter og avstand til nivået for dosespesifiseringen samt dose/fraksjon og totaldose er bestemmende for bivirkningssannsynligheten.

6.2.1 Anbefaling: Dosering ved brachyterapi

Som palliativ behandling alene: 8 Gy x 3, en fraksjon per uke. Som standard gis brachyterapi alene, i studie gis brachyterapi rett etter stent. Brachyterapi kan gis i tidligere innlagt stent.

Som boost etter ekstern strålebehandling 3 Gy x 10 gis 8 Gy x 2, en behandling i uken.

Fraksjonsdosen 6 Gy brukes der pasienten har fått en del strålebehandling før, men det likevel ligger til rette for brachyterapi.

Som boost etter radikal ekstern strålebehandling alene: 8 Gy x 1, en til to uker etter avsluttet ekstern strålebehandling

7 Bruk og implementering

De faglige anbefalingene vil implementeres via de onkologiske representantene i NGICG-ØV og KVIST til klinisk bruk ved de 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), Anne-Birgitte Jakobsen (onkolog), Trond Strickert (fysiker).

Dato: 1.12.2011

Tid for oppdatering: Senest desember 2012 av NGICG.

8 Referanser

1. Omsorg og kunnskap: Norsk kreftplan. NOU, Norges offentlige utredninger, 1997:20. Oslo: Sosial- og Helsedepartementet, 1997. <http://www.regjeringen.no/nb/dep/hod/dok/nouer/1997/nou-1997-20.html?id=141003> (03.02.11)
2. Nasjonal strategi for arbeid innenfor kreftomsorgen: kvalitet, kompetanse og kapasitet. Rapport. Oslo: Sosial- og Helsedirektoratet, 2004. http://www.regjeringen.no/nb/dep/hod/dok/rapporter_planer/rapporter/2004/nasjonal-strategi-for-arbeid-innenfor-kr.html?id=106140 (03.02.11)
3. Johannessen DC et al. Pilotprosjekt for kliniske revisjoner i stråleterapi. StrålevernRapport 2004:9. Østerås: Statens strålevern, 2004. <http://www.nrpa.no/dav/d122b5f6fc.pdf> (03.02.11)
4. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av spiserørskreft (øsofagus cancer). Oslo: Helsedirektoratet 2007. Oppdatert i 2010. http://www.helsedirektoratet.no/publikasjoner/nasjonale_faglige_retningslinjer/nasjonalt_handlingsprogram_med_retningslinjer_for_diagnostikk_behandling_og_oppf_lging_av_pasienter_med_spiser_rskreft_89504 (03.02.11)
5. Frykholm G. Mal for utarbeidelse av faglige anbefalinger ved strålebehandling i Norge. StrålevernRapport 2010:4. Østerås: Statens strålevern, 2010. <http://www.nrpa.no/dav/4560894481.pdf> (03.02.11)
6. Czito B, Denittis A, Willett C. Esophageal cancer. I: Perez C et al (eds). Principles and practice of radiation oncology. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2004.
7. Strålbehandling vid cancer : en systematisk litteraturoversikt. SBU-rapport 162/1-2. Stockholm: Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU), 2003. http://www.sbu.se/upload/Publikationer/Content0/1/stralbehandling_2003/stralfull.html (03.02.11)
8. Siersema P et al. Guideline diagnosis and treatment of oesophageal carcinoma. Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde 2006; 150(34):1877-82.
9. NCCN clinical practice guidelines in oncology. Esophageal cancer. V.2. 2010. www.nccn.org (03.02.11)
10. Gao X et al. Treatment guideline of radiotherapy for Chinese esophageal carcinoma (draft). Esophageal Carcinoma Cooperative Group of Radiation Oncology Society of Chinese Medical Association. Chinese journal of cancer 2010; 29(10): 855-9. <http://www.cjcsysu.cn/fulltextnew.asp?y=2010&m=10&ym=855> (03.02.11)
11. van Vliet E et al. Staging investigations for oesophageal cancer: a meta-analysis. British Journal of Cancer 2008; 98(3): 547-57. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov.proxy.helsebiblioteket.no/pmc/articles/PMC2243147/?tool=pubmed> (03.02.11)
12. Sobin L, Gospodarowicz M, Wittekind C (eds). TNM Classification of Malignant Tumours. 7th ed. Oxford: Wiley-Blackwell, 2010.
13. Davies AR et al. The multidisciplinary team meeting improves staging accuracy and treatment selection for gastro-esophageal cancer. Diseases of the Esophagus 2006; 19(6): 496-503. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1442-2050.2006.00629.x/pdf> (03.02.11)
14. Cooper JS 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. <http://jama.ama-assn.org/content/281/17/1623.full.pdf+html> (03.02.11)
15. Walsh TN et al. A comparison of multimodal therapy and surgery for esophageal adenocarcinoma. The New England Journal of Medicine 1996; 335(7): 462-467. <http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJM199608153350702> (03.02.11)

