Kirurgisk behandling

– af karcinom i esophagus inkl. gastroesophageale overgang

Version 3.0

GODKENDT
Faglig godkendelse
29. januar 2025 (DEGC)
Administrativ godkendelse
20. marts 2025 (Sekretariatet for Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet)

REVISION
Planlagt: 15. marts 2027

INDEKSERING
DEGC, Esophagus, Gastroesophageale overgang, kirurgi

Nyt siden sidst (ændringslog)

Nyt siden version 2.0

Retningslinjeafsnit	Beskrivelse af ændring
Anbefalinger	Anbefalinger nr. 1, 8 og 11 har fået nye formuleringer. Der er tilkommet anbefaling nr. 15.
Referencer	Ad anbefalinger 1-2 er der i bilag tilføjet Billedet 1. samt to nye referencer 46,47 Ad anbefalinger 7-8 ny reference 48 Ad anbefaling 15 ny ref. 49

Indholdsfortegnelse

1. Anbefalinger (Quick guide) 4
Kirurgisk behandling af cancer i esophagus og den gastroesophageale overgang (GEJ) 4
2. Introduktion 6
3. Grundlag 7
Kirurgisk behandling af cancer i esophagus og den gastroesophageale overgang (GEJ) 7
4. Referencer 13
5. Metode 16
6. Monitorering 18
7. Bilag 19
8. Om denne kliniske retningslinje 20

1. Anbefalinger (Quick guide)

Kirurgisk behandling af cancer i esophagus og den gastroesophageale overgang (GEJ)

Kirurgisk behandling af superficielle karcinomer (T1N0M0)

1. **Superficielle karcinomer (T1N0M0) bør behandles med endoskopisk resektion med henblik på radikalitet eller makroskopisk biopsi (B)**

2. **Patienter som behandles med EMR/ESD bør følges i et kontrolprogram med gentagende endoskopier efter individuel vurdering (D)**

Kirurgisk behandling af andre, resektable karcinomer (> T1bsm1N0M0)

3. **Operable patienter med resektable T1bsm2-3N0-3M0 tumorer tilbydes up front esophagus resektion med gastric pull up. T2-T4aN0-3M0 tumorer skal tilbydes resektion forudgået af neoadjuverende onkologisk behandling. T4b tumor er som hovedregel ikke resektable (A)**

4. **Operationen bør bestå i en resektion af øvre del af ventriklen og nedre esophagus samt en rekonstruktion i thorax eller på hals som en esophago-gastrisk anastomose (D)**

5. **Karcinomer ved GEJ med epicenter mere end 2 cm under Z-linjen (Siewert III) bør behandles som ventrikelcancer med total gastrektomi med esophago-jejunal anastomose (D)**

6. **For de patienter med cervical esophagus cancer der ikke kan modtage definitiv kemoradioterapi kan man vælge operation. Dette bør foregå i et samarbejde med abdominal-, thorax-, øre-næse-hals- og plastikkirurgisk deltagelse afhængig af resektionens omfang. I de situationer hvor operationen ikke kan gennemføres med frit tyndtarmstransplantant kan man vælge at foretage en coloninterposition/ventrikel konduite" (D)**

7. **Den abdominale del af operationen bør foretages med minimal invasiv teknik (laparoskopi/robot-assisteret) (A)**

8. **Den thorakale del af operationen bør foretages med minimal invasiv teknik (thoracoskopi/robot-assisteret) såfremt dette er teknisk muligt (B)**

9. **Orale resektionsrande bør være mindst 5 cm (målt in vivo) for adenokarcinom og mindst 3 cm (målt in vivo) for planocellulært karcinom, gælder dog ikke for endoskopisk resektion (B)**

10. **I tvivlstilfælde bør der foretages peroperativ frysemikroskopi (D)**

11. **Med henblik på korrekt N-staging bør der fjernes flest mulige lymfeknuder under hensyntagen til risikoen for læsion af nærliggende strukturer og som minimum bør der fjernes og identificeres 16 lymfeknuder (B)**

12. **Der bør udføres 2-felts lymfeknudedissektion med fjernelse af lymfeknuder abdominalt (D1+) og thorakalt (dissektion subkarinalt og paraesophagealt) (D)**

13. **Der bør ikke anlægges esophagusstent hos patienter, der skønnes kandidater til kurativ intenderet behandling (B)**

14. **Den gastro-esophageale anastomose bør dækkes med oment, såfremt det er teknisk muligt (A)**

15. **Operation bør udføres 4-8 uger efter endt præoperativ onkologisk behandling (B)**

2. Introduktion

Esophagus- og gastroesophageal (GEJ) cancer har tidligere i Danmark været opfattet som to forskellige sygdomme. Internationalt opfattes de dog som en sygdom (med undtagelse af GEJ-cancer, Siewert III) jf. gældende TNM klassifikation (TNM Classification of malignant tumours 8th Edition), hvorfor sygdommene fremover omtales under betegnelsen esophaguscancer.
Der diagnosticeres årligt i Danmark ca. 900 patienter med esophaguscancer. Medianalderen er omkring 70 år, og mænd rammes oftere end kvinder af sygdommen. Op mod to-tredjedele af patienterne kan ikke tilbydes behandling med helbredende sigte, da de på diagnosetidspunktet enten har dissemineret sygdom eller er i for dårlig almen tilstand til at kunne gennemgå behandling.
Behandlingen af esophaguscancer foregår i tæt samarbejde mellem kirurger, thoraxkirurger og onkologer. Den operative behandling er belastende for patienterne umiddelbart postoperativt, men mange har også betydende senfølger. Patienter, der er kurativt intenderet behandlet for esophaguscancer, har en relativ dårlig 5-års overlevelse. En præcis præoperativ vurdering af den enkelte patient er derfor vigtig for at selektere de patienter, der vil have gavn af den kirurgiske behandling.
Behandlingen af esophaguscancer foregår på højtspecialerede enheder (p.t. i Aalborg, Aarhus, Odense og på Rigshospitalet).

