

# Epidemiologi, patologi og kirurgisk behandling ved kreft i spiserør og magesekk

OnkoLis, januar 2023

Eirik Kjus Aahlin

Avdeling for gastroenterologisk kirurgi, Universitetssykehuset Nord-Norge



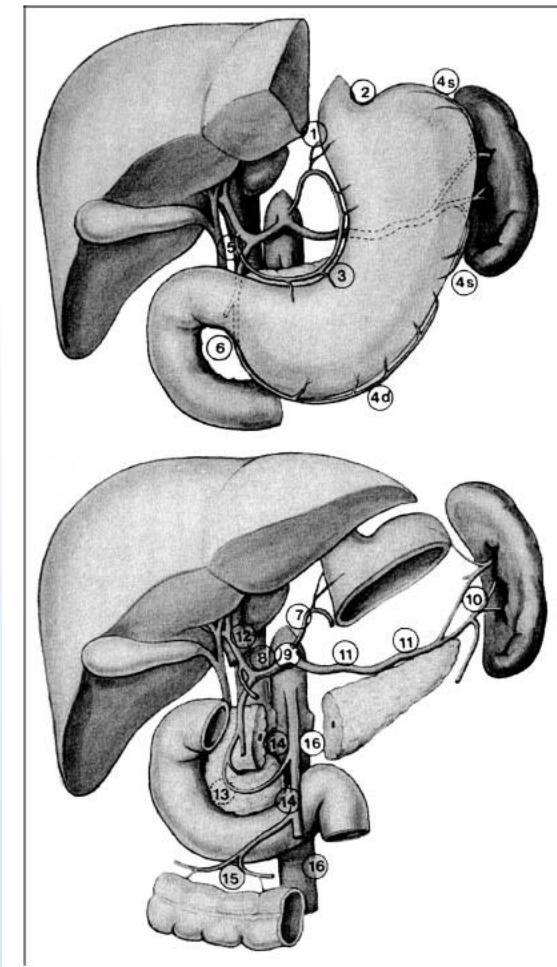
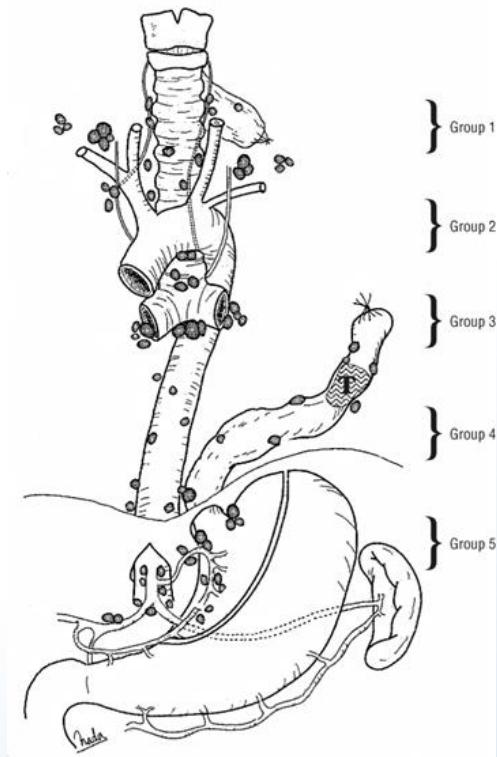
UNIVERSITETSSYKEHUSET NORD-NORGE  
DAVVI-NORGGA UNIVERSITEHTABUOHCCEVISSU



# Innhold

---

- Terminologi
- Bakgrunn
- Insidens
- Prognose
- Utredning
- Behandling
- Komplikasjoner
- Studier i Norge

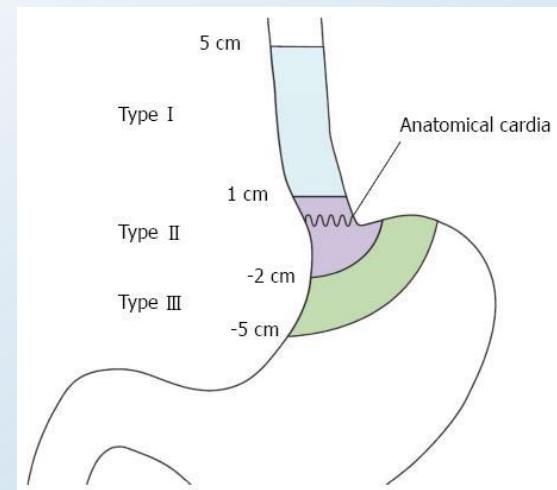


Hartgrink. Extended lymph node dissection for gastric cancer. JCO. 2004  
Tachibana. Extended esophagectomy with 3FLND. Jama Surg. 2003

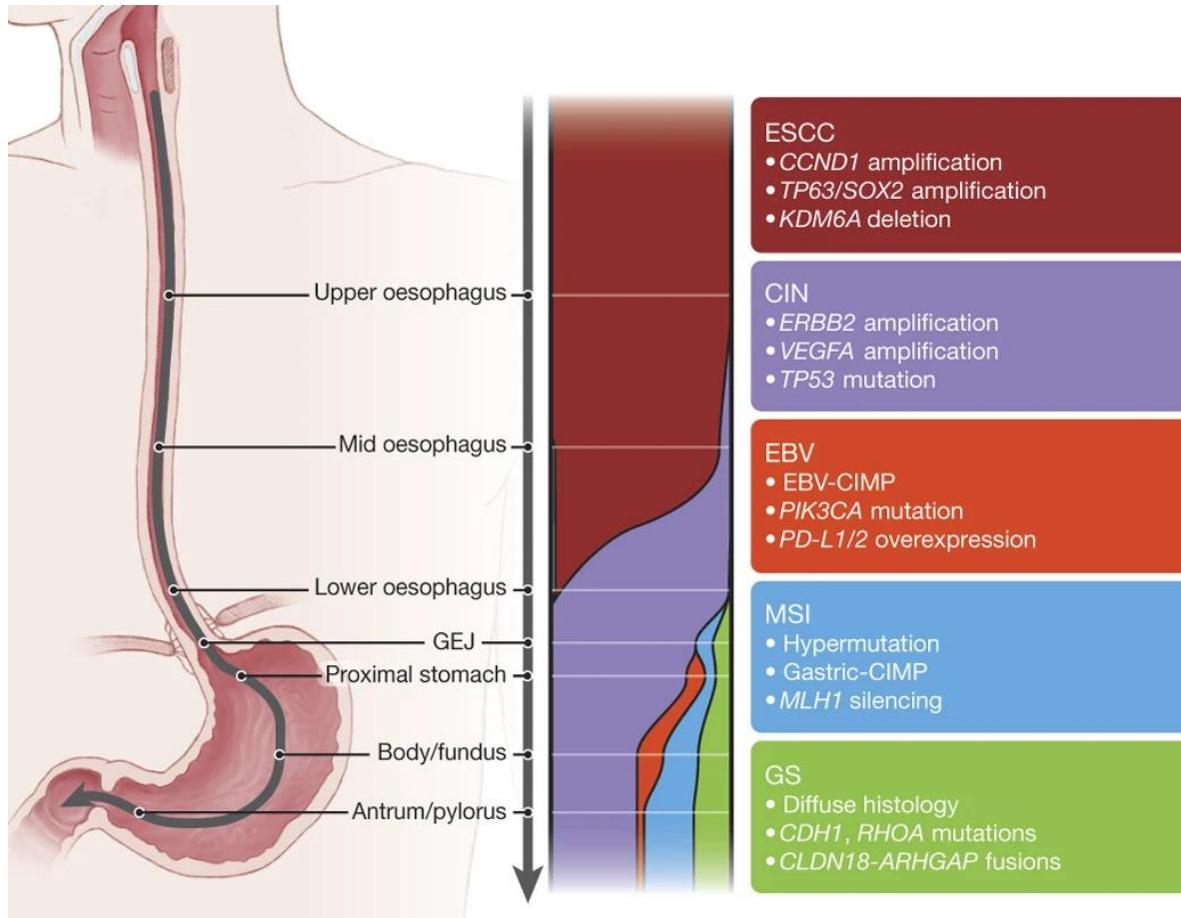
# Terminologi

- **Type svulst:**
  - ✓ SCC: Plateepitelcarcinom
  - ✓ AC: Adenocarcinom
- **Borrmann type: Tumors makroskopiske karakteristika**
  - ✓ I: Polypøs svult
  - ✓ II: Ulcererende svulst, skarpe kanter
  - ✓ III: Ulcererende svulst, diffuse kanter
  - ✓ IV: Diffus infiltrasjon (Linnitis plastika)
- **TNM – klassifikasjon: Mikroskopiske karakteristika; Tumor dybde, Nodal (lymfeknute) affeksjon, Metastaser**
- **Type lymfeknutedisseksjon:**
  - ✓ D1: Lymfeknuter rundt magesekk/øsofagus
  - ✓ D2: Regionale lymfek. - celiacus
  - ✓ D3: Regionale lymfek. - paraortalt