16. GebSKI V et al. Survival benefits from neoadjuvant chemoradiotherapy or chemotherapy in oesophageal carcinoma: a meta-analysis. *Lancet Oncology* 2007; 8(3): 226-34.
17. Jin HL et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy for resectable esophageal carcinoma: a meta-analysis. *World Journal of Gastroenterology* 2009; 15(47): 5983-91.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2795187/pdf/WJG-15-5983.pdf> (03.02.11)
18. Medical Research Council Oesophageal Cancer Working Group. Surgical resection with or without preoperative chemotherapy in oesophageal cancer: a randomized controlled trial. *Lancet* 2002; 359(9319): 1727-33.
19. Ancona E et al. Only pathological complete response to neoadjuvant chemotherapy improves significantly the long term survival of patients with resectable esophageal squamous cell carcinoma: final report of a randomized, controlled trial of preoperative chemotherapy versus surgery alone. *Cancer* 2001; 91(11): 2165-74.
20. Arnott SJ et al. Preoperative radiotherapy for esophageal carcinoma. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005; (4): CD001799.
http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clsystrev/articles/CD001799/pdf_fs.html (07.02.11)
21. Stockeld D et al. A Swedish study of chemoradiation in squamous cell carcinoma of the esophagus. *Acta Oncologica* 2001; 40(5): 566-73.
22. Burmeister BH et al. Surgery alone versus chemoradiotherapy followed by surgery for resectable cancer of the oesophagus: a randomized controlled phase III trial. *Lancet Oncology* 2005; 6(9): 659-68.
23. Malthaner R et al. Neoadjuvant or adjuvant therapy for resectable esophageal cancer: a systematic review and meta-analysis. *BMC Medicine* 2004; 2: 35.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC529457/pdf/1741-7015-2-35.pdf> (07.02.11)
24. 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; (1): CD002092.
25. Stahl M et al. Chemoradiation with and without surgery in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the esofagus. *Journal of Clinical Oncology* 2005; 23(10): 2310-7.
26. Gardner-Thorpe J, Hardwick RH, Dwerryhouse SJ. Salvage oesophagectomy after local failure of definitive chemoradiotherapy. *British Journal of Surgery* 2007; 94(9): 1059-66.
27. Smithers BM et al. Outcomes from salvage esophagectomy post definitive chemoradiotherapy compared with resection following preoperative neoadjuvant chemoradiotherapy. *Diseases of the Esophagus* 2007; 20(6): 471-7.
28. Haustermans K, Lerut A. Esophageal tumors. I: Gregoire V, Scalliet P, Ang K eds. *Clinical target volumes in conformal and intensity modulated radiation therapy: a clinical guide to cancer treatment*. Berlin: Springer-Verlag, 2004: 107-19.
29. Huang W et al. Pattern of lymph node metastases and its implication in radiotherapeutic clinical target volume in patients with thoracic esophageal squamous cell carcinoma: a report of 1077 cases. *Radiotherapy and Oncology* 2010; 95(2): 229-33.
30. Chiarion-Sileni V et al. Phase II trial of docetaxel, cisplatin and fluorouracil followed by carboplatin and radiotherapy in locally advanced oesophageal cancer. *British Journal of Cancer* 2007; 96(3): 432-8.
31. O'Connor BM et al. Concurrent oxaliplatin, 5-fluorouracil and radiotherapy in the treatment of locally advanced esophageal carcinoma. *Cancer Journal* 2007; 13(2): 119-24.
32. Anderson SE et al. Combined modality chemoradiation in elderly oesophageal cancer patients. *British Journal of Cancer* 2007; 96(12): 1823-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2359964/pdf/6603821a.pdf> (07.02.11)