Formål

Det overordnede formål med denne retningslinje, er at understøtte en evidensbaseret kræftindsats af høj og ensartet kvalitet på tværs af Danmark inden for kirurgisk behandling af esophaguscancer.

Patientgruppe

Denne guideline omhandler kirurgisk behandling af patienter med primært karcinom (planocellulært karcinom og adenokarcinom) med udgangspunkt i esophagus. Behandlingen af andre histologiske undertyper (f.eks. gastrointestinal stromale tumorer, neuroendokrine tumorer, sarkomer, malignt melanom) omtales i andre guidelines.

Målgruppe for brug af retningslinjen

Denne retningslinje skal primært understøtte det kliniske arbejde og udviklingen af den kliniske kvalitet, hvorfor den primære målgruppe er klinisk arbejdende sundhedsprofessionelle i det danske sundhedsvæsen som varetager behandlingen af patienter med esophaguscancer.

3. Grundlag

Kirurgisk behandling af cancer i esophagus og den gastroesophageale overgang (GEJ)

Kirurgisk behandling af superficielle karcinomer (T1N0M0)

1. **Superficielle karcinomer (T1N0M0) bør behandles med endoskopisk resektion med henblik på radikalitet eller makroskopisk biopsi (B)**

2. **Patienter som behandles med EMR/ESD bør følges i et kontrolprogram med gentagende endoskopier efter individuel vurdering (D)**

Kirurgisk behandling af andre, resektable karcinomer (> T1bsm1N0M0)

3. **Operable patienter med resektable T1bsm2-3N0-3M0 tumorer tilbydes up front esophagus resektion med gastric pull up. T2-T4aN0-3M0 tumorer skal tilbydes resektion forudgået af neoadjuverende onkologisk behandling. T4b tumor er som hovedregel ikke resektable (A)**

4. **Operationen bør bestå i en resektion af øvre del af ventriklen og nedre esophagus samt en rekonstruktion i thorax eller på hals som en esophago-gastrisk anastomose (D)**

5. **Karcinomer ved GEJ med epicenter mere end 2 cm under Z-linjen (Siewert III) bør behandles som ventrikelcancer med total gastrektomi med esophago-jejunal anastomose (D)**

6. **For de patienter med cervical esophagus cancer der ikke kan modtage definitiv kemoradioterapi kan man vælge operation. Dette bør foregå i et samarbejde med abdominal-, thorax-, øre-næse-hals- og plastikkirurgisk deltagelse afhængig af resektionens omfang. I de situationer hvor operationen ikke kan gennemføres med frit tyndtarmstransplantant kan man vælge at foretage en coloninterposition/ventrikel konduite" (D)**

7. **Den abdominale del af operationen bør foretages med minimal invasiv teknik (laparoskopi/robot-assisteret) (A)**

8. **Den thorakale del af operationen bør foretages med minimal invasiv teknik (thoracoskopi/robot-assisteret) såfremt dette er teknisk muligt (B)**

9. **Orale resektionsrande bør være mindst 5 cm (målt in vivo) for adenokarcinom og mindst 3 cm (målt in vivo) for planocellulært karcinom, gælder dog ikke for endoskopisk resektion (B)**

10. **I tvivlstilfælde bør der foretages peroperativ frysemikroskopi (D)**

11. **Med henblik på korrekt N-staging bør der fjernes flest mulige lymfeknuder under hensyntagen til risikoen for læsion af nærliggende strukturer og som minimum bør der fjernes og identificeres 16 lymfeknuder (B)**

12. **Der bør udføres 2-felts lymfeknudedissektion med fjernelse af lymfeknuder abdominalt (D1+) og thorakalt (dissektion subkarinalt og paraesophagealt) (D)**

13. **Der bør ikke anlægges esophagusstent hos patienter, der skønnes kandidater til kurativ intenderet behandling (B)**

14. **Den gastro-esophageale anastomose bør dækkes med oment, såfremt det er teknisk muligt (A)**

15. **Operation bør udføres 4-8 uger efter endt præoperativ onkologisk behandling (B)**

Litteratur og evidensgennemgang

Kirurgisk behandling af superficielle karcinomer (≤ T1bsm1N0M0)

Ad anbefaling 1 og 2: Få studier har sammenlignet endoskopisk resektion med esophagusresektion hos patienter med superficielle karcinomer i esophagus, som begrænser sig til slimhinden. Hos patienter med planocellulært karcinom har et enkelt retrospektivt kohortestudie (1) [2b], hvor man sammenlignede endoskpisk mukosaresektion (EMR) med esophagusresektion, ikke fundet forskel i dødelighed hos de 2 patientgrupper(1).
Et tilsvarende studie (2) [2b], hvor man sammenlignede EMR med thorakoabdominal cardiaresektion hos patienter med tidligt adenokarcinom (T1aN0M0), viste ingen forskel i overlevelse hos de 2 grupper, men 6,6% af patienterne i EMR-gruppen udviklede lokalrecidiv/metakron neoplasi over en median followup-periode på 4,1 år.
Dette skal sammenholdes med den betydelige risiko for morbiditet, som kan være forbundet med en thorakoabdominal esophagusresektion.
For intramukosale tumores (T1), både adenokarcinom (< 10 mm) og planocellulært karcinom anbefales lokal endoskopisk en-bloc resektion af tumor med ESD som makrobiopsi. Anbefaling gives da ESD derved vil fungere som makrobiopsi og dermed danne grundlag for en endelig stratificering af den videre behandling og kontrol. Risikoen for lymfeknude metastase (N+ sygdom) er næsten ikke-eksisterende ved T1a cancere samt højt differentierede T1b sm1 cancere uden lymfovaskulær invasion, men mere end 20% for T1b cancere (3-5) [4]. Endvidere er risici ved endoskopisk resektion mindre end komplikationsrisici ved operation.