- **Laurens klassifikasjon: Cellekarakteristika**
  - ✓ Intestinal type: Kjertellignende celler.
  - ✓ Diffus type: Celler med slim i cytoplasma (WHO; Signetring).
  - ✓ Mixed type
- **Svulstens lokalisasjon**
  - ✓ Øvre, midtre og nedre øsofagus
  - ✓ Cardia/GEJ; GastroEsophageal Junction
  - ✓ Corpus
  - ✓ Antrum/prepylort
- **GEJ Svulster – Siewert klassifikasjon**
  - ✓ Type I
  - ✓ Type II
  - ✓ Type III



# Terminologi: Genomisk klassifisering



Esophageal Squamous Cell Carcinoma

Chromosomal Instability

Epstein-Barr Virus

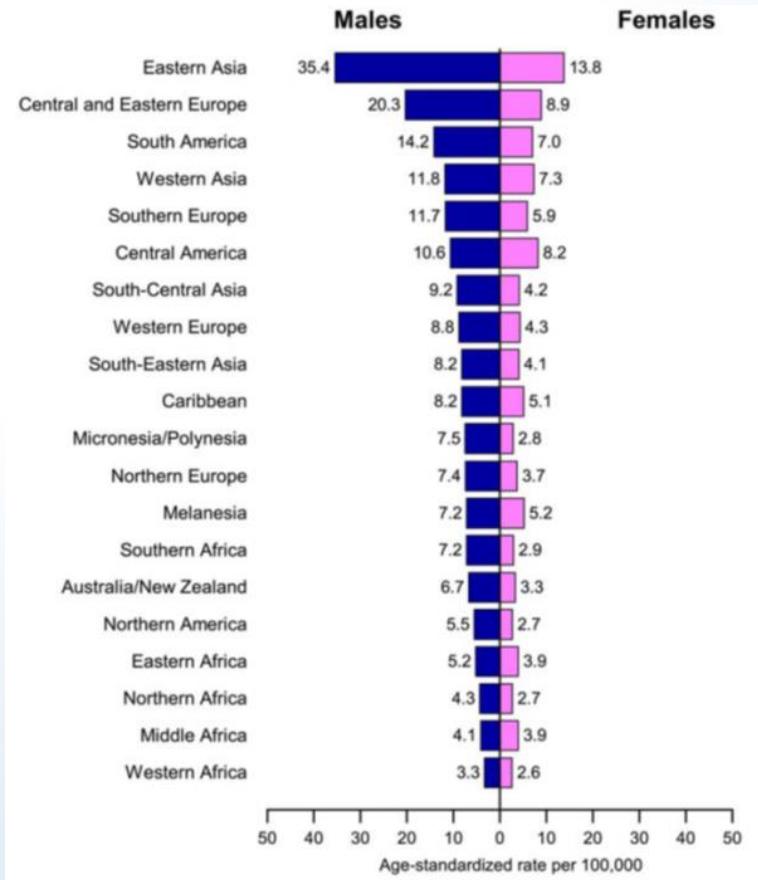
Microsatellite Instability

Genomically Stable

# Insidens: Globalt

- I verden (2012): 14 millioner nye krefttilfeller årlig og 8 millioner kreftdødsfall.
- 450.000 nye tilfeller av spiserørskreft årlig. Menn/kvinner 4:1.
- Plateepitelcarcinom: Kina; 90%, USA; 25%
- 950.000 nye tilfeller av kreft i magesekken årlig. Menn/kvinner 2:1
- Viktigste årsak til kreftdød i lavinntektsland

Land	Nye tilfeller pr år	Per million innbygger
Japan	100.000	830
Norge	500	100
USA	21.000	65



Torre. Global Cancer Statistics 2012. Ca Cancer J Clin. 2015

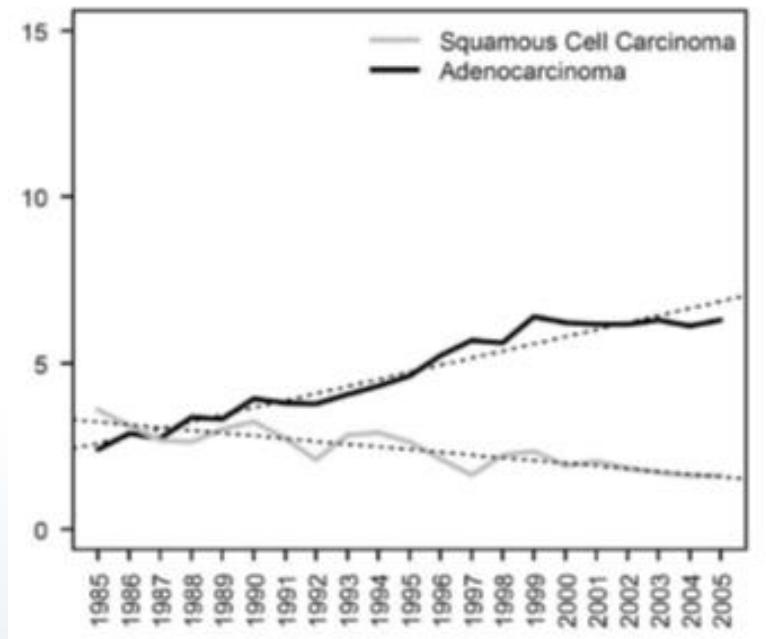
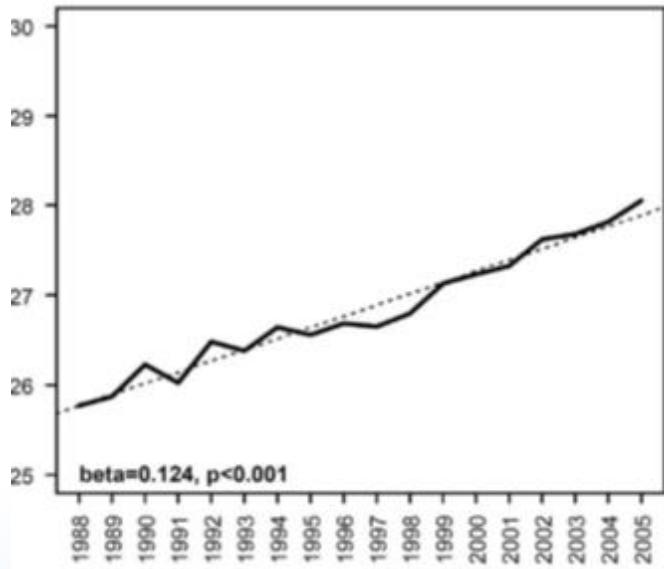
Sano. JCOG Study 9501. JCO 2004

Nasjonalt handlingsprogram. Helsedirektoratet 2015

Schmidt. D1 v D2 lymphadenectomy for gastric cancer. J Surg Onc. 2013

# Insidens: Trend. Kreft i spiserøret

- Økende insidens av svulster i distale spiserør og proksimale magesekk, spesielt i Europa og Nord-Amerika
- Økende overvekt og refluks.  
HPV infeksjon?