33. Takeuchi S et al. A retrospective study of definitive chemoradiotherapy for elderly patients with oesophageal cancer. *American Journal of Clinical Oncology* 2007; 002030 (6): 607-11.
34. Berger B, Belka C. Evidence-based radiation oncology: oesophagus. *Radiotherapy and Oncology* 2009; 92(2): 276-90.
35. Pasquier D et al. External beam radiation therapy followed by high-dose-rate brachytherapy for inoperable superficial esophageal carcinoma. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 2006; 65(5): 1456-61.
36. Churn M, Jones B, Myint AS. 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. *Clinical Oncology* 2002; 14(2):117-22.
37. Kelly S et al. A systematic review of the staging performance of endoscopic ultrasound in gastro-oesophageal carcinoma. *Gut* 2001; 49(4): 534-9.
38. Fletcher JW et al. Recommendations on the use of 18F-FDG PET in oncology. *Journal of Nuclear Medicine* 2008; 49(3):480-508.
39. Muijs C et al. A systematic review on the role of FDG-PET/CT in tumour delineation and radiotherapy planning in patients with esophageal cancer. *Radiotherapy and Oncology* 2010; 97(2): 165-71.
40. van Heijl M et al. NEOadjuvant therapy monitoring with PET and CT in Esophageal cancer (NEOPEC-trial). *BMC Medical Physics* 2008; 8: 3.
<http://www.biomedcentral.com/content/pdf/1756-6649-8-3.pdf> (07.02.11)
41. Herskovic A et al. Combined chemotherapy and radiotherapy compared with radiotherapy alone in patients with cancer of the oesophagus. *New England Journal of Medicine* 1992; 326(24): 1593-8. <http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJM199206113262403> (07.02.11)
42. al-Sarraf M et al. Progress report of combined chemoradiotherapy versus radiotherapy alone in patients with esophageal cancer: an intergroup study. *Journal of Clinical Oncology* 1997; 15(1): 277-84.
43. Morota M et al. Late toxicity after definitive concurrent chemoradiotherapy for thoracic esophageal carcinoma. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 2009; 75(1):122-8.
44. 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/dav/a1de986ad7.pdf> (07.02.11)
45. Prescribing, recording, and reporting intensity-modulated photon-beam therapy (IMRT). ICRU Report 83. *Journal of the ICRU* 2010; 10(1).
46. Thomas E et al. The role of endoscopic ultrasound (EUS) in planning radiotherapy target volumes for oesophageal cancer. *Radiotherapy and Oncology* 2004; 73(2):149-51.
47. Leong T et al. A prospective study to evaluate the impact of FDG-PET on CT-based radiotherapy treatment planning for oesophageal cancer. *Radiotherapy and Oncology* 2006; 78(3):254-61.
48. Calais G, Asquier E, Louisot P. Gross tumor volume and clinical target volume: esophageal tumors. *Cancer Radiothérapie* 2001; 5(5): 515-22. In French.
49. Meier I et al. Adenocarcinoma of the esophagogastric junction: the pattern of metastatic lymph node dissemination as a rationale for elective lymphatic target volume definition. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 2008; 70(5): 1408-17.
50. Gao X et al. Pathological analysis of clinical target volume margin for radiotherapy in patients with esophageal and gastroesophageal junction carcinoma. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 2007; 67(2): 389-96.