Et enkelt randomiseret studie (6) [1b] med få patienter har undersøgt muligheden for at opnå en fri resektionsrand (R0) ved hhv. EMR og ESD. Her opnåede flere patienter en R0-resektion ved ESD sammenlignet med EMR. Ved disse overfladiske tumorer skal man dog generelt være varsom med at anvende R-status som en surrogatmarkør for langtidsoverlevelse.
I henhold til de Europæiske guidelines (ESGE) kan EMR foretages for mindre adenokarcinomer, men ved større resektioner af adenokarcinomer bør ESD foretages pga. risikoen for manglende en-blok resektion ved EMR. Ved planocellulære karcinomer bør der foretages ESD (7) [4].

I september 2022 vedtog DEGC-bestyrelsen at centralisere behandling med ESD til alle T1N0 cancere i GEJ eller ventrikel til Aarhus Universitetshospital og Rigshospitalet. Beslutningen om at anvende ESD er truffet da diagnostikken til vurdering af den præcise størrelse af karcinomer er så usikker at risikoen for R1 resektion er uacceptabel høj ved EMR. En R1 resektion medfører en betydelig øget risiko ved gentaget endoskopisk resektion eller at endoskopisk resektion ikke kan gentages. ESD eller EMR en-bloc resektion af tumor skal fungere som makrobiopsi mhp vurdering af invasionsdybde (T1a/T1b) og histologisk tegn til lymfovaskulær invasion eller lav differentiering. Dette bør indgå i vurderingen mhp radikalitet af resektionen. Centraliseringen er vedtaget for at sikre volumen til at udføre ESD.

Kirurgisk behandling af andre, resektable karcinomer (> T1aN0M0)

Ad anbefaling 3: En lang række studier bekræfter effekten af kombinationsbehandling med neoadjuverende onkologisk behandling forud for definitiv kirurgisk behandling (8-13) [1a]. Planocellulært karcinom i esophagus er som udgangspunkt følsom for stråleterapi. Et enkelt randomiseret studie har undersøgt effekten af definitiv kemo-stråleterapi (CRT) sammenlignet med kirurgi forudgået af neoadjuverende kemo-stråleterapi hos en gruppe patienter med overvejende planocellulært karcinom (89%), stadie (T3, N0-1, M0) (14)[1b]. Hos gruppen som blev tilbudt operation, fandt man efter 2 år en højere grad af tumorkontrol (64% vs. 57%), men ikke en signifikant overlevelsesgevinst. I et andet randomiseret studie blev patienter med lokal avanceret planocellulært karcinom (T3-4, N0-1, M0) behandlet med neoadjuverende kemoterapi og randomiseret til definitiv stråleterapi eller adjuverende stråleterapi og kirurgi. Her fandt man en tilsvarende tendens til øget tumorkontrol blandt de patienter som blev tilbudt operation, men ingen signifikant forskel i overlevelse efter 2 år. Overlevelseskurver fra dette studie viser dog en tendens mod øget langtidsoverlevelse i kirurgigruppen (15) [1b]. Begge studier er svækket af manglende langtidsopfølgning og en høj operationsrelateret mortalitet, som ikke kan genfindes i danske registerdata.

Ad anbefaling 4 og 5: For at opnå optimal tumor- og lymfeknuderesektion bør resektion bestå af enten to felts (modificeret Ivor-Lewis) eller tre-felts (modificeret McKeown) esophagusresektion afhængig af tumorudbredelse og lymfeknudeinvolvering (16) [5].
GEJ-tumorer med epicenter svarende til Siewert III, med tumor epicenter beliggende subcardialt, 2-5 cm under GEJ, behandles som ventrikelcancer inklusiv resektion af den involverede del af distale esophagus (17) [5].

Ad anbefaling 6: For at gennemføre resektion af cervical esophaguscancer skal operationsteamet være forberedt på visceral-, vaskulær- og bløddelsresektion og rekontruktion, inklusiv indsættelse af frit vævstransplantat med mikrokirurgisk teknik og bør derfor i Danmark foregå i et multidisciplinært samarbejde (18, 19) [5].

Ad anbefaling 7 og 8:
Som følge af udviklingen inden for laparoskopi, videoassisteret thorakoskopi (VATS) og robotkirurgi udføres en stigende andel af operationer for esophagus- og GEJ-cancer med anvendelse af minimal invasiv teknik. Her skelnes mellem hybridprocedurer (HyMIE), hvor den abdominale del af indgrebet udføres med minimal invasiv teknik, mens den thorakale del udføres som en åben operation og fuldt minimale indgreb (TMIE) hvor både den abdominale og thorakale del af operationen udføres som et minimalt invasiv indgreb.

Fordelene ved anvendelse af minimal invasiv teknik er senest belyst i en metaanalyse fra 2021 (20) [1a], som inkluderer 6 randomiserede studier med sammenlagt 822 patienter randomiseret til TMIE/HyMIE (robotassisteret, laparo-/thorakoskopisk) eller åben esophagusresektion (OE). Anvendelse af minimal invasiv teknik var forbundet med en signifikant reduktion i det samlede antal af komplikationer (OR=0,33). Dette kan hovedsagelig tilskrives en reduceret incidens af pulmonale komplikationer (OR=0,44), herunder en reduktion i antallet af pneumonier (OR=0,41). Der blev ikke observeret nogen forskel i incidensen af anastomoselækage, reoperationsrate m.fl.