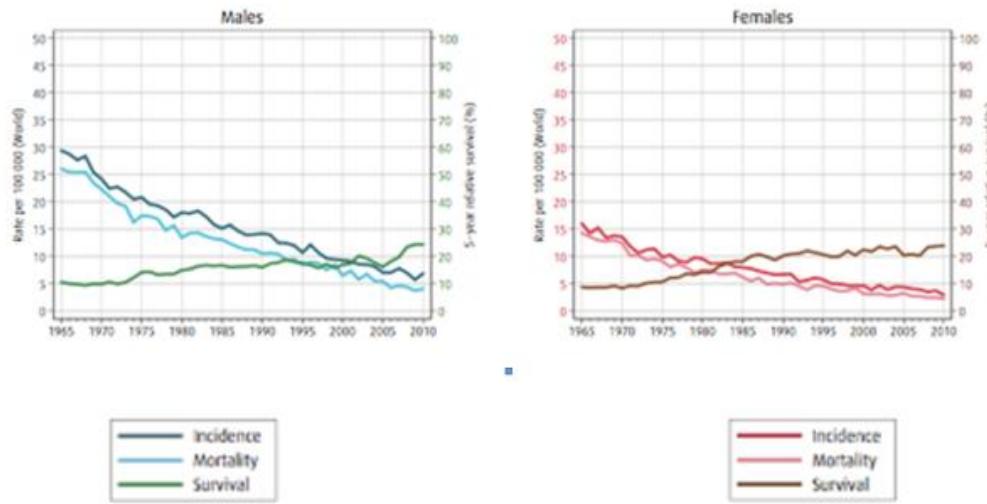


Torre. Global Cancer Statistics 2012. Ca Cancer J Clin. 2015  
Kort. Trends in esophageal cancer and BMI in the state of Michigan. BMC Gastroenterol. 2009

# Insidens: Trend. Kreft i magesekken

- Avtagende insidens i Nord-Amerika og Europa i flere tiår.
- Avtagende insidens også i «øst» de siste år
- Norge: Insidensen redusert med 2/3 siden 1965, både menn og kvinner
- Økt tilgang på frukt, grønnsaker og usaltet mat. Færre ulcus. Eradikasjon av Helicobacter Pylori. Mindre tobakk

Figure 10-D: Stomach (ICD-10 C16)



# Insidens: USA vs Korea. Kreft i magesekken

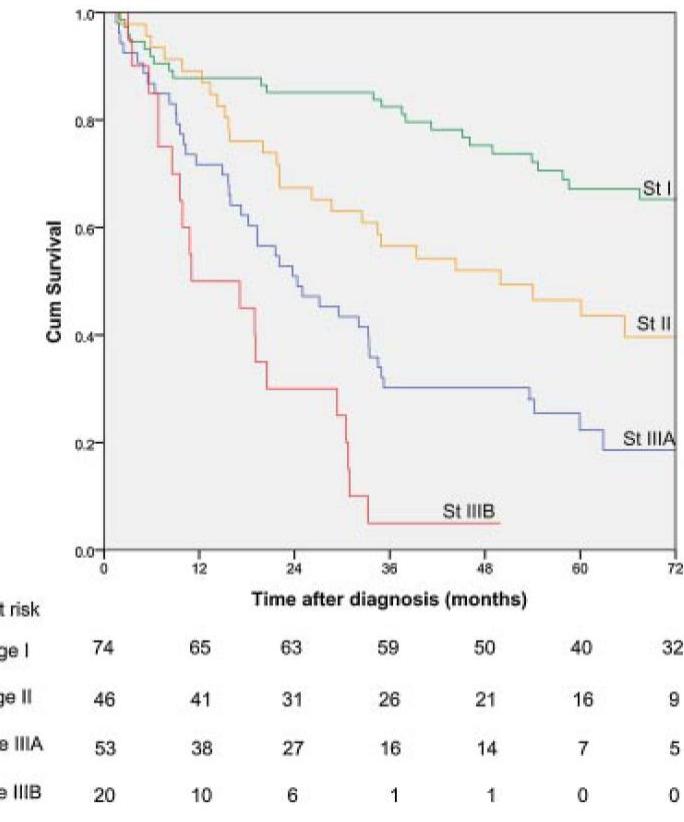
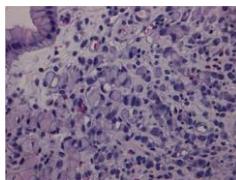
---

- Annals of Surgery 2010, 10 års kohort 1995-2005:
  - ✓ Sloan-Kettering. NYC, USA. N=711
  - ✓ St. Marys Hosp. Soul, Korea. N=1646

• USA; høyere andel:		USA	Korea
✓ Proksimale svulster	Proksimale svulster	38%	9%
✓ Intestinal type	Intestinal type	59%	44%
✓ Avanserte svulster.	T3/T4	32%	17%
	N+	48%	39%

# Prognose: Prognostiske markører. Kreft i magesekken

- M status - spredning
- N Status - lymfeknuter
- T status - dybdevekst
- Lokalisasjon – Proksimal/distal
- Størrelse
- Utseende (Borrmann)
- Celletype (Lauren)
- Kakeksi
- Postoperative komplikasjoner



Bringeland. Outcomes among patients treated for gastric adenocarcinoma. JSO. 2013

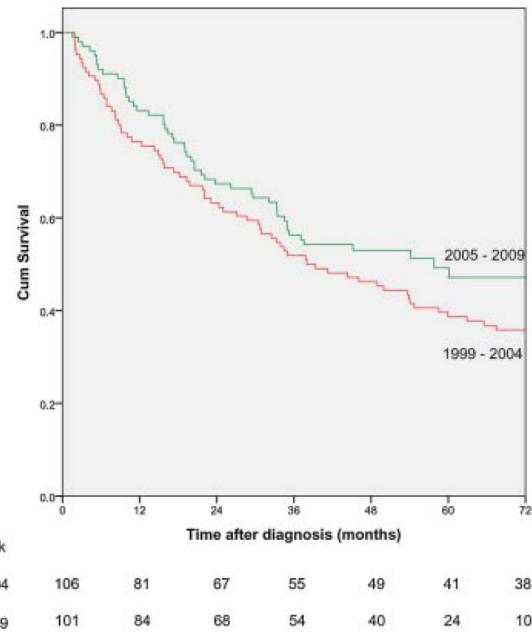
Hu. Gastric cancer: Classification. J. Gastroint. Oncology. 2012

Aahlin. Survival after upper abdominal surgery. BMC Surgery. 2015

Aahlin. Major postoperative complications are associated with impaired long-term survival. BMC Surgery. 2015

# Prognose: Trend. Kreft i magesekken

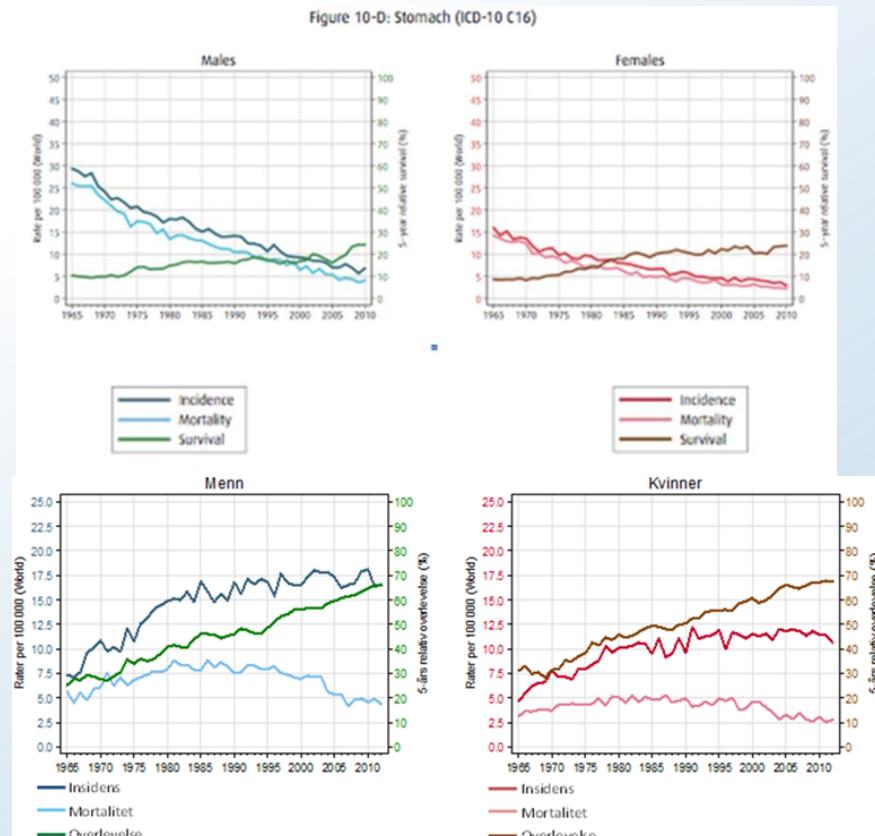
- St. Olav:** Bedre overlevelse i perioden 2005-2009 vs 1999-2004.