51. Whitfield G et al. Radical chemoradiotherapy for adenocarcinoma of the distal oesophagus and oesophagogastric junction: what planning margins should we use? *British Journal of Radiology* 2008; 81(972): 921-34.
52. Minsky B 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. *Journal of Clinical Oncology* 2002; 20(5): 1167-74.
53. Zhang Z et al. Dose-response relationship in locoregional control for patients with stage II-III esophageal cancer treated with concurrent chemotherapy and radiotherapy. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 2005; 61(3): 656-64.
54. Wang Y et al. Comparison between continuous accelerated hyperfractionated and late-course accelerated hyperfractionated radiotherapy for esophageal carcinoma. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 2002; 54(1): 131-6.
55. Shi XH, Yao W, Liu T. Late course accelerated fractionation in radiotherapy of esophageal carcinoma. *Radiotherapy and Oncology* 1999; 51(1): 21-6.
56. Lorcher F et al. Esophageal cancer: determination of internal target volume for conformal radiotherapy. *Radiotherapy and Oncology* 2006; 80(3):327-32.
57. Langen KM, Jones DT. Organ motion and its management. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 2001; 50(1): 265-278.
58. Patel AA et al. Implications of respiratory motion as measured by four-dimensional computed tomography for radiation treatment planning of esophageal cancer. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 2009; 74(1): 290-6.
59. Dieleman EM et al. Four-dimensional computed tomographic analysis of esophageal mobility during normal respiration. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 2007; 67(3): 775-80.
60. 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.
61. Stroom JC et al. Inclusion of geometrical uncertainties in radiotherapy treatment planning by means of coverage probability. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 1999; 43(4): 905-919.
62. van Herk M et al. The probability of correct target dosage: dose-population histograms for deriving treatment margins in radiotherapy. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 2000; 47(4): 1121-1135.
63. Whitfield G et al. Radical chemoradiotherapy for adenocarcinoma of the distal oesophagus and oesophagogastric junction: what planning margins should we use. *British Journal of Radiology* 2008; 81(972): 921-34.
64. Cohen R et al. Esophageal motion during radiotherapy: quantification and margin implications. *Diseases of the Esophagus* 2010; 23(6): 473-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2933373/pdf/nihms228221.pdf> (07.02.11)
65. Stroom JC, Heijmen BJ. Geometrical uncertainties, radiotherapy planning margins, and the ICRU-62 report. *Radiotherapy and Oncology* 2002; 64(1): 75-83.
66. Hong T et al. Considerations in treatment planning for esophageal cancer. *Seminars in Radiation Oncology* 2007; 17(1): 53-61.
67. Marks LB et al. Radiation dose-volume effects in the lung. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 2010; 76(3 suppl): S70-76.
68. Milano MT, Constine LS, Okunieff P. Normal tissue tolerance dose metrics for radiation therapy of major organs. *Seminars in Radiation Oncology* 2007; 17(2): 131-40.

69. Kwa SL et al. Radiation pneumonitis as a function of mean lung dose: an analysis of pooled data of 540 patients. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 1998; 42(1): 1-9.
70. 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. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 2006; 65(4): 1075-86.
71. Wang SL et al. Investigation of clinical and dosimetric factors associated with postoperative pulmonary complications in esophageal cancer patients treated with concurrent chemoradiotherapy followed by surgery. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 2006; 64(3): 692-9.
72. 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.
73. Bentzen SM, Skoczylas JZ, Bernier J. Quantitative clinical radiobiology of early and late lung reactions. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 2000; 76(4): 453-62.
74. Tripp P et al. Cardiac function after chemoradiation for esophageal cancer : comparison of heart dose-volume histogram parameters to multiple gated acquisition scan changes. *Diseases of the Esophagus* 2005; 18(6): 400-5.
75. Wei X et al. Risk factors for pericardial effusion in inoperable esophageal cancer patients treated with definitive chemoradiation therapy. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 2008; 70(3): 707-14.
76. Gyenes G 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. *Radiotherapy and Oncology* 1998; 48(2): 185-190.
77. Adams MJ et al. Cardiovascular status in long-term survivors of Hodgkin's disease treated with chest radiotherapy. *Journal of Clinical Oncology* 2004; 22(15): 3139-48.
78. Gagliardi G et al. Radiation dose-volume effects in the heart. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 2010; 76(3 suppl): S77-S85.
79. van der Kogel AJ. Radiation response and tolerance of normal tissue. I: Steel GG ed. *Basic clinical radiobiology*. London: Hodder Arnold, 2002: 30-41.
80. Cominos M et al. Quantification and reduction of cardiac dose in radical radiotherapy for oesophageal cancer. *British Journal of Radiology* 2005; 78(936): 1069-74.
81. Schultheiss TE, Higgins EM, El-Mahdi AM. The latent period in clinical radiation myelopathy. *Int International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 1984; 10(7):1109-15.
82. Kirkpatrick J, van der Kogel AJ, Schultheiss T. Radiation dose-volume effects in the spinal cord. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 2010; 76(3suppl): S42-S49.
83. Schultheiss T. The radiation dose-response of the human spinal cord. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 2008; 71(5): 1455-9.
84. van der Kogel AJ. Dose-volume effects in the spinal cord. *Raditherapy and Oncology* 1993; 29(2): 105-109.
85. Powers B et al. Volume effects in the irradiated canine spinal cord: do they exist when the probability of injury is low? *Radiotherapy and Oncology* 1998; 46(3): 297-306.
86. Stroom J, Heijmen B. Limitations of the planning organ at risk volume (PRV) concept. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 2006; 66(1):279-86.
87. Werner-Wasik M et al. Radiation dose-volume effects in the esophagus. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 2010; 76(3 suppl): S86-S93.