En sensitivitetsanalyse mellem de forskellige anvendte minimalt invasive teknikker gav ikke belæg for ændring af ovenstående estimater og metaanalysen finder således ikke grundlag for at anbefale robot over laparo-/thorakoskopi eller TMIE over HyMIE.
Sidstnævnte er ikke undersøgt i randomiserede studier. Den observerede reduktion i pulmonale komplikationer ved anvendelse af TMIE (21) [1b] er genfundet i et randomiseret studie hvor HyMIE sammenlignes med OE (22) [1b]. Flere retrospektive opgørelser har dog i varierende grad fundet en reduceret forekomst af komplikationer generelt, herunder pulmonale komplikationer samt en reduceret forekomst af anastomoselækage ved anvendelse af TMIE sammenlignet med HyMIE (23-25). Dette understøttes af et større datamateriale fra Esophagectomy Complications Consensus Group (ECCG) databasen (26) [2b].

Robotassisteret TMIE er i et randomiseret studie sammenlignet med OE (27) [2b]. I gruppen som blev opereret med robot sås en signifikant reduceret forekomst af komplikationer generelt (59% vs. 80%) samt en reduceret forekomst af pulmonale (32% vs. 58%) og kardielle komplikationer (22% vs. 47%). Studiets konklusion er dog svækket af en relativ høj forekomst af komplikationer, herunder en høj forekomst af anastomoselækage. Et enkelt randomiseret studie har sammenlignet robotassisteret TMIE med laparo-/thorakoskopisk assisteret TMIE (25) [1b]. Ved de robotassisterede indgreb blev fjernet signifikant flere lymfeknuder, men fraset dette, blev der ikke observeret nogen forskel i postoperativ morbiditet eller radikalitet i mellem de 2 grupper. Langtidsoverlevelsen for patienter opereret med anvendelse af minimal invasiv teknik er opgjort med udgangspunkt i 2 af de randomiserede studier. Sammenlignet med gruppen af patienter som blev opereret med åben teknik, blev der ikke fundet nogen forskel i hhv. 3- og 5-års overlevelsen (28, 29) [1b].

Ad anbefaling 9 og 10: Makroskopisk tumorradikalitet, inklusiv en oral resektionsmargin på 10 cm, har tidligere været advokeret af flere grupper (21, 22, 24, 25, 30) [2b], men forholdet mellem omfanget af esophagusresektionen og overlevelse er generelt dårligt undersøgt. Et stort korthorte studie, inkluderende 867 patienter med adenokarcinom i GEJ, fandt forbedret overlevelse hos patienter, der havde en oral

resektionsmargin på >5 cm in vivo. På baggrund af dette blev det anbefalet, at man bør tilstræbe en oral resektionsmargin på >5 cm hos denne gruppe af patienter (23) [2b].
Et review fra 2019 med gennemgang af litteraturen vedrørende den orale resektionsmargin for GEJ adenokarcinomer fandt blot 5 studier, hvor den orale resektionsmargin var defineret og hvor alle studier beskriver resektionsmarginen hhv. efter resektion og før fiksering. Her blev det angivet at resektion og fiksering formentlig giver en halvering af resektionsmarginens længde i forhold til længden in vivo. De konkluderer, at man muligvis kan nøjes med en længde på 2 cm efter resektion og før fiksation, men evidensen er svag (27) [4].
Manglende radikalitet (R1) er forbundet med en betydelig reduceret median overlevelse (31) [4]. Det anbefales derfor at man i tvivlstilfælde peroperativt sikre sig at den orale resektionsrand er fri for kræftceller (R0).

Ad anbefaling 11: Lymfeknudedissektion i forbindelse med operation for esophaguscancer, og især det minimale antal lymfeknuder som bør fjernes, har traditionelt været genstand for diskussion. Kohortestudier viser at antallet af fjernede lymfeknuder (28, 29) [2b] og andelen af positive lymfeknuder (PEN ratio)38 begge er uafhængige prognostiske faktorer for langtidsoverlevelse. Det er samtidig velkendt at aggressiv lymfeknudedissektion øger risikoen for perioperative komplikationer, herunder chyloslækage og recurrensparese.
Tidligere studier, som beskriver en sammenhæng mellem antallet af resecerede lymfeknuder og overlevelse, er af ældre dato, og vedrører tiden før indførelsen af neoadjuverende onkologisk behandling og præoperativ udredning med PET-CT. Den seneste større databaseopgørelse (32) [2b] blev publiceret i 2017 og vedrører patienter fra den Amerikanske Nationale Cancer Database (NCDB) opereret i perioden 2006 – 2012. 58% af patienterne i denne opgørelse havde modtaget neoadjuverende kemoterapi. I denne gruppe sås en stigende overlevelse ved fjernelse af et stigende antal lymfeknuder. Fjernelse af flere end 15 lymfeknuder, syntes ikke at have nogen yderligere effekt på overlevelsen.
Ved anvendelse af kompleks statistik og maskinlæring har man undersøgt data for 5806 patienter i den internationale WECC-database (33) [2c]. Resultater herfra tyder på at korrekt N-staging kræver udtagelse af +20 lymfeknuder ved større, dårligt differentierede karcinomer i esophagus, mens korrekt staging af mindre veldifferentierede karcinomer kræver udtagelse helt op til +60 lymfeknuder. I DEGC-databasen har man valgt udtagning af minimum 16 lymfeknuder som en kvalitetsindikator.