Bringeland. Outcomes among patients treated for gastric adenocarcinoma. JSO.2013

Nasjonale handlingsprogram for kreft i magesekken og tykk/endetarmskreft. Helsedirektoratet. 2015

- Norge:** Forbedret prognose de siste tiårene
- Svakere utvikling enn ved f.eks. endetarmkreft



# Prognose: Kreft i magesekken

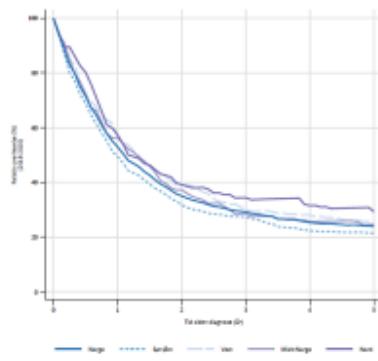
---

- Totalt: 60% v. 30% fem år overlevelse.
- Sloan-Kettering (USA) / St. Marys Hospital (Korea):
  - ✓ Stor forskjell i risiko for sykdomsspesifikk død (innen fem år) uansett stadium.

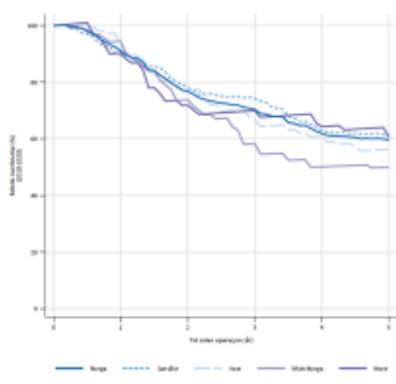
Stadium	Korea	USA
I	3%	10%
II	26%	39%
III	43%	56%

- Faktorer som kan bidra til dårlig prognose i USA/Europa:
  - ✓ Ingen screening
  - ✓ Flere proksimale og mer avanserte svulster
  - ✓ Høyere alder, mer komorbiditet
  - ✓ Høyere komplikasjonsrate
  - ✓ Høyere postoperativ mortalitet
  - ✓ Lavere volum per sykehus pr år
    - Samsung medical center (Korea) – 1000 pas
    - Hele Norge – knappe 150 pas
  - ✓ Forskjeller i kirurgisk behandling og perioperativ CRT

# Prognose: Spiserørskreft. Siste årsrapport



Rapport 3.23: Brutt relativ overlevelse for pasienter med spiserørskreft fordelt på RHF

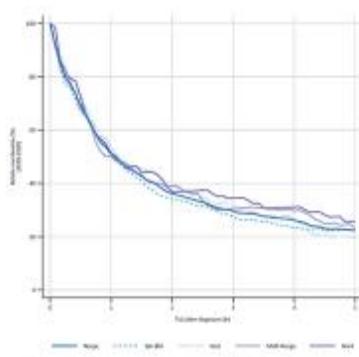


Rapport 3.24: Relativ overlevelse for opererte pasienter med spiserørskreft fordelt på RHF

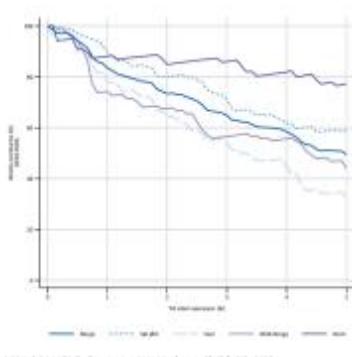


Årsrapport. Kreftrегистret. 2021

# Prognose: Kreft i magesekk. Siste årsrapport



Figur 3.38: Relativ overlevelse for diagnostiserte pasienter med magesekkkreft, begitt periode



Figur 3.39: Relativ overlevelse for opererte pasienter med magesekkkreft, begitt periode



Figur 3.41: 5-års relativ overlevelse, fordelt på menn og kvinner

Årsrapport. Kreftregisteret. 2021

# Utredning: Spiserørskreft

---

- Øvre endoskopi – Tilstrekkelig antall biopsier
  - CT collum, thorax, abdomen, bekken med dedikert protokoll
  - PET-CT (ikke i nasjonalt handlingsprogram)
- 
- EUS: Hvis konsekvens for behandling; T1 og T4
  - Bronkoskopi: Hvis tvil om innvekst i luftveier eller høye SCC (synkrone svulster)
- 
- Tumorutbredelse og biopsi: Endoskopi
  - TNM: CT og PET
- 
- Nyoppstått dysfagi: Gastroskopi



# Utredning: Kreft i magesekk

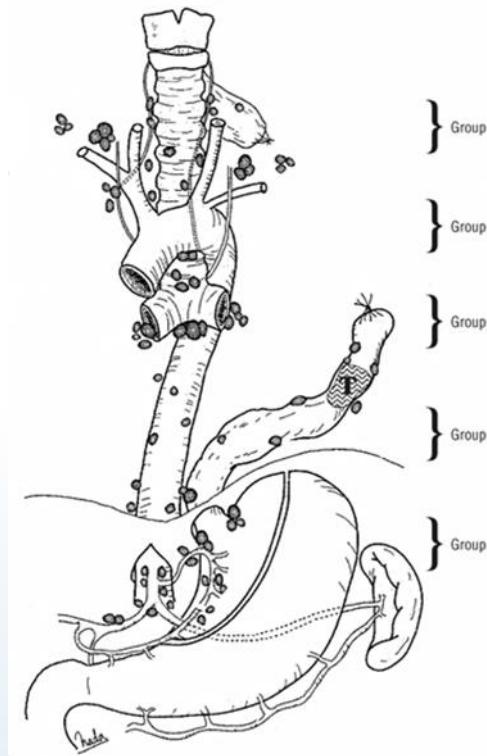
---

- Øvre endoskopi
- CT thorax, abdomen, bekken med dedikert protokoll
- PET CT: I sjeldne tilfeller for å avklare lymfeknuter utenfor regionalt felt.
- EUS: Eventuelt ved T1 svulster
- Eksplorativ laparoskopi: Ved store GEJ svulster for å utelukke carcinomatose og ved Borrmann IV svulster.
- Tumorutbredelse og biopsi: Endoskopi
- TNM: CT
- Proksimale svulster: Dysfagi
- Distale svulster: Dyspepsi, høy ileus



# Behandling: Spiserørskreft

- Endoskopisk reseksjon:  
Dysplasi, T1a og T1b inntil 500 mikrometers vekst i submucosa
- Øsofagusreseksjon etter neoadjuvant radiokjemoterapi (T2 eller dypere).
- To felt lymfeknutedisseksjon.  
Alltid lymfeknuter på minorsiden samt nedre og midtre mediastinum. Eventuelt øvre mediastinum.
- Type operasjon: Ivor-Lewis, McKeown, Transhiatal (Orringer). Eventuelt proksimal ventrikkelreseksjon.  
Thorakolaparoskopisk, åpent eller hybrid



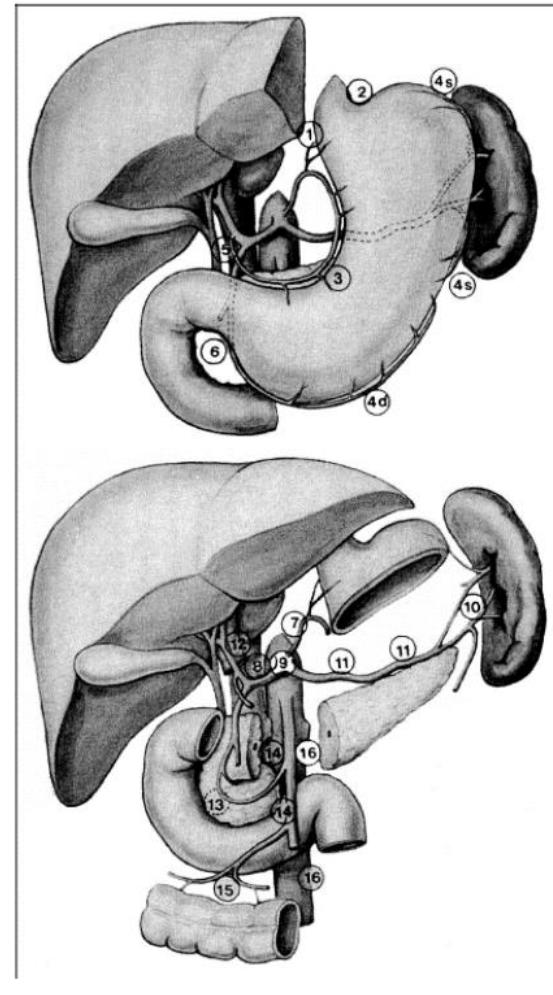
Tachibana. Extended esophagectomy with 3FLND. Jama Surg. 2003

# Behandling: Kreft i magesekken

- Endoskopisk reseksjon:  
Dysplasi eller T1a
- Subtotal eller total gastrektomi  
med perioperative kjemoterapi  
(T1b eller dypere)



Hartgrink. Extended lymph node dissection for gastric cancer. JCO. 2004  
Eget bilde



# Behandling: Gastrektomi

---

- Ikke indikasjon for palliativ gastrektomi
- Japan (Regatta), RCT (n=175).
  - ✓ Minst en ikke-kurerbar faktor (2-4 levermetastaser, begrenset carcinomatose , lymfeknuter ved aorta).
  - ✓ Ikke metastasektomi.
  - ✓ Ingen forskj i overlevelse, mer komp ved gastrektomi + kjemo vs bare kjemoterapi
- GYMSSA studien (USA) med samtidig metastasektomi avbrutt pga manglende inklusjon
- Ikke indikasjon for total gastrektomi ved tumor i antrum og corpus
  - Italia, RCT (n=600)
    - ✓ Lik overlevelse
    - ✓ Lavere livskvalitet og flere komplikasjoner ved total gastrektomi
  - JGCA guidelines
    - ✓ Borrmann 1-2: 3 cm margin
    - ✓ Borrmann 3-4: 5 cm margin

Fujitani. Gasterctomy plus chemotherapy. Lancet oncol. 2016

Bozetti. Subtotal versus total gastrectomy. Ann Surg. 1999  
Jap Gastric Ca Ass. Guidelines. 2010

# Behandling: GEJ svulster

- Siewert I: Øsofagusreseksjon
- **Siewert II: Øsofagusreseksjon eller gastrektomi**
- Siewert III: Gastrektomi

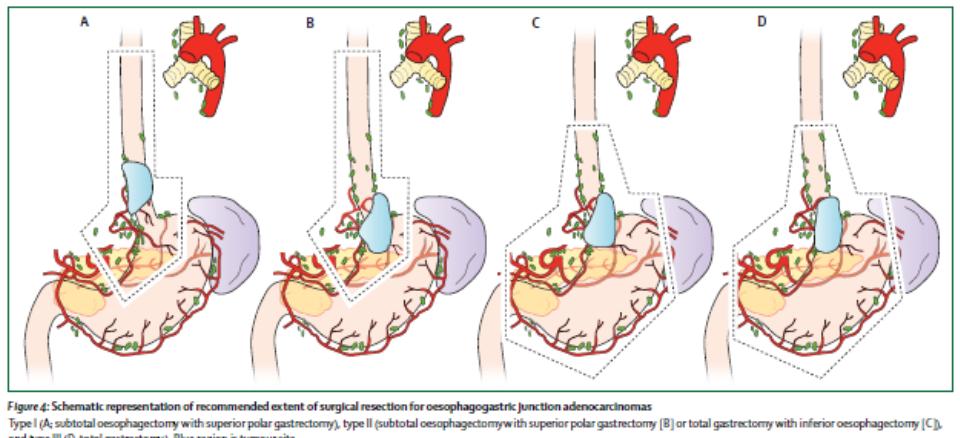
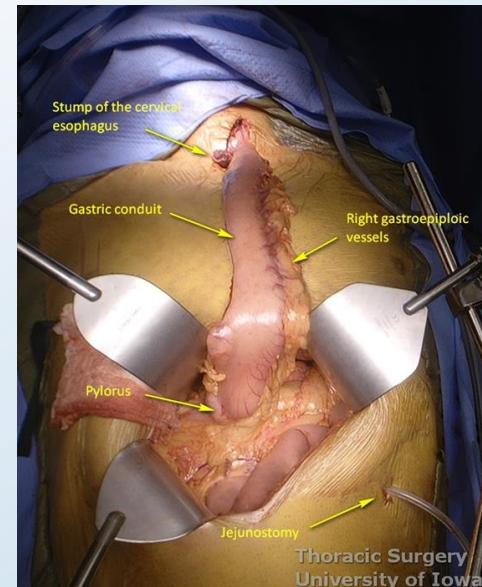


Figure 4: Schematic representation of recommended extent of surgical resection for oesophagogastric junction adenocarcinomas. Type I (A; subtotal oesophagectomy with superior polar gastrectomy), type II (subtotal oesophagectomy with superior polar gastrectomy [B] or total gastrectomy with inferior oesophagectomy [C]), and type III (D; total gastrectomy). Blue region is tumour site.



Mariette. Oesophagogastric adenocarcinoma. Lancet Oncol. 2011  
Department of Thoracic Surgery. University of Iowa  
Eget bilde

# Behandling: Perioperativ kjemoterapi. Kreft i magesekken

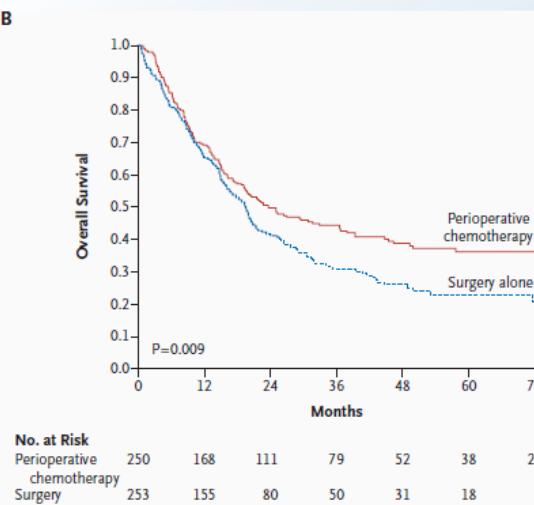
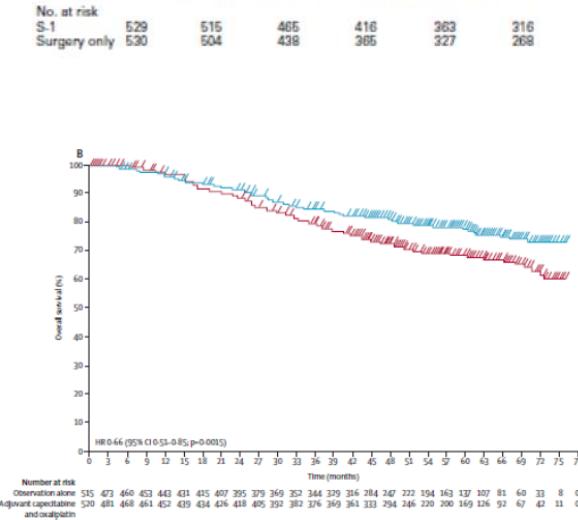
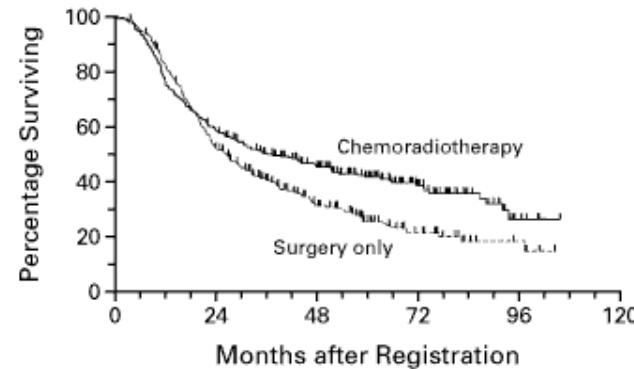
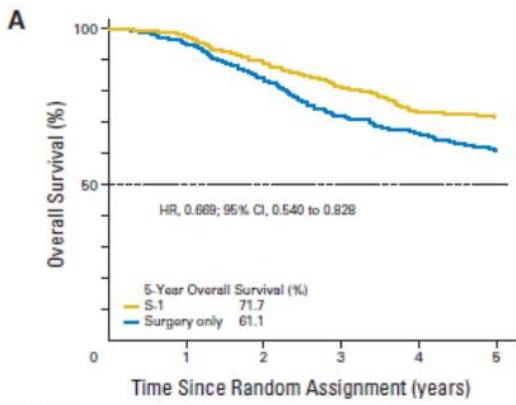
---

- **Japan:** ACTS-GT
- NEJM 2007, JCO 2011
- N=1059
- Fluoropyromedine (S1) po i et år
- **68% komplet behandling**
- **HR=0.67**
- **Korea:** Classic
- Lancet 2012, Lancet oncol 2014
- N=1035
- Intervasjon: Oxaliplatin og Kapcitabin i 6 mnd
- **67% komplet behandling**
- **HR=0.66**
- **USA:** Intergroup 0116
- NEJM 2001
- N=556
- Strålebeh (45Gy) + 5FU
- **36% komplet behandling. Mye toksisitet**
- **HR=0.65**
- **Europa:** Magic
- NEJM 2006
- N=503
- Epiribucin, Cisplatin og 5FU 3 mnd neoadjuvant + adjuvant
- **41% komplet behandling**
- **HR=0.75**
- **NY:** FLOT

Sasako. Adjuvant chemotherapy for gastric cancer with S1. JCO 2011  
Noh. Adjuvant capecitabine plus oxaliplatin for gastric cancer. Lancet oncol. 2014

MacDonald. Chemoradiotherapy after surgery vs surgery alone. NEJM. 2001  
Cunningham. Perioperative chemotherapy vs surgery alone. NEJM. 2006

# Behandling: Perioperativ kjemoterapi. Kreft i magesekken



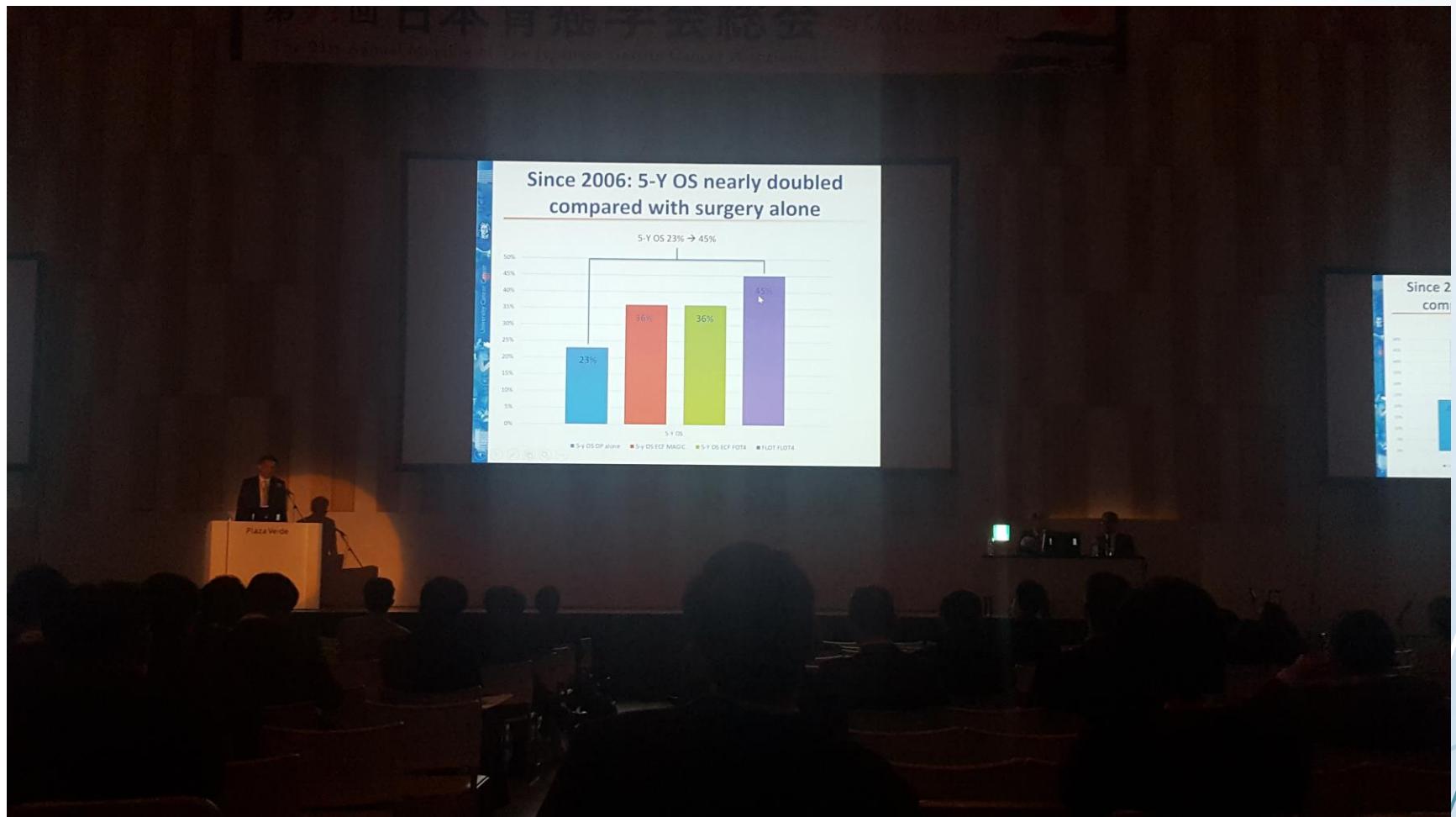
1. Japan
2. Korea
3. USA
4. Europa

# Behandling: Perioperativ kjemoterapi. FLOT. Kreft i magesekken

---

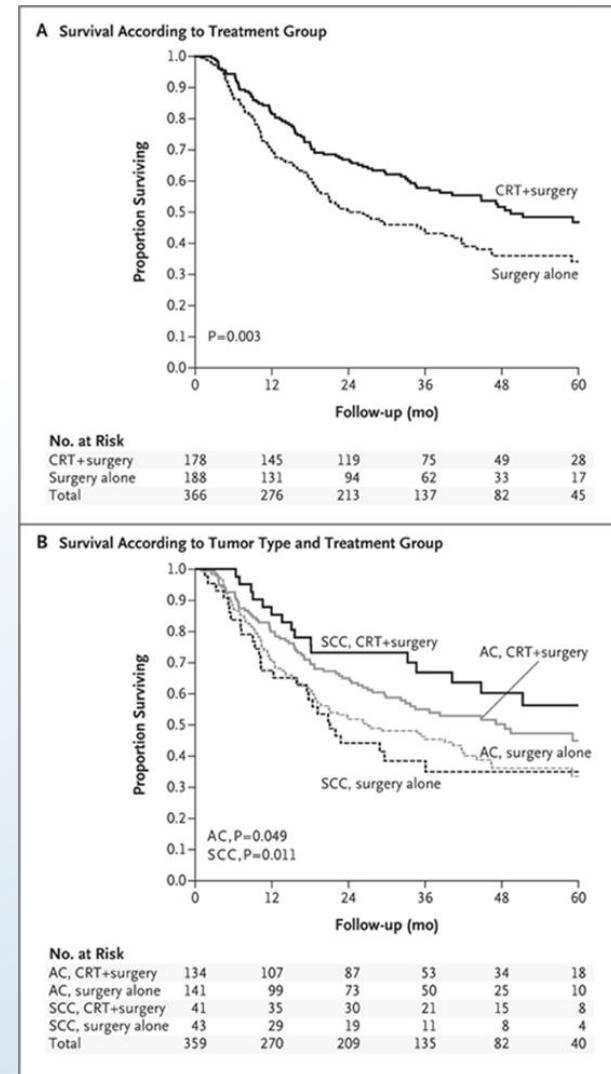
- Presentert på ASCO 2017. FLOT4 (NCT01216644)
- Publisert i Lancet, våren 2019
- RCT, n=716:
  - ✓ 3x ECF/ECX (epirubicin 50 mg/m<sup>2</sup>, cisplatin 60 mg/m<sup>2</sup>, og 5-FU 200 mg/m<sup>2</sup> iv eller capecitabine 1250 mg/m<sup>2</sup>) neoadjuvant + adjuvant
  - ✓ 4x FLOT (docetaxel 50 mg/m<sup>2</sup>, oxaliplatin 85 mg/m<sup>2</sup>, leucovorin 200 mg/m<sup>2</sup> og 5-FU 2600 mg/m<sup>2</sup> iv) neoadjuvant + adjuvant
- FLOT bedret median OS: 35 mnd med ECX/ECF vs 50 mnd med FLOT. HR 0.77, p = 0.012
- FLOT bedret 3y OS: 48% med ECF/ECX vs 57%
- Ingen forskjell i komplikasjoner og mortalitet. Mer bivirkninger med FLOT

# Behandling: Perioperativ kjemoterapi. FLOT. Kreft i magesekken



# Behandling: Perioperativ CRT. Spiserørskreft

- «CROSS» studien, 2012
- Nederlansk multisenterstudie, n=368
- CRT + kir. vs kirurgi alene
- Kjemoterapi: Carboplatin
- Radioterapi: 1.8Gy x 23
- HR= 0.66
- Median OS: 49 vs 24 mnd
- 29% komplett patologisk respons



Van Hagen. Perioperative chemoradiotherapy for esophageal or GEJ cancer. NEJM. 2012

# Behandling: GEJ svulster. CROSS vs FLOT

- **NeoRes I: Norsk-Svensk RCT, n=181.**

- ✓ Siewert type I, n=120
- ✓ Siewert II, n=31
- ✓ Neoadjuvant kjemoterapi (CiFu) eller CRT (CiFu + 40Gy).
- ✓ CRT: Mer alvorlige komplikasjoner.
- ✓ CRT: Hyppigere komplett patologisk respons
- ✓ CRT: Ingen overlevelsgevinst

Klevebro. Morbidity and mortality after surgery for cancer of the oesophagus and GEJ. EJSO. 2015  
Klevebro. Chemotherapy versus chemoradiotherapy for cancer of the oesophagus or GEJ. Ann Onc. 2016

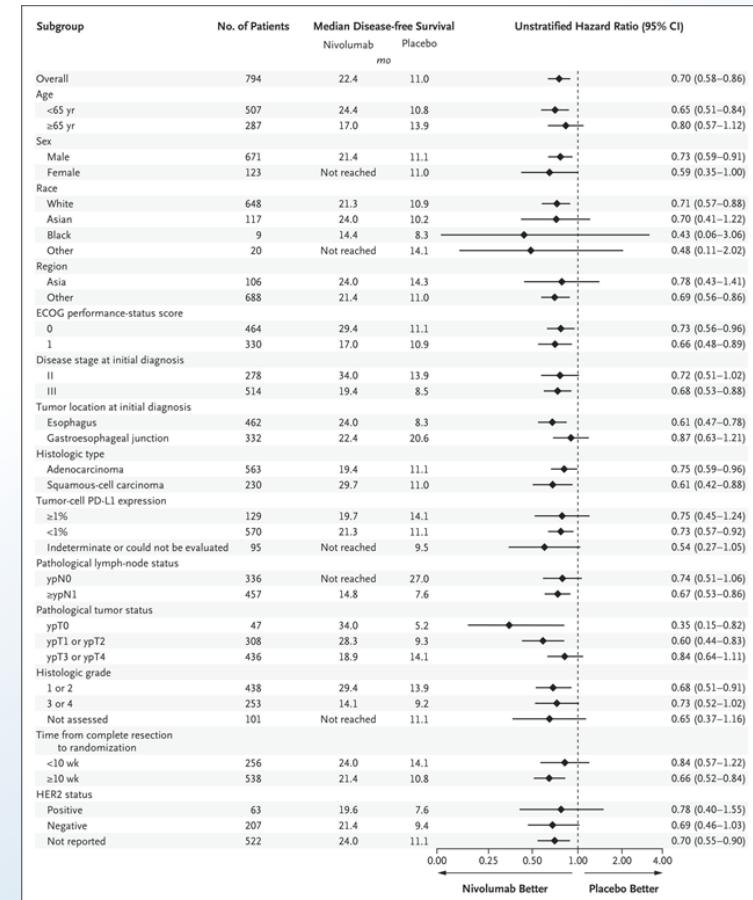
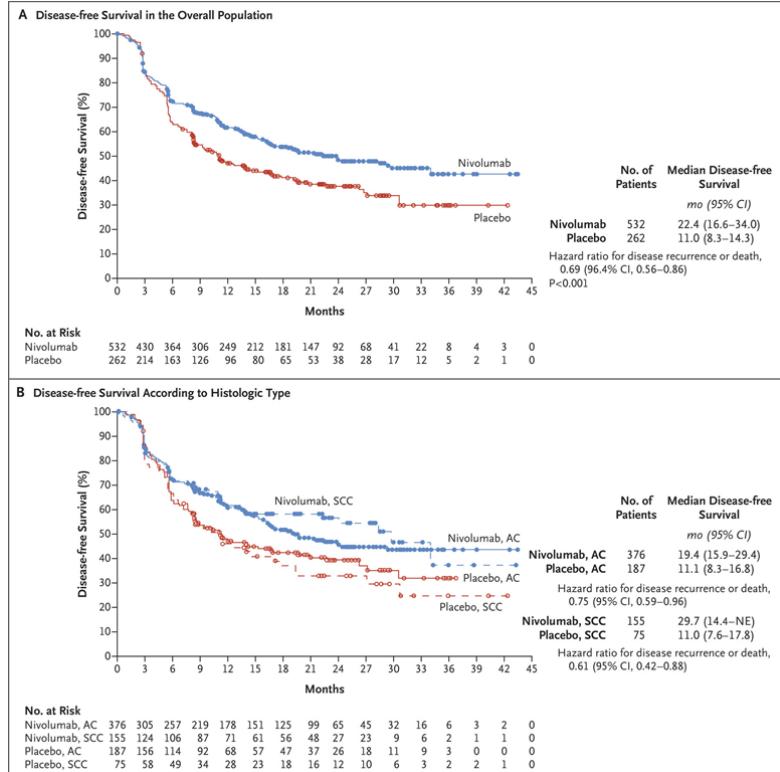
	Arm A (Magic/FLOT)	Arm B CROSS
R0 (negative margins)	82%	95%
ypN0	44.5%	60.1%
Tumor regression grade 1 & 2	12.1%	41.7%
Pathologic complete response	5%	16%
Neutropenia (Gr 3/4)	14.1%	2.8%
Neutropenic sepsis	2.7%	0.6%
Postoperative in-hospital deaths	3%	3%
Postoperative Pneumonia/ARDS	20%/0.6%	16%/4.3%
Anastomotic Leak	12%	11.7%
Clavien-Dindo > III<V	23.6%	22%

© 2021 by American Society of Clinical Oncology

Lik overlevelse, men bedre histopatologisk respons ved CROSS vs FLOT.  
NeoAegis. ASCO. 2021

Pågående studier: ESOPEC og Topgear

# Behandling: Spiserør og GEJ. Immunterapi

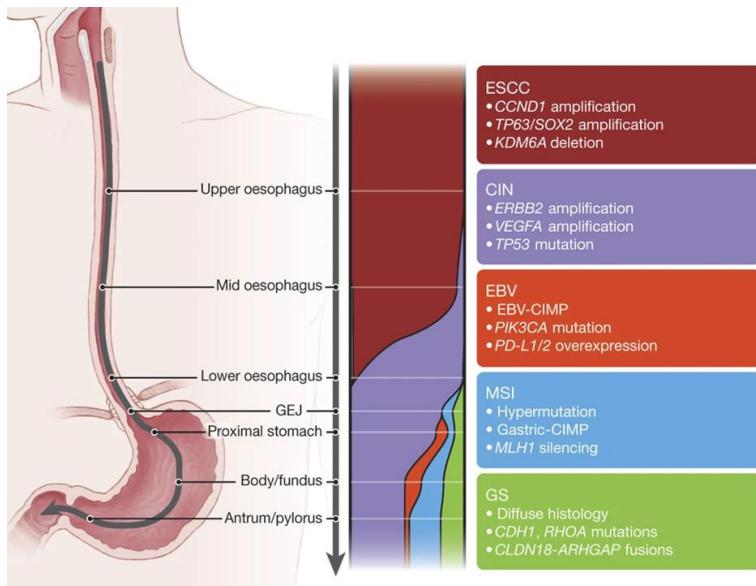


Indikasjon: nCRT og >ypT0N0 EC og GEJC

Kelly. CM.577. NEJM. 2021

# Behandling: Kreft i magesekk. Immunterapi

- Bakgrunn: Subgruppeanalyse fra MAGIC og FLOT studien viser ikke effekt av perioperativ kjemoterapi ved MSI GC



Kim. Integrated genomic characterization of oesophageal carcinoma.  
Nature. 2017

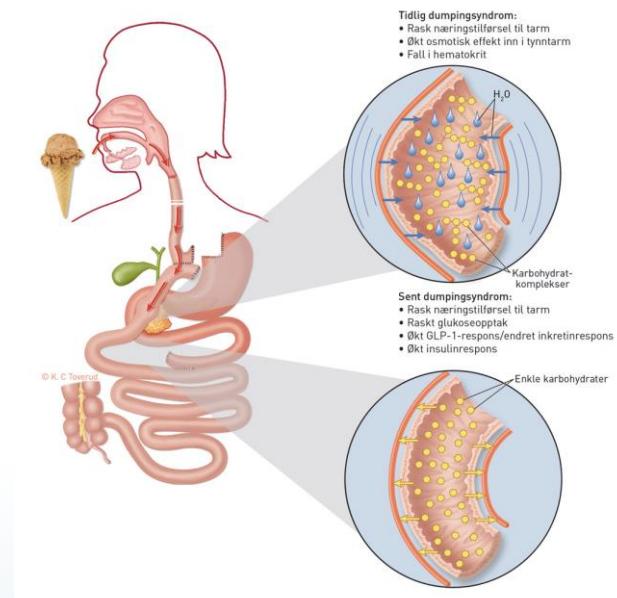
- JCO. n=30
- MSI GEJC og GC
- Ipli + nivo neoadjuvant og nivo adjuvant
- 55% ypT0N0 med lite tox

Andre. GERCOR Trial. JCO. 2022

# Komplikasjoner: Sekvele vs komplikasjon. Kreft i magesekken

- **Sekveler**
- Vekttap (10%)
- Tidlig metthet
- Oppblåsthet
- Diare (malabsorbsjon)
- Gallerefleks
- Anemi

- Dumping (20-50%)
- ✓ Kvalme
- ✓ Magesmerter
- ✓ Diare
- ✓ Svimmelhet
- ✓ Blodtrykksfall
- ✓ Hjertebank
- ✓ Tremor



- **Komplikasjoner**
- Hjerteinfarkt
- Hjerneinfarkt
- Lungesvikt
- Nyresvikt
- Multiorgansvikt
- Lungebetennelse
- Sårinfeksjon
- Abscess
- Anastomoselekasje
- Duodenal blow-out
- Anastomosestriktur
- Pankreasfistel
- Blødning

Nakada. Characteristics and clinical relevance of postgastrectomy syndrome assessment scale. Gastric cancer. 2015

Mala. Dumping syndrom etter kirurgi på magesekken. Tidsskrift Nor Legef. 2015

Tokunaga. Poor survival rate in patients with postoperative complications. Ann Surg Onc. 2013

# Komplikasjoner: Kreft i magesekken

---

- **Frekvens:** Avhenger av definisjon og registrering.
- Sloan-Kettering (USA):
  - ✓ 33% alvorlige komplikasjoner.
  - ✓ 2% mortalitet
- St. Marys Hospital (Korea):
  - ✓ 23% alvorlige komplikasjoner.
  - ✓ 0.2% mortalitet
- Høy BMI i USA/Europa



Strong. Comparison of Gastric Cancer Survival following R0 resection in US and Korea. Annals of Surg. 2010

Pasient, st IIIb. Klargjøres for operasjon  
JDI Ellenhorn. Cedars Sinai Hospital, USA  
Gastric cancer 2014 [www.slideshare.net](http://www.slideshare.net)

# Komplikasjoner: Høyighet. Spiserørskreft.

---

- **USA 2011-2014, n=4321:**

1. Ivor Lewis, 2FLND
2. Transhiatal, 1FLND
3. McKeown, 3FLND

- ✓ Røyking: OR: 1.7
- ✓ Fedme: OR: 1.7

	Mortalitet, %	Morbiditet, %
1	3.8	31.8
2	2.4	35.7
3	5.1	38.2

FLND=Field lymph node dissection

- **Anastomoseleksje:**

- ✓ Thorax: 1.6-16%
- ✓ Hals: 4.8-53%
- ✓ Mortalitet: Opptil 60%

- **Skandinavia (NeoRes I):**

- ✓ 50% komplikasjoner
- ✓ 5% 90 dg mortalitet

- **Norge (NPR data)**

- ✓ 17% alvorlige komplikasjoner
- ✓ 6% 90 dg mortalitet

Raymond. Predictors of major mort and morb. Ann Thor Surg. 2016  
Messager. Esophageal anastomotic leak. EJSO. 2016  
Klevebro. NeoRes I. EJSO. 2015  
Aahlin. Major postoperative complications. BMC Surgery. 2015

# Komplikasjoner: Hyppighet. Kreft i magesekken.

---

- **St. Olavs hospital 1999-2009:**

- ✓ Kurativ reseksjon, n=207
- ✓ 57% komplikasjoner
- ✓ 36% lungekomplikasjoner
- ✓ Anastomoselekasje 7%
- ✓ 6.3% 90 dagers mortalitet

- **Norge 2008-2013:**

- ✓ Gastrektomi for kreft, n=974
- ✓ 11.1% alvorlige komplikasjoner (reoperasjon, organsvikt)
- ✓ 6.1% 90 dagers mortalitet

Bringeland. Outcomes among patients treated for gastric adenocarcinoma. JSO.2013

Aahlin. Major postoperative complications are associated with impaired long-term survival. BMC Surgery. 2015

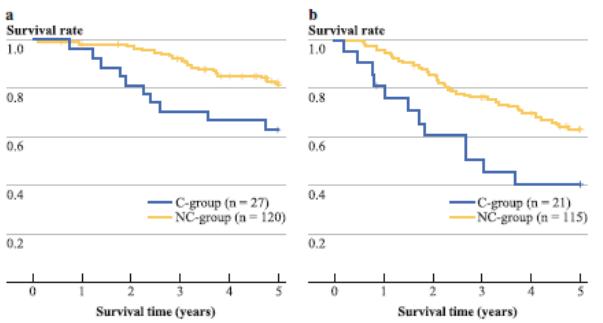
# Komplikasjoner: Minimal invasiv vs åpen. Spiserørskreft

---

- MIRO studien. NCT00937456. Publisert i NEJM 2018
- Presentert på ASCO 2015 og 2017
- Fransk multisenterstudie. Hybrid (HMIO) vs åpen (OO) øsofagektomi.
- N=207
- HMIO vs OO:
  - ✓ 30 dagers alvorlig postoperativ komplikasjonsfrekvens: 35.9% vs 64.4%.  
OR=0.31, p<0.001
  - ✓ 3y OS 67.0% vs 55%, p=0.05
  - ✓ 3y DFS 57% vs 48%, p=0.15

# Komplikasjoner: Prognose.

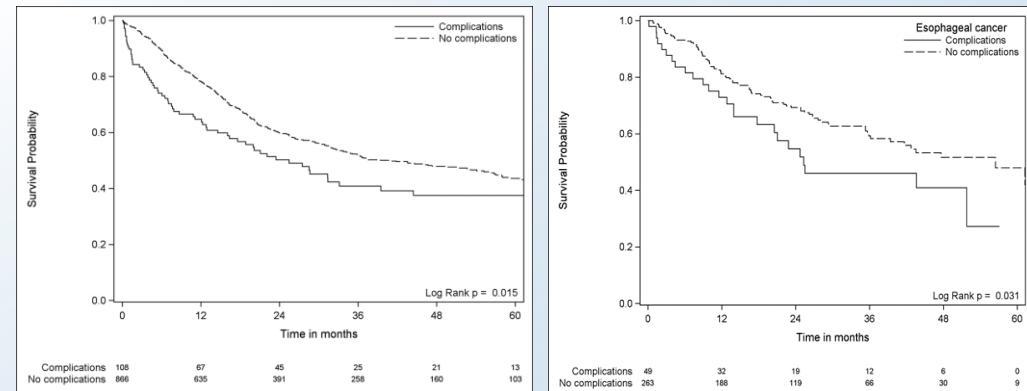
- **Japan**
- n=765
- Kreft i magesekken
- Singel senter 2002-2006
- Infeksiøse komplikasjoner
- a=st II, b=st III



Tokunaga. Poor survival rate in patients with postoperative complications. Ann Surg Onc. 2013

- **Norge**
- Nasjonale data 2008-2013
- Alvorlige komplikasjoner:
  - ✓ Reoperasjon i GA
  - ✓ Singel/multiorgansvikt

- Kreft i magesekken, n=974
- Spiserørskreft, n=331



Aahlin. Major postoperative complications are associated with impaired long-term survival. BMC Surgery. 2015

# Studier i Norge

- NeoRes II: RCT 4-6 vs 10-12 uker ventetid mellom nCRT og kirurgi
  - ✓ Fullført: Ingen forskjell i komplikasjoner. Publisert i AoS
- Noreca: Nasjonal biobank
  - ✓ Pågående sampling
- Kinetic: NGS ved øsofagektomi
  - ✓ Inkludert omrent 200 av 400
- NEEDS: RCT nCRT og reseksjon vs dCRT og observasjon ved SCC