88. Bradley J, Movsas B. Radiation esophagitis: predictive factors and preventive strategies. *Seminars in Radiation Oncology* 2004; 14(4): 280-6.
89. Rose J et al. Systematic review of dose-volume parameters in the prediction of esophagitis in thoracic radiotherapy. *Radiotherapy and Oncology* 2009; 91(3): 282-7.
90. 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.
91. Nutting C et al. A comparison of conformal and intensity-modulated techniques for oesophageal radiotherapy. *Radiotherapy and Oncology* 2001; 61(2): 157-63.
92. Chandra A. Feasibility of using intensity-modulated radiotherapy to improve lung sparing in treatment planning for distal esophageal cancer. *Radiotherapy and Oncology* 2005; 77(3): 247-53.
93. Fenkell L et al. Dosimetric comparison of IMRT vs. 3D conformal radiotherapy in the treatment of cancer of the cervical esophagus. *Radiotherapy and Oncology* 2009; 89(3): 287-91.
94. Wang S et al. Intensity-modulated radiation therapy with concurrent chemotherapy for locally advanced cervical and upper thoracic esophageal cancer. *World Journal of Gastroenterology* 2006; 12(34): 5501-8.
95. Fu W et al. Comparison of conformal and intensity-modulated techniques for simultaneous integrated boost radiotherapy of upper esophageal carcinoma. *World Journal of Gastroenterology* 2004; 10(8): 1098-1102.
96. Overgaard J, Hansen H, Specht L et al. Five compared with six fractions per week of conventional radiotherapy of squamous-cell carcinoma of head and neck: DAHANCA 6&7 randomized controlled trial. *Lancet* 2003;362:933-40.
97. Amdal C. Radiumhospitalet 2010.
98. Guidelines for the management of the unscheduled interruption or prolongation of a radical course of radiotherapy. BFCO(02)5. London: Royal College of Radiologists, RCR, 2002.
99. Homs MY, Kuipers EJ, Siersema PD. Palliative therapy. *Journal of Surgical Oncology* 2005; 92(3): 246-56.
100. Homs MY et al. Single-dose brachytherapy versus metal stent placement for the palliation of dysphagia from oesophageal cancer: multicentre randomised trial. *Lancet* 2004; 364(9444): 1497-504.
101. Bergquist H et al. Stent insertion or endoluminal brachytherapy as palliation of patients with advanced cancer of the esophagus and gastroesophageal junction: results of a randomised controlled clinical trial. *Diseases of the Esophagus* 2005; 18(3): 131-9.
102. Churn M, Jones B, Sun Myint AS. 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. *Clinical Oncology* 2002; 14(2):117-22.
103. Datta NR al. A non-randomized comparison of two radiotherapy protocols in inoperable squamous cell carcinoma of the oesophagus. *Clinical Oncology* 1998; 10(5): 306-12.
104. Gaspar LE 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. Evidensgradering

Studietype	Evidensnivå	Gradering av anbefalinger
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

Vedlegg 2

TNM-klassifikasjon (2010, ref 11)

Øsofagus inndeling:

Cervikal: Fra cricoid brysket til thoraksinngangen.

Thorakal: Øvre thorakal: Fra thoraksinngangen til tracheabifurkasjonen.

Midtre thorakal: Den proksimale halvdel mellom tracheabifurkasjonen og cardia.

Nedre thorakal: Den distale halvdel mellom tracheabifurkasjonen og cardia.

Oesophagogastric overgang/cardia

Regionale lymfeknuter: Uansett lokalisasjon av primærtumor er de locoregionale lymfeknutene i øsofagus drenasjeområde inklusive paraoesophagealt cervikalt og ved truncus coeliacus.

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

T4a i pleura, pericard, diafragma

T4b i aorta, virvelkorpus, trachea

N

NX = Regionale lymfeknuter kan ikke vurderes

N0 = Ingen regionale lymfeknutemetastaser

N1 = Metastase til 1-2 regionale lymfeknuter

N2 = Metastase til 3-6 regionale lymfeknuter

N3 = Metastase til ≥ 7 regionale lymfeknuter

M

MX = Fjernmetastaser kan ikke vurderes

M0 = Ingen fjernmetastaser

M1 = Fjernmetastaser

Vedlegg 3 Marginer

Fysiologisk bevegelse av øsofagus skyldes respirasjon, hjerteaksjon og peristaltikk (59). Tabellen viser utledete IM-marginer som resultat av studier av øsofagusbevegelser, hovedsaklig registrert med bruk av 4DCT. Resultatene tyder på at bevegelsene har ulik amplitude, avhengig av hvilken del av organet som betraktes og hvilken retning av bevegelsen som måles. Det er vel et spørsmål om en i praksis kan utforme marginene så detaljert som disse dataene gir muligheten for. Det er et grunnlag for å skille mellom høyre og venstre side.