Ad anbefaling 12: Da spiserøret og dets lymfedrænage strækker sig over 3 anatomiske regioner, er esophaguscancer forbundet med en risiko for lymfeknudemetastasering til et stort anatomisk område (34) [2b]. Flere studier har undersøgt gevinsten ved 2-felts lymfeknudedissektion (abdomen og thorax) sammenlignet med 3-felts dissektion, hvor der også fjernes lymfeknuder på halsen. Hovedparten af disse studier er af asiatisk oprindelse, domineret af patienter med planocellulært karcinom og fra en tid hvor neo-/adjuverende kemoterapi ikke var en del af standardbehandlingen. Efterfølgende metaanalyser (35, 36) [5] konkluderer, at der måske er en gevinst ved 3-felts lymfeknudedissektion, men også en øget incidens af alvorlige komplikationer.
Det er arbejdsgruppens vurdering at ovenstående mulige gevinst ved 3-felts dissektion ikke umiddelbart kan overføres til en dansk patientpopulation

Ad anbefaling 13: Grundet sygdommens natur debuterer en del af patienterne med dysfagi. Ved fund af en stenoserende tumor, har man tidligere praktiseret at anlægge stent i esophagus mhp. afhjælpning af dysfagi og bedring af patientens ernæringstilstand.
To større kohortestudier (37, 38) [2b] har imidlertid vist, at stentanlæggelse, hos den gruppe af patienter som efterfølgende tilbydes kurativt intenderet behandling, er forbundet med en signifikant dårligere overlevelse.

Ad anbefaling 14: Inden for andominalkirurgien anvendes omentum majus hyppigt som bløddelsdække ved tildannelse af anastomoser i gastrointestinalkanalen. Samme teknik er også hyppigt anvendt ved tildannelse af den gastro-esophageale anastomose efter esophagusresektion.

Den gavnlige effekt ved denne teknik er belyst i flere randomiserede studier, hvoraf 3 er samlet i en større metaanalyse med 633 patienter. Anvendelsen af omental anastomosedække medførte en signifikant reduceret forekomst af anastomoselækage efter esophagusresektion (OR=0,26) (39)[1a].
Generelt er der publiceret få randomiserede undersøgelser og patientantallet typisk er lavt.

Ad anbefaling 15: Udsættelse af operation længere end seks uger efter den afsluttede neoadjuverende onkologiske behandling bidrager ikke til yderligere tumor respons. Tværtimod, er der en kraftig tendens for dårligere overlevelse (5) [1b].

Patientværdier og – præferencer

Ved planocellulær esophaguscancer er der to ligeværdige behandlingstilbud, hvorfor præcis information vedrørende følgevirkninger efter de enkelte behandlinger er vigtig.
På trods af kurativt intenderet behandling vil en del patienter med esophaguscancer få recidiv og dø indenfor relativ kort tid efter behandlingsafslutningen. Det er derfor vigtigt at informere patienten om mulighed for ren palliativ behandling, der i mindre grad vil påvirke patientens livskvalitet.

Rationale

Individuelle præferencer og forskel i lokal ekspertise vil give mulighed for små variationer i behandlingstilbuddet imellem de enkelte behandlende centre. Det skal tillige fremhæves at der foreligger meget få randomiserede undersøgelser på området, hvilket også kan være med til at give variation.

Bemærkninger og overvejelser

Kirurger, der behandler patienter med esophaguscancer, bør fremadrettet opnå anerkendt certificering inden for fagområdet.
Det nationale samarbejde er styrket af, at der kun er fire behandlende centre, hvilket åbner mulighed for kirurgisk second opinion hos udvalgte patienter.

4. Referencer

1. Shimizu Y, Tsukagoshi H, Fujita M, Hosokawa M, Kato M, Asaka M. Long-term outcome after endoscopic mucosal resection in patients with esophageal squamous cell carcinoma invading the muscularis mucosae or deeper. Gastrointest Endosc. 2002;56(3):387-90.
2. Pech O, Bollschweiler E, Manner H, Leers J, Ell C, Hölscher AH. Comparison between endoscopic and surgical resection of mucosal esophageal adenocarcinoma in Barrett's esophagus at two high-volume centers. Ann Surg. 2011;254(1):67-72.
3. Noordzij IC, Curvers WL, Schoon EJ. Endoscopic resection for early esophageal carcinoma. J Thorac Dis. 2019;11(Suppl 5):S713-S22.
4. Xu W, Liu X-b, Li S-b, Yang Z-h, Tong Q. Prediction of lymph node metastasis in superficial esophageal squamous cell carcinoma in Asia: a systematic review and meta-analysis. Diseases of the Esophagus. 2020;33(12).
5. Ye B, Zhang X, Su Y, Hao S, Teng H, Guo X, et al. The possibility of endoscopic treatment of cN0 submucosal esophageal cancer: results from a surgical cohort. Surg Endosc. 2021;35(2):593-601.
6. Terheggen G, Horn EM, Vieth M, Gabbert H, Enderle M, Neugebauer A, et al. A randomised trial of endoscopic submucosal dissection versus endoscopic mucosal resection for early Barrett's neoplasia. Gut. 2017;66(5):783-93.
7. Pimentel-Nunes P, Libanio D, Bastiaansen BAJ, Bhandari P, Bisschops R, Bourke MJ, et al. Endoscopic submucosal dissection for superficial gastrointestinal lesions: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline - Update 2022. Endoscopy. 2022;54(6):591-622.
8. Allum WH, Stenning SP, Bancewicz J, Clark PI, Langley RE. Long-term results of a randomized trial of surgery with or without preoperative chemotherapy in esophageal cancer. J Clin Oncol. 2009;27(30):5062-7.
9. Kranzfelder M, Schuster T, Geinitz H, Friess H, Buchler P. Meta-analysis of neoadjuvant treatment modalities and definitive non-surgical therapy for oesophageal squamous cell cancer. Br J Surg. 2011;98(6):768-83.
10. Ronellenfitsch U, Schwarzbach M, Hofheinz R, Kienle P, Kieser M, Slanger TE, et al. Preoperative chemo(radio)therapy versus primary surgery for gastroesophageal adenocarcinoma: systematic review with meta-analysis combining individual patient and aggregate data. Eur J Cancer. 2013;49(15):3149-58.
11. Shapiro J, van Lanschot JJB, Hulshof M, van Hagen P, van Berge Henegouwen MI, Wijnhoven BPL, et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy plus surgery versus surgery alone for oesophageal or junctional cancer (CROSS): long-term results of a randomised controlled trial. Lancet Oncol. 2015;16(9):1090-8.
12. Sjoquist KM, Burmeister BH, Smithers BM, Zalcberg JR, Simes RJ, Barbour A, et al. Survival after neoadjuvant chemotherapy or chemoradiotherapy for resectable oesophageal carcinoma: an updated meta-analysis. Lancet Oncol. 2011;12(7):681-92.
13. van Hagen P, Hulshof MC, van Lanschot JJ, Steyerberg EW, van Berge Henegouwen MI, Wijnhoven BP, et al. Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer. N Engl J Med. 2012;366(22):2074-84.
14. Bedenne L, Michel P, Bouche O, Milan C, Mariette C, Conroy T, et al. Chemoradiation followed by surgery compared with chemoradiation alone in squamous cancer of the esophagus: FFCD 9102. J Clin Oncol. 2007;25(10):1160-8.
15. Stahl M, Stuschke M, Lehmann N, Meyer HJ, Walz MK, Seeber S, et al. Chemoradiation with and without surgery in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the esophagus. J Clin Oncol. 2005;23(10):2310-7.