Ut fra resultatene i tabellen foreslås følgende indre marginer:

Venstre: 10 mm / Høgre: 8 mm / AP: 8 -10 mm / Cran- caud: 15 – 18 mm.

Med innstillingsusikkerhet, (5 mm er en realistisk størrelse) fås for totalmarginene, TM, etter den kvadratiske summasjonsformelen:

TM: Venstre: 12 mm / Høgre: 10 mm / AP: 10 -12 mm / Cran- caud: 17 – 19 mm.

Ca oesopaghi – indre marginer for målvolumet pga organbevegelse

(verdiene representerer 95 percentilen av fordelingen)

Alle dimensjoner i mm

Forfatter	Metode	Betingelser	IM (CTV – ITV) Right-Left			IM (CTV – ITV) AP			IM Sup / inf	IM Radi elt
			prox	mid	cau dal	prox	mid	cau dal		
Dielman <i>et al</i> Ref (53)	4DCT	Normal resp, intra.fraksj. bev	5	7	9	5	6	8		
Patel <i>et al</i> Ref (52)	4DCT	Normal resp, intra. fraksj.bev		7.5			7.5		15	
Zhao <i>et al</i> R&O 2007; 84:283	4DCT	GE junction		10 ve / 8 hø			11 ant / 6 pos t			
Yaremko <i>et al</i> IJROBP 2008; 70 (1), p145	4DCT Deformable image reg	Normal resp, intra. fraksj.bev							18	8
Cohen <i>et al</i> Ref (59)	CT før – etter gitt fraksjon	Normal resp.	12 ve / 8 hø			9 ant / 10 post				
			20 - 30 mm radial expansion from GTV to "block edge" (i.e. feltgrensen)							

Definisjonen av PTV vil da skje etter 4 ulike varianter, som skissert i tabellen:

- I. Individuelle bestemmelse av IM - funnet ved langsomt skann ved å lokalisere ekstremverdiene av GTV for den enkelte pasient. Det antas en viss usikkerhet Δ_{IM} i denne bestemmelsen. PTV finnes ved å addere en modifisert SM (SetupMargin) til ITV (pga Δ_{IM}).
 - a. Lokale verdier for SM (Setup Margin) er kjent.
 - b. Lokale verdier for SM (Setup Margin) er ukjent - må bruke anslåtte (generiske) verdier.

- II. Ingen individuell bestemmelse av IM, må bruke anslåtte (generiske verdier).
- Lokale verdier for SM (Setup Margin) er kjent.
 - Lokale verdier for SM (Setup Margin) er ukjent - må bruke anslåtte (generiske) verdier.

Merknad: kvadratisk summering av marginene forutsetter at usikkerhetene de representerer er ukorrelerte.

	ITV	SM (PTV – ITV)	Margin M fra ITV _{4DCT} til PTV	PTV
I	ITV bestemt ved 4DCT-måling på den enkelte pasient - "liten" usikkerhet Δ_{IM} i IM1			
I A	ITV _{4DCT} → CTV + IM _{4DCT_målt}	Lokale verdier kjent	$M_k = \sqrt{\Delta_{IM}^2 + SM_{kjent}^2}$	PTV ≈ ITV _{4DCT} + M _k
I B	ITV _{4DCT} → CTV + IM _{4DCT_målt}	Lokale verdier ukjent – må anslå verdi	$M_a = \sqrt{\Delta_{IM}^2 + SM_{anslått}^2}$	PTV ≈ ITV _{4DCT} + M _a
	ITV = CTV + IM		TM (PTV – CTV)	
II	ITV anslått ut fra publiserte verdier av GTV-bevegelse			
II A	Ingen 4DCT data - ITV anslås fra anbefalte verdier for IM: IM _a	Lokale verdier ukjent – må anslå verdi	$TM_{aa} = \sqrt{IM_a^2 + SM_{anslått}^2}$	PTV ≈ CTV + TM _{aa}
II B	Ingen 4DCT data - ITV anslås fra anbefalte verdier for IM: IM _a	Lokale verdier kjent	$TM_{ak} = \sqrt{IM_a^2 + SM_{kjent}^2}$	PTV ≈ CTV + TM _{ak}