16. Mariette C, Piessen G. Oesophageal cancer: how radical should surgery be? Eur J Surg Oncol. 2012;38(3):210-3.
17. Ajani JA, D'Amico TA, Bentrem DJ, Chao J, Cooke D, Corvera C, et al. Gastric Cancer, Version 2.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN. 2022;20(2):167-92.
18. De Virgilio A, Costantino A, Festa BM, Mercante G, Franceschini D, Franzese C, et al. Oncological outcomes of cervical esophageal cancer treated primarily with surgery: a systematic review and meta-analysis. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2022.
19. Erichsen SB, Slater J, Kiil BJ, Petersen TI, Katballe N, Nielsen MB, et al. Oncological results and morbidity following intended curative resection and free jejunal graft reconstruction of cervical esophageal cancer: a retrospective Danish consecutive cohort study. Dis Esophagus. 2022;35(3).
20. Müller-Stich BP, Probst P, Nienhüser H, Fazeli S, Senft J, Kalkum E, et al. Meta-analysis of randomized controlled trials and individual patient data comparing minimally invasive with open oesophagectomy for cancer. Br J Surg. 2021;108(9):1026-33.
21. Law S, Arcilla C, Chu KM, Wong J. The significance of histologically infiltrated resection margin after esophagectomy for esophageal cancer. Am J Surg. 1998;176(3):286-90.
22. Mariette C, Castel B, Balon JM, Van Seuningen I, Triboulet JP. Extent of oesophageal resection for adenocarcinoma of the oesophagogastric junction. Eur J Surg Oncol. 2003;29(7):588-93.
23. Barbour AP, Rizk NP, Gonen M, Tang L, Bains MS, Rusch VW, et al. Adenocarcinoma of the gastroesophageal junction: influence of esophageal resection margin and operative approach on outcome. Ann Surg. 2007;246(1):1-8.
24. Papachristou DN, Agnanti N, D'Agostino H, Fortner JG. Histologically positive esophageal margin in the surgical treatment of gastric cancer. Am J Surg. 1980;139(5):711-3.
25. Tsujitani S, Okuyama T, Orita H, Kakeji Y, Maehara Y, Sugimachi K, et al. Margins of resection of the esophagus for gastric cancer with esophageal invasion. Hepatogastroenterology. 1995;42(6):873-7.
26. van der Wilk BJ, Hagens ERC, Eyck BM, Gisbertz SS, van Hillegersberg R, Nafteux P, et al. Outcomes after totally minimally invasive versus hybrid and open Ivor Lewis oesophagectomy: results from the International Esodata Study Group. Br J Surg. 2022;109(3):283-90.
27. Niclauss N, Jung MK, Chevallay M, Monig SP. Minimal length of proximal resection margin in adenocarcinoma of the esophagogastric junction: a systematic review of the literature. Updates Surg. 2019;71(3):401-9.
28. Groth SS, Virnig BA, Whitson BA, DeFor TE, Li ZZ, Tuttle TM, et al. Determination of the minimum number of lymph nodes to examine to maximize survival in patients with esophageal carcinoma: data from the Surveillance Epidemiology and End Results database. J Thorac Cardiovasc Surg. 2010;139(3):612-20.
29. Peyre CG, Hagen JA, DeMeester SR, Altorki NK, Ancona E, Griffin SM, et al. The number of lymph nodes removed predicts survival in esophageal cancer: an international study on the impact of extent of surgical resection. Ann Surg. 2008;248(4):549-56.
30. Ito H, Clancy TE, Osteen RT, Swanson RS, Bueno R, Sugarbaker DJ, et al. Adenocarcinoma of the gastric cardia: what is the optimal surgical approach? J Am Coll Surg. 2004;199(6):880-6.
31. Gilbert S, Martel AB, Seely AJ, Maziak DE, Shamji FM, Sundaresan SR, et al. Prognostic significance of a positive radial margin after esophageal cancer resection. J Thorac Cardiovasc Surg. 2015;149(2):548-55; discussion 55.
32. Samson P, Puri V, Broderick S, Patterson GA, Meyers B, Crabtree T. Extent of Lymphadenectomy Is Associated With Improved Overall Survival After Esophagectomy With or Without Induction Therapy. Ann Thorac Surg. 2017;103(2):406-15.
33. Rice TW, Ishwaran H, Hofstetter WL, Schipper PH, Kesler KA, Law S, et al. Esophageal Cancer: Associations With (pN+) Lymph Node Metastases. Ann Surg. 2017;265(1):122-9.

34. van de Ven C, De Leyn P, Coosemans W, Van Raemdonck D, Lerut T. Three-field lymphadenectomy and pattern of lymph node spread in T3 adenocarcinoma of the distal esophagus and the gastro-esophageal junction. Eur J Cardiothorac Surg. 1999;15(6):769-73.
35. Ma GW, Situ DR, Ma QL, Long H, Zhang LJ, Lin P, et al. Three-field vs two-field lymph node dissection for esophageal cancer: a meta-analysis. World J Gastroenterol. 2014;20(47):18022-30.
36. Ye T, Sun Y, Zhang Y, Zhang Y, Chen H. Three-field or two-field resection for thoracic esophageal cancer: a meta-analysis. Ann Thorac Surg. 2013;96(6):1933-41.
37. Kjaer DW, Nassar M, Jensen LS, Svendsen LB, Mortensen FV. A bridging stent to surgery in patients with esophageal and gastroesophageal junction cancer has a dramatic negative impact on patient survival: A retrospective cohort study through data acquired from a prospectively maintained national database. Dis Esophagus. 2017;30(3):1-7.
38. Mariette C, Gronnier C, Duhamel A, Mabrut JY, Bail JP, Carrere N, et al. Self-expanding covered metallic stent as a bridge to surgery in esophageal cancer: impact on oncologic outcomes. J Am Coll Surg. 2015;220(3):287-96.
39. Chen L, Liu F, Wang K, Zou W. Omentoplasty in the prevention of anastomotic leakage after oesophagectomy: a meta-analysis. Eur J Surg Oncol. 2014;40(12):1635-40.
40. Nilsson K, Klevebro F, Sunde B, Rouvelas I, Lindblad M, Szabo E, et al. Oncological outcomes of standard versus prolonged time to surgery after neoadjuvant chemoradiotherapy for oesophageal cancer in the multicentre, randomised, controlled NeoRes II trial. Ann Oncol. 2023;34(11):1015-24.
41. Obermannová R, Alsina M, Cervantes A, Leong T, Lordick F, Nilsson M, et al. Oesophageal cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2022;33(10):992-1004.

5. Metode

Litteratursøgning

Meget af arbejdet er hentet fra tidligere offentliggjort danske guidelines fra 2020, europæiske ESMO guidelines fra 2022 (40), amerikanske NCCN guidelines fra 2024 (41). Derudover er der foretaget gennemgang af udvalgte reviews, kliniske serier og ekspertkonsensus. Der er foretaget en bred søgning i PubMed med følgende søgeord: ”esophagectomy” og ”minimally invasive”.

Litteraturgennemgang

Litteraturen er gennemgået af en arbejdsgruppe under DEGC og vurderet i henhold til Oxford hierarkiet

Formulering af anbefalinger

Anbefalingerne er udarbejdet af en arbejdsgruppe under DEGC og godkendt efterfølgende af hele DEGC

Interessentinvolvering

Der er ikke været benyttet ekstern bistand til gennemgang og udfærdigelse af det faglige indhold

Høring

Denne retningslinje har ikke været i offentlig høring.

Godkendelse

Faglig godkendelse:
Guidelines er gennemgået og godkendt af det samlede DEGC.

Administrativ godkendelse:
20. marts 2025.

Anbefalinger, der udløser betydelig merudgift

Der er ikke anført anbefalinger, der vurderes at udløse en betydelig merudgift.

Behov for yderligere forskning

Evidensen omkring kirurgisk behandling af esophaguscancer er karakteriseret ved en mangel på randomiserede undersøgelser. Der er således et stort behov for randomiserede undersøgelser indenfor alle delområder i behandlingen.

Forfattere og habilitet

- Daniel W. Kjær, Kirurgi, Overlæge, ph.d. Klinisk lektor, Mave- og Tarmkirurgisk afdeling, Aarhus Universitetshospital. Ingen interessekonflikter.

- Sarunas Dikinis. Kirurgi, Ledende Overlæge, Klinisk Lektor, Mave- og Tarmkirurgisk afdeling, Aalborg Universitetshospital. Ingen interessekonflikter.
- Lars Borgbjerg Møller, Thoraxkirurgi, Ledende Overlæge, Hjerte- Lungekirurgisk afdeling, Aalborg Universitetshospital. Ingen interessekonflikter.
- Michael Patrick Achiam, Kirurgisk Gastroenterologi, Overlæge, dr.med., PhD, Afdeling for Organkirurgi og Transplantation, Rigshospitalet Ingen interessekonflikter
- Kasper Lenni Andersen, Overlæge, Kirurgisk afdeling, Aalborg Universitetshospital. Ingen interessekonflikter.
- Morten Bendixen, Thoraxkirurgi, Overlæge, , Klinisk Lektor, Hjerte- linge- og karkirurgisk afdeling T, Odense Universitetshospital. Ingen interessekonflikter.
- Niels Katballe, Thoraxkirurg, Overlæge, PhD, Klinisk Lektor, Hjerte-lunge-karkirurgisk afdeling, Aarhus Universitetshospital. Ingen interessekonflikter.

Jf. Habilitetspolitikken henvises til deklaration via Lægemiddelstyrelsens hjemmeside for detaljerede samarbejdsrelationer: https://laegemiddelstyrelsen.dk/da/godkendelse/sundhedspersoners-tilknytning-til-virksomheder/lister-over-tilknytning-til-virksomheder/apotekere,-laeger,-sygeplejersker-og-tandlaeger

Plan for opdatering

Opdateres i DEGC regi i 2027.

Version af retningslinjeskabelon

Retningslinjen er udarbejdet i version 10 af skabelonen.

6. Monitorering

Udvikling af kvaliteten på dette område understøttes af viden fra DEGC i regi af Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstitut, idet indikatorerne i databasen skal belyse relevante kliniske retningslinjer.

Den kliniske kvalitetsdatabases styregruppe har mandatet til at beslutte databasens indikatorsæt, herunder hvilke specifikke processer og resultater der monitoreres i databasen.

Standarder og indikatorer

Behandlingen af esophaguscancer er defineret af DEGC og monitereres i den nationale database under Regionernes Kliniske Kvalitets Program. Der foregår i øjeblikket et arbejde omkring revision af indikatorer, således disse i større grad tager udgangspunkt i overholdelse af anbefalingerne i guidelines.

Plan for audit og feedback

På baggrund fra data fra national database udfærdiges årligt en rapport, som auditeres i DEGC. Rapporten kan danne grundlag for ændringer i de kliniske retningslinjer.

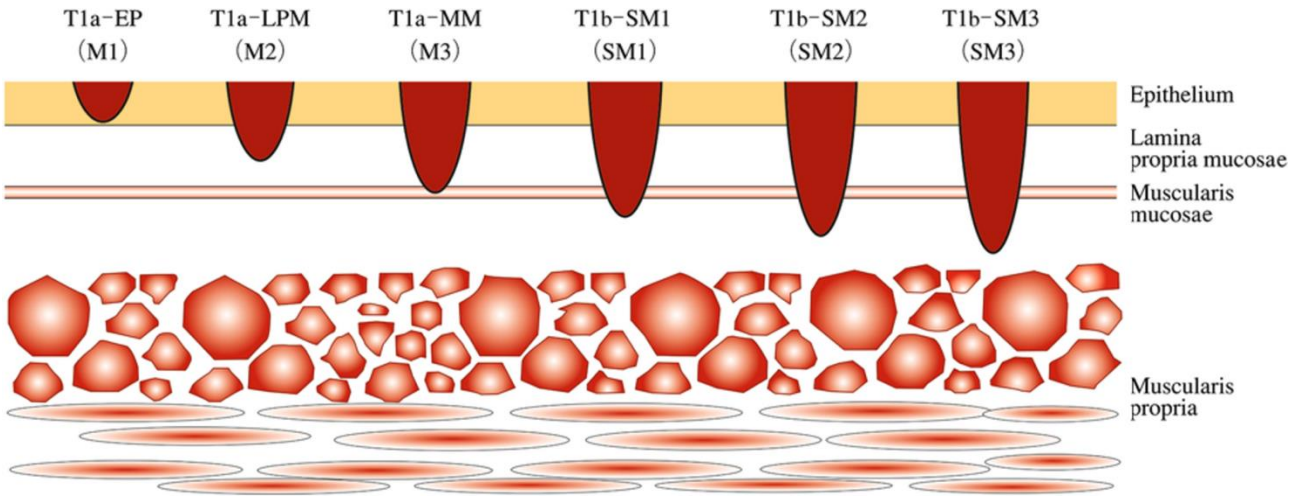
7. Bilag

Bilag 1 – Ændringslog fra tidligere versioner

Nyt siden version 1.0

Retningslinjeafsnit	Beskrivelse af ændring
Anbefalinger	Anbefaling nr. 1 har fået ny formulering.
Referencer	Tilføjet referencer

Bilag 2 – Billed



8. Om denne kliniske retningslinje

Denne kliniske retningslinje er udarbejdet i et samarbejde mellem Danske Multidisciplinære Cancer Grupper (DMCG.dk) og Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstitut. Indsatsen med retningslinjer er forstærket i forbindelse med Kræftplan IV og har til formål at understøtte en evidensbaseret kræftindsats af høj og ensartet kvalitet i Danmark. Det faglige indhold er udformet og godkendt af den for sygdommen relevante DMCG. Sekretariatet for Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet har foretaget en administrativ godkendelse af indholdet. Yderligere information om kliniske retningslinjer på kræftområdet kan findes på: www.dmcg.dk/kliniske-retningslinjer

Retningslinjen er målrettet klinisk arbejdende sundhedsprofessionelle i det danske sundhedsvæsen og indeholder systematisk udarbejdede udsagn, der kan bruges som beslutningsstøtte af fagpersoner og patienter, når de skal træffe beslutning om passende og korrekt sundhedsfaglig ydelse i specifikke kliniske situationer.

De kliniske retningslinjer på kræftområdet har karakter af faglig rådgivning. Retningslinjerne er ikke juridisk bindende, og det vil altid være det faglige skøn i den konkrete kliniske situation, der er afgørende for beslutningen om passende og korrekt sundhedsfaglig ydelse. Der er ingen garanti for et succesfuldt behandlingsresultat, selvom sundhedspersoner følger anbefalingerne. I visse tilfælde kan en behandlingsmetode med lavere evidensstyrke være at foretrække, fordi den passer bedre til patientens situation.

Retningslinjen indeholder, ud over de centrale anbefalinger (kapitel 1 – quick guide), en beskrivelse af grundlaget for anbefalingerne – herunder den tilgrundliggende evidens (kapitel 3), referencer (kapitel 4) og anvendte metoder (kapitel 5).

Anbefalinger mærket A baserer sig på stærkeste evidens og anbefalinger mærket D baserer sig på svageste evidens. Yderligere information om styrke- og evidensvurderingen, der er udarbejdet efter "Oxford Centre for Evidence-Based Medicine Levels of Evidence and Grades of Recommendations", findes her:

Generelle oplysninger om bl.a. patientpopulationen (kapitel 2) og retningslinjens tilblivelse (kapitel 5) er også beskrevet i retningslinjen. Se indholdsfortegnelsen for sidehenvisning til de ønskede kapitler.

Retningslinjeskabelonen er udarbejdet på baggrund af internationale kvalitetskrav til udvikling af kliniske retningslinjer som beskrevet af både AGREE II, GRADE og RIGHT.

For information om Sundhedsstyrelsens kræftpakker – beskrivelse af hele standardpatientforløbet med angivelse af krav til tidspunkter og indhold – se for det relevante sygdomsområde: https://www.sst.dk/

Denne retningslinje er udarbejdet med økonomisk støtte fra Sundhedsstyrelsen (Kræftplan IV) og Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstitut.