

NATIONALE KLINISKE RETNINGSLINJER

**Karcinom i ventrikel, gastroesophageale overgang og esophagus
samt Barrett's esophagus**

1. oktober 2014

Udarbejdet af arbejdsgruppe fra

Dansk Kirurgisk Selskab
Dansk Selskab for Klinisk Onkologi
Dansk Thoraxkirurgisk Selskab
Dansk Patologi Selskab
Dansk Selskab for Klinisk Fysiologi og Nuklearmedicin
Dansk Radiologisk Selskab

Indholdsfortegnelse

FORORD	4
ARBEJDSGRUPPER	5
LITTERATURGENNEMGANG	5
RESUMÉ AF ANBEFALINGER	7
BARRETT'S ESOPHAGUS – QUICKGUIDE	12
1. INDLEDNING	14
1.1. BAGGRUND	14
1.2. DEFINITION AF SYGDOMSOMRÅDE	15
1.3. MÅLGRUPPE.....	15
1.4. AFGRÆNSNING.....	16
2. PATOLOGISK ANATOMI OG STADIEINDDDELING	
2.1. VENTRIKEL	16
2.1.1. Anatomi.....	19
2.1.2. Neoplasi.....	19
2.1.3. Klassifikation	19
2.1.4. Præparation.....	20
2.2. GASTROESOPHAGEALE OVERGANG (GEJ)	21
2.2.1. Anatomi.....	21
2.2.2. Neoplasi.....	21
2.2.3. Klassifikation	21
2.2.4. Præparation.....	21
2.3. ESOPHAGUS.....	23
2.3.1. Anatomi.....	23
2.3.2. Neoplasi.....	23
2.3.3. Klassifikation	23
2.3.4. Præparation.....	24
Referencer kapitel 2:	25
2.4. HEREDITÆR VENTRIKELCANCER.....	25
3. DIAGNOSTISKE METODER OG STADIEINDDDELING	26
3.1. INDLEDNING.....	26
3.2. ENDOSKOPI OG BIOPSI.....	27
3.3. CT-SKANNING.....	27
3.4. PET-CT SKANNING.....	28
3.5. MR-SKANNING.....	29
3.6. EKSTERN UL-SKANNING	30
3.7. EUS-/EUS-VEJLEDT FINNÅLSASPIRATION (EUS-FNA).....	30
3.8. LAPAROSKOPI, LAPAROSKOPISK ULTRALYDSSKANNING (LUS) OG INTRAOPERATIV ULTRALYDSSKANNING (IUS)	32
Referencer, kapitel 3:	33
4. BEHANDLING AF KARCINOM I VENTRIKEL, GEJ OG ESOPHAGUS	36
4.1. BEHANDLING AF <u>LOKALISERET</u> SYGDOM	36
4.1.1. Kirurgisk behandling af karcinom i ventrikel	36
4.1.1.1. OMFANGET AF VENTRIKELRESEKTION, INKL. MINIMAL INVASIVE INDGREB	36
4.1.1.2. LYMFADENEKТОMI.....	37
4.1.1.3. RESEKTION AF NABOORGANER.....	38
4.1.2. Onkologisk behandling af karcinom i ventrikel.....	38
4.1.2.1. NEOADJVERENDE OG PERIOPERATIV KEMOTERAPI.....	38
4.1.2.2. ADJVERENDE KEMO-STRÅLETERAPI.....	38
4.1.2.3. ADJVERENDE KEMOTERAPI	39
4.1.2.4. ADJVERENDE STRÅLETERAPI	39
4.1.3. Kirurgisk behandling af karcinom i GEJ.....	39
4.1.3.1. OMFANGET AF RESEKTION INKL. MINIMAL INVASIVE INDGREB	39

4.1.3.2. LYMFADENEKTOMI.....	39
4.1.4. Onkologisk behandling af karcinom i GEJ	41
4.1.5. Kirurgisk behandling af karcinom i esophagus.....	41
4.1.5.1. OMFANGET AF RESEKTION INKL. MINIMAL INVASIVE INDGREB	42
4.1.5.2. LYMFADENEKTOMI.....	42
4.1.6. Onkologisk behandling af karcinom i esophagus (planocellulære)	42
4.1.6.1. NEOADJUVERENDE ONKOLOGISK BEHANDLING	42
4.1.6.2. ADJUVERENDE BEHANDLING.....	43
4.1.6.3. DEFINITIV KEMO-RADIOTERAPI (K-XRT)	43
Referencer, kapitel 4.1:	45
4.2. BEHANDLING AF DISSEMINERET SYGDOM.....	49
4.2.1. Kirurgisk og endoskopisk palliation af karcinom i ventrikel	49
4.2.2. Onkologisk palliation af karcinom i ventrikel.....	49
4.2.3. Kirurgisk palliation af karcinom i GEJ	52
4.2.4. Endoskopisk palliation af karcinom i GEJ	52
4.2.4.1. ARGON PLASMA ELEKTROKOAGULATION (APC)	52
4.2.4.2. ENDOSKOPISK PALLIATION MED STENT	53
4.2.5. Onkologisk palliation af karcinomer i GEJ.....	54
4.2.6. Kirurgisk palliation af karcinom i esophagus	54
4.2.7. Endoskopisk palliation af karcinom i esophagus	54
4.2.8. Onkologisk palliation af karcinom i esophagus	54
Referencer, kapitel 4.2:.....	55
5. OPFØLGNING.....	58
6. BARRETT'S ESOPHAGUS (BE).....	61
6.1. DEFINITION	61
6.2. EPIDEMIOLOGI	61
6.3. ÆTIOLOGI	61
6.4. KARCINOGENICITET	61
6.5. GRADEN AF DYSPLASI	61
6.6. RISIKOFAKTORER.....	62
6.7. DIAGNOSTIK.....	62
6.8. BIOPSIER HVORDAN	62
6.9. DYSPLASIDIAGNOSE.....	62
6.10. BESKRIVELSE.....	62
6.11. HVORNÅR ENDOSKOPI.....	63
6.11.1. Screening.....	63
6.11.2. Hvornår ellers.....	63
6.11.3. Kontrolprogrammer:.....	63
6.11.3.1. NON DYSPLASTISK BE	63
6.11.3.2. LGBE.....	63
6.11.3.3. HGBE.....	64
6.12. BEHANDLING	64
6.12.1. NDBE	64
6.12.2. LGBE	64
6.12.3. HGBE.....	64
Referencer, kapitel 6:.....	65

Forord

Udredning og behandling af karcinomer i ventrikel, gastroesophageale overgang og esophagus har siden 2003 været i helt faste rammer, og i henhold til både tidligere og sidste udgave af Sundhedsstyrelsens vejledning vedrørende specialeplanlægning er det højt specialiserede funktioner.

Der blev i 1997 nedsat en arbejdsgruppe af Dansk Kirurgisk Selskab og med deltagelse af onkologer, patologer, kirurgiske gastroenterologer, thoraxkirurger og radiologer med henblik på at udarbejde Nationale Kliniske Retningslinjer. Dette arbejde blev færdiggjort i 2002, hvor den første udgave af retningslinjerne blev offentliggjort. Første revision udkom i 2011. I juni 2003 etableredes databasen for esophagus-, cardia- og ventrikelcancer (DECV-databasen). Databasen blev godkendt af Sundhedsstyrelsen som en landsdækkende klinisk kvalitetsdatabase.

Der sker løbende mere eller mindre omfattende ændringer inden for diagnostik og behandling, hvilket nødvendiggør stadig opdatering af retningslinjerne. Der er derfor af Styregruppen for DECV nedsat en arbejdsgruppe med ansvar for denne revision. Nærværende rapport er resultatet af 2. revision.

Arbejdsgrupper

Redaktionsgruppe

Lone Susanne Jensen, Birgitte Federspiel, Marianne Jendresen, Marianne Nordsmark, Lars Bo Svendsen, Alan Patrick Ainsworth, Peter Brøndum Mortensen, Hans Pilegaard, Stine Kramer, Helle Anita Jensen, Morten Ladekarl, Sven Schlander, Lene Bæksgaard

Præterapeutisk udredning

Koordinator

Marianne Jendresen

Øvrige medlemmer:

Lone Susanne Jensen, Alan Patrick Ainsworth, Peter Brøndum Mortensen, Hans Pilegaard, Stine Kramer, Sven Schlander.

Kirurgi

Koordinator

Lars Bo Svendsen

Øvrige medlemmer:

Lone Susanne Jensen, Alan Patrick Ainsworth, Peter Brøndum Mortensen, Hans Pilegaard.

Onkologi

Koordinator

Marianne Nordsmark

Øvrige medlemmer:

Helle Anita Jensen, Morten Ladekarl, Lene Bæksgaard

Kirurgisk palliation

Koordinator

Lars Bo Svendsen

Øvrige medlemmer:

Alan Patrick Ainsworth, Peter Brøndum Mortensen, Marianne Jendresen

Patologi

Koordinator

Birgitte Federspiel

Litteraturgennemgang

Der er foretaget relevant litteratursøgning. Den fundne litteratur er blevet gennemgået kritisk og evidensvurderet i henhold til nedenstående tabel.

I teksten er arbejdsgruppens anbefalinger vedrørende en behandling eller en diagnostisk metode markeret med A, B, C eller D.

Disse anbefalinger bygger på den samlede evidens vedrørende det enkelte emne og er således ofte baseret på flere artikler med forskelligt evidensniveau. Der er en eksplicit sammenhæng mellem den videnskabelige evidens og styrken af de anbefalinger, som gruppen har fremsat. Det skal understreges, at gradueringen A, B, C og D ikke går på vigtigheden af en bestemt anbefaling, men alene på den tilgrundliggende evidens.

Tabel 1

Publikationstype	Evidens	Styrke
Metaanalyse eller systematisk review af randomiserede kliniske undersøgelser	Ia	
Randomiseret klinisk studie (RCT)	Ib	A
Ikke-randomiseret klinisk studie	IIa	
Kohorte-undersøgelse	IIb	B
Diagnostisk test (direkte diagnostisk test)	IIb	
Case-control-undersøgelse		
Tværsnitsundersøgelse	III	C
Diagnostisk test (indirekte nosografisk metode)		
Narrativ review		
Større eller mindre serier		
Ledende artikel	IV	D
Ekspertvurdering		
Kasuistik		

Der henvises ikke specifikt til hele litteraturen, som nærværende kliniske retningslinjer baserer sig på. I stedet har vi valgt at anføre de seneste og vigtigste studier i forlængelse af hvert enkelt af de gennemgåede emner.

Resumé af anbefalinger

Diagnostiske metoder og stadieinddeling

A	Endoskopi skal være førstevalgsundersøgelse ved diagnostik af øvre GI-cancer
B	Højeste diagnostiske værdier opnås med tangbiopsier
B	CT af thorax og abdomen indgår i rutineudredningen af patienter med carcinomer i esophagus og ventrikel, specielt med henblik på indvækst i andre organer samt fjernmetastaser
B	FGD-PET-CT kan foretages hos operable patienter, som har fået påvist resektabel tumor > T1N0 mhp at udelukke fjernmetastaser
B	PET-positive fund bør som hovedregel histologisk verificeres
B	MRI kan indgå i rutineudredningen af patienter med carcinomer i esophagus og ventrikel, specielt med henblik på indvækst i andre organer samt fjernmetastaser
B	Ekstern UL-skanning kan anvendes til diagnosticering af evt. lymfeknudemetastaser på halsen hos patienter, som er udredt med CT-skanning
A	Ekstern UL-skanning kan anvendes til bioptisk verifikation af mistænkte metastaser – både på hals og i lever
B	EUS har den højeste accuracy i TN-stadievurderingen og resektabilitetsvurderingen
C	Ved formodet T1N0 samt udvalgte T4-tumorer anbefales EUS
C	EUS-FNA bør udføres, hvor et malignt resultat får konsekvens for den behandlingsmæssige strategi
B	Der bør, hos patienter som er fundet resektable ved ikke invasive undersøgelsesmetoder, foretages staging laparoskopi, evt. med samtidig laparoskopisk ultralydsskanning. Dette gælder for patienter med lavtsiddende GEJ og ventrikelcancer
C	Ved positiv peritoneal cytologi hos i øvrigt resektable patienter uden makroskopisk carcinomatose tilrådes fortsat kurativt intenderet resektion forudgået af neoadjuvant onkologisk behandling

Behandling af karcinom i ventrikel, GEJ og esophagus

Lokaliseret sygdom – Ventrikel	
A	Subtotal gastrektomi med resektion af duodenum 1. stykke bør foretages, hvis der kan opnås en oral fri resektionsmargin på 6 cm eller mere. Total gastrektomi hos alle andre
C	Den orale resektionsrand på esophagus bør være mindst 10 cm målt in situ fra makroskopisk tumor
B	Den anale resektionsrand bør være mindst 6 cm målt in situ fra makroskopisk tumor
C	Det anbefales, at der foretages peroperativ frysemikroskopi af resektionsrande
A	Mindst D1+-resektion kombineret med fjernelse af minimum 16 lymfeknuder, herunder altid station 7 og 9
B	Resektion af cauda pancreatis og milt kan foretages ved direkte indvækst i organet. Hvis splenektomi ikke kan undgås, foretages pancreasbevarende splenektomi
C	Resektion af colon transversum eller diaphragma kan foretages ved direkte indvækst i de pågældende organer under forudsætning af, at der ikke efterlades tumorvæv
A	Patienter i god almentilstand med resektabel, T2-4N0 eller T1-4N+ adenokarcinom i ventrikel anbefales perioperativ kombinationskemoterapi
A	Patienter i god almentilstand, som er radikalt opereret for stadium pT1-4 eller pN+ ventrikelcancer og ikke har modtaget præoperativ kemoterapi, anbefales postoperativ kemostråleterapi a.m. MacDonald

Lokaliseret sygdom - GEJ	
C	Den orale resektionsrand på esophagus bør være mindst 10 cm målt in situ fra makroskopisk tumor
B	Den anale resektionsrand bør være mindst 6 cm målt in situ fra makroskopisk tumor
C	Det anbefales, at der foretages peroperativ frysemikroskopi
C	D1+-resektion kombineret med fjernelse af minimum 16 lymfeknuder, herunder altid station 7 og 9 i abdomen, og standard lymfadenektomi i thorax
A	Patienter i god almentilstand med resektabel T2-4N0 eller T1-4N+ eller resektabel M1a (lymfeknudemetastase ved truncus coeliacus) adenokarcinom i GEJ anbefales enten perioperativ

	kombinationskemoterapi eller præoperativ kemostråleterapi a.m. CROSS
A	Patienter i god almentilstand, som er radikalt opereret for stadium pT1-4 eller pN+ adenokarcinom i GEJ og ikke har modtaget præoperativ kemoterapi eller kemostråleterapi, anbefales postoperativ kemostråleterapi a.m. MacDonald
C	Adjuverende kemoterapi anbefales ikke rutinemæssigt
A	Planocellulært karcinom: se afsnit vedr. esophagus 4.1.6

Lokaliseret sygdom – esophagus

B	Den orale såvel som den anale resektionsrand skal være mindst 30 mm
C	Det anbefales, at der foretages peroperativ frysemikroskopi af øvre resektionsrand
B	Der foretages standard lymfadenektomi i thorax og D1+ i abdomen
A	<i>Tis-1N0M0</i> Standardbehandling: kirurgi alene
A	<i>T1-4 N+ M0-M1a</i> Præoperativ kemoradioterapi anbefales til patienter i god almen tilstand med resektabel planocellulær esophagus-cancer
A	Neoadjuverende sekventiel kemostråleterapi, stråleterapi alene eller kemoterapi anbefales ikke
A	Definitiv konkomitant kemostrålebehandling anbefales til patienter i god almentilstand med lokal ikke-resektabel esophagus-cancer, medicinsk inoperable eller patienter, der ikke ønsker operation

Dissemineret sygdom

Dissemineret sygdom - ventrikel

A	Bypass-procedurer af ventriklens udløbsdil kan foretages med stents eller som gastroenteroanastomose. Det anbefales at anvende stents til patienter med kort forventet levetid (< 2 mdr)
A	Covered stent foretrækkes frem for non-covered stent

A	Patienter i god almentilstand med lokalt avanceret ikke resektabel ventikel-cancer bør tilbydes palliativ kombinationskemoterapi
C	Palliativ strålebehandling kan tilbydes udvalgte patienter med lokalsymptomer som dysfagi eller blødning

Dissemineret sygdom – GEJ

C	Palliativ resektion eller bypass-procedurer af esophagus og GEJ er pga. høj morbiditet og mortalitet sjældent indiceret
C	Termal behandling (APC) kan skabe passage hos op mod 90 % af alle patienter (A) og bør være førstevalg til patienter med korte protruerende tumorer, der ikke fuldt stenoserer
C	APC bør være førstevalgs-behandling, og stents anlægges til lange stenoserende tumorer
B	Covered stent er førstevalgsbehandling til esophagotrakeale/bronkiale fistler
A	Ved anlæggelse af stent over GEJ bør patienter pga. refluktens behandles med protonpumpehæmmer
A	Patienter i god almentilstand (PS 0-2) med ikke resektabel adenokarcinom i esophagus eller GEJ bør tilbydes palliativ kemoterapi
A	Brachyterapi kan anvendes til patienter med lang forventet restlevetid med god dyfagi-score som resultat

Dissemineret sygdom – esophagus

B	APC kan skabe passage hos op mod 90 % af alle patienter
A	Patienter i god almentilstand (PS 0-2) med avanceret eller metastatisk planocellulært karcinom i esophagus bør tilbydes palliativ kemoterapi, eventuelt i protokolleret regi
A	Strålebehandling er effektiv som palliation ved symptomgivende lokalavanceret esophagus-cancer

Opfølgning

D	Afhængig af valg af behandling følges patienten til opfølgning i minimum 24 måneder. Opfølgning efter palliation kan foregå lokalt eller hos egen læge
----------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Barrett's Esophagus – QUICKGUIDE

Diagnose	
A	Diagnosen stilles endoskopisk (synligt forandret væv) og bioptisk
B	Diagnosen bekræftes ved tilstedeværelsen af intestinal metaplasi med eller uden bægerceller
B	Histologisk opdeles BE i ingen dysplasi, low grade dysplasi (LGDBE), high grade dysplasi (HGDBE) og karcinom. Al dysplasidiagnostik kræver 2 patologers vurdering
C	Biopsien skal tages mere end 1 cm proximalt for GE overgangen
D	Alle med diagnosen BE bør re-gastroskoperes efter seks måneder for at sikre mod sampling error
B	Barrett's esophagus beskrives makroskopisk ud fra Prag-klassifikationen

Screening	
B	Patienter med svær esophagitis bør re-skoperes efter fire ugers behandling med PPI
C	Screening anbefales ikke, men patienter med stor risiko for udvikling af adenokarcinom anbefales "once in a lifetime" endoskopi

Kontrol	
B	Non dysplastisk BE: Efter individuel vurdering, hvert 3. år
C	Low grade BE: Gastroskopi hver sjette måned, og efter to år uden dysplasi som for non dysplastisk BE
A	High grade BE: Ingen kontrol, skal behandles
B	Bioptering fra suspekterede områder og kvadrant-biopsier efter beskrevne retningslinjer

Behandling	
A	<p>Non dysplastisk BE/Low grade BE: Effektiv antireflux-behandling</p> <p>Low grade BE: RFA efter EMR</p> <p>Behandlingen forudsætter 3 mdr.s dobbeltdosis PPI og rygestop</p>
A	<p>High grade BE:</p> <p>Effektiv antireflux-behandling</p> <p>Lokaliseret: RFA efter EMR (Behandlingen forudsætter 3 mdr.s dobbeltdosis PPI og rygestop); eventuel tæt kontrol i effektiv antirefluks-behandling</p> <p>Multifokal: Esophagectomi</p>
C	<p>All High grade BE behandling bør foregå i kontrolleret regi på højt specialiseret afdeling</p>

1. Indledning

1.1. Baggrund

Karcinom i ventrikel, gastroesophageale overgang (GEJ) og esophagus hører samlet til den 8.-hyppigste cancerform og rangerer på verdensplan som den 6.-hyppigste dødsårsag. I Danmark udgør patientgruppen ca. 1.000 nye tilfælde pr. år. Selv om antallet af distal ventrikelcancer - som ofte er associeret med *Helicobacter Pylori*-infektion - har været faldende over de seneste dekader, er incidensen af adenokarcinomer i GEJ steget, således at den samlede hyppighed af patienter med karcinom i ventrikel, gastroesophageale overgang (GEJ) og esophagus er uændret.

Primær diagnostik af patienter med karcinom i ventrikel, gastroesophageale overgang (GEJ) og esophagus udføres tit på lokale sygehus/praktiserende speciallæge, men da videre behandling oftest indbefatter et samarbejde mellem onkologi og kirurgi, skal patienter med disse cancerformer henvises til vurdering ved en multidisciplinær tværfaglig teamkonference på et af de fire centre i Danmark (Aalborg, Aarhus, Odense og Rigshospitalet (København), der varetager den kurative behandling af disse sygdomme. Dette gælder endvidere for Barrett's esophagus med dysplasi.

1.2. Definition af sygdomsområde

Karcinomerne i den øvre gastrointestinale kanal defineres ifølge WHO 2010 i:

VENTRIKELKARCINOMER:

Adenokarcinomer i ventriklen, der ikke involverer GEJ.

Disse tumorer skal TNM-klassificeres som ventrikelcancer iht. IUCC's 7. udgave.

GASTRO-ESOPHAGEALE OVERGANGSKARCINOMER:

Adenokarcinomer, der involverer GEJ defineret endoskopisk og anatomisk som det orale ophør af de gastriske folder på den ikke distenderede ventrikel. Disse tumorer skal TNM-klassificeres som esophaguscancer iht. IUCC's 7. udgave (dog hvis tumors epicenter er beliggende mere end 5 cm fra GEJ klassificeres som ventrikelkarcinom.)

ESOPHAGUSKARCINOMER:

Planocellulære karcinomer i esophagus er esophaguskarcinomer, selvom de involverer GEJ.

Adenokarcinomer i esophagus er adenokarcinomer, der ikke involverer GEJ. Disse tumorer skal TNM-klassificeres som esophaguscancer iht. IUCC's 7. udgave.

1.3. Målgruppe

Målgruppen for denne multidisciplinære Nationale Kliniske Retningslinje er primært de sundhedsfaglige miljøer, som beskæftiger sig med karcinom i ventrikel, GEJ og esophagus.

Selve sygdomsområdet er inkluderet i kræftpakkeforløbene, men mange kirurgiske afdelinger vil via den endoskopiske undersøgelse primært diagnosticere disse patienter. Endvidere vil mange forskellige afdelinger modtage disse patienter til opfølgning efter både kurativ og palliativ behandling.

1.4. Afgrænsning

De kliniske retningslinjer indeholdt i dette arbejde omhandler de vigtigste aspekter af diagnostik og behandling af sygdomsområdet karcinom i ventrikel, GEJ og esophagus. Fokus er lagt på diagnostik og behandling af både kurativ og palliativ karakter. Igangværende eksperimentelle, nye ikke-godkendte behandlinger eller ikke evidensbaserede behandlinger er ikke medtaget. Der er dog et enkelt afsnit om opfølgning, som er medtaget, uden at der foreligger evidens.

Det skal bemærkes, at Barrett's esophagus er indeholdt i disse retningslinjer, men ikke neuroendokrine tumorer eller GIST.

2. Patologisk anatomi og stadieinddeling

Karcinom i ventrikel, GEJ og esophagus forudgås som regel af dysplasi, der inddeles i low grade dysplasi (tidligere let og moderat dysplasi) og high grade dysplasi (tidligere svær dysplasi). Se kapitel 6 vedr. Barrett's esophagus.

2. a. Karcinomerne inddeles i:

- Ventrikelkarcinomer
- GEJ karcinomer
- Esophaguskarcinomer

2. b. Tumortyper

Karcinomerne kan inddeles i typer efter forskellige klassifikationer. Den hyppigst anvendte er WHO-klassifikationen, som er den nedenfor anførte og den, der vil blive anvendt her. Denne klassifikation inkluderer også Lauren's klassifikation, dvs. intestinal type og diffus type.

Specialfarvninger skal anvendes for at udelukke NET og MANEC (synaptofysin og chromogranin).

Adenokarcinom

Papillært adenokarcinom

Tubulært adenokarcinom

Mucinøst adenokarcinom

Poorly cohesive carcinoma (inkluderende signetringscellekarcinom og andre varianter)

Mixed adenocarcinoma

Adenoskvamøst karcinom

Planocellulært karcinom

Karcinom med lymfoidt stroma (medullært karcinom)

Hepatoidt karcinom

Udifferentieret karcinom

2.c. Gradering

Planocellulære- og adenokarcinomer graderes i

Højt differentierede

Middelhøjt differentierede og

Lavt differentierede

alt efter, hvor meget strukturen af karcinomet afviger fra den normale slimhinde. Hvis tumor har forskellige differentieringsgrader, graderes tumor efter det laveste differentierede område. Undtaget er dog den avancerende tumorflade og områder i relation til ulcerative og inflammatoriske processer.

2.d. Resektionsrande/flader:

Resektionsflader defineres som rande/flader, opstået som følge af kirurgens fjernelse (resektion) af organet. Reelle resektionsrande er således den orale og anale rand af organet. I tilfælde af tumorindvækst i andre organer, hvor resektatet må afskæres fra dette, opstår der en kirurgisk resektionsflade, som så skal markeres med sutur. Den efterladte resektionsflade bør i så fald biopteres.

Derimod er den "profunde (laterale) resektionsflade" ikke en af kirurgen produceret flade og skal ikke opfattes som en resektionsflade. Udtrykket bør således udgå.

Dybdevæksten af tumor er imidlertid en vigtig oplysning, som skal med i den histologiske rapport. Vækst igennem peritoneum er således ikke tegn på resektionsflade-involvering.

2.e. HER2.

Alle biopsier med karcinom bliver testet for HER2 mhp. senere Herceptin-behandling.

Som for mammakarcinom foretages først immunundersøgelse, hvor resultatet scores som 0, 1+, 2+ eller 3+, men i øvre GI scores positiviteten anderledes. Ved en positivitet, der scores til 2+, foretages FISH-undersøgelse.

2.f. Klassifikation

Tumorerne klassificeres efter TNM 7. udgave "Classification of malignant tumors" (se TNM for de enkelte områder)

pM1 anvendes ved histologisk påvist fjernmetastase(r)

Iht. til klassifikationen anvendes pM0 principielt kun, når der ved obduktionsundersøgelsen ikke er påvist fjernmetastaser. I klinisk praksis anvendes betegnelserne cM0 og cM1 om resultatet af den på undersøgelsestidspunktet foretagne staging.

Forskellige præfixer til TNM-klassifikationen kan være praktiske at anvende:

cTNM angiver den kliniske TNM-vurdering

pTNM angiver den patologiske TNM efter vurdering af resektatet.

y-præfixet kan anvendes på resektatet, hvis patienten inden operationen har fået kemo- og/eller strålebehandling. For eksempel angiver ypT0N1, at primærtumor er forsvundet ved den præoperative behandling, men at der stadig fandtes en lymfeknude med metastatisk tumorvæv.

For lymfeknuderne gælder det generelt, at isolerede tumorceller (ITC), defineret som enkelte tumorceller eller små grupper af tumorceller, der ikke måler mere end 0,2 mm i største diameter eller en lille ansamling på mindre end 200 tumorceller skal klassificeres som N0.

Hvis man i TNM-klassifikationen vil angive, om der foreligger ITC eller ej, kan man anvende N0 (i +) eller (i -).

Betydningen af mikrometastaser (0,2-2 mm) er for øvre gastrointestinale tumorer vedkommende endnu ikke afklaret. TNM forholder sig kun til ITC.

Ansamling af lymfoidt væv regnes kun for en lymfeknude, hvis der kan påvises randsinus.

2.1. Ventrikel

2.1.1. Anatomi

Ventriklen strækker sig fra GEJ (defineret ved ophør af gastriske folder på ikke distenderet ventrikel) til sphincteren i pylorus.

Cardia betragtes som den øverste del af ventriklen og indgår ikke i TNM-klassifikationen som område, da det er dårligt defineret (veldefineret oralt, men dårligt defineret analt).

2.1.2. Neoplasi

Ventrikelkarcinomer defineres som karcinomer i ventriklen, der ikke involverer GEJ. For forskellige tumortyper se tidligere under 2.

2.1.3. Klassifikation

Ventriklens TMN-klassifikation anvendes på:

1. Alle adenokarcinomer i ventriklen, der ikke involverer GEJ
2. GEJ-karcinomer, hvor tumors epicenter findes mere end 5 cm fra GEJ.

pTNM for ventrikel

T Primær tumor

Tx Primær tumor kan ikke vurderes

T0 Ingen tegn på primær tumor

Tis Karcinoma in situ: intraepithelial tumor uden invasion af lamina propria, high grade dysplasi

T1 Tumor invaderer lamina propria, muscularis mucosa eller submucosa.

T1a Tumor invaderer lamina propria eller muscularis mucosae

T1b Tumor invaderer submucosa

T2 Tumor invaderer muscularis propria

T3 Tumor invaderer subserosa

T4 Tumor perforerer serosa og invaderer naboorganer

T4a Tumor perforerer serosa

T4b Tumor invaderer nabostrukturer

N Regionale lymfeknuder

Nx Regionale lymfeknuder kan ikke vurderes

N0 Ingen regionale lymfeknudemetastaser

N1 Metastaser i 1 til 2 regionale lymfeknuder

- N2 Metastaser i 3 til 6 regionale lymfeknuder
- N3 Metastaser i 7 eller flere regionale lymfeknuder
 - N3a Metastaser i 7 til 15 regionale lymfeknuder
 - N3b Metastaser i 16 eller flere regionale lymfeknuder

Histologiske undersøgelser skal klassificere 16 eller flere lymfeknuder.

M Fjernmetastaser

- M0 Ingen fjernmetastaser (anvendes kun efter obduktion)
- M1 Fjernmetastaser (histologisk påvist)

2.1.4. Præparation

Afstanden fra tumor til hhv. orale og anale resektionsrande måles in situ på det ikke distenderede organ af den opererende kirurg og anføres i DECV-skemaet.

Måling af disse afstande efter resektion er såvel i frisk som i fikseret tilstand behæftet med en betydelig usikkerhed, idet der kan forekomme skrumpning på op mod en tredjedel af organets længde.

Kirurgen afmærker orale resektionsrand med lang sutur svarende til lille kurvaturesiden. Kirurgen afmærker områder på resektatets yderside, hvor tumor har været adhærent til eller er vokset ind i nabostrukturer med lang sutur.

Hvis tumor på grund af præoperativ behandling er skrumpet så meget, at den ikke længere kan ses, markeres det oprindelige tumorsted med lang sutur af den opererende kirurg.

Alle afmærkninger skal fremgå af rekvisitionen.

Fremsendelse af præparat (fikseret/ufikseret, opklippet/uopklippet aftales med den modtagende patologiafdeling).

Makroskopisk beskrivelse

Den makroskopiske beskrivelse følger de patologiske principper for beskrivelse af maligne tumorer.

Udskæringsprocedure

Der udtages snit fra de dele af resektionsranden i ventriklen, hvor afstanden til tumor er mindre end 6 cm. Ved partielle ventrikelresektater anbefales et totalt længdesnit af resektatet gennem centrum af tumor, hvorved man får to overgangssnit fra tumor til mucosa, vinkelrette snit på begge resektionsrande og et mikroskopisk indtryk af, hvor langt ind under normal slimhinde tumoren vokser. Desuden får man snit fra makroskopisk normal slimhinde til mikroskopisk vurdering (intestinal metaplasi, *Helicobacter* mm). Hvis tumor ikke kan ses, lægges snittet gennem suturmarkeringen, der angiver tumorens oprindelige lokalisation.

Herudover tages 2 tværsnit af tumor til vurdering af mest profunde vækst af tumor.

I øvrigt tages snit fra andre forandringer af slimhinden og fra specielle suturmærkede områder.

Hvis der er lymfeknuder i resektatet, indstøbes disse, en i hver kapsel, med angivelse af lokalisation (lille kurvatur, store kurvatur, paraesophagealt, etc.)

Hvis tumor ikke vokser igennem tunica muscularis, må hele tumor indstøbes.

Alle lymfeknuder fra separat tilsendte lymfeknudestationer undersøges, helst en lymfeknude per kapsel, med mindre andet angives; fx kan en lymfeknude være så stor, at den må deles til to eller flere kapsler.

2.2. GASTROESOPHAGEALE OVERGANG (GEJ)

2.2.1. Anatomi

GEJ defineres som det orale ophør af de gastriske folder på den ikke distenderede ventrikel.

2.2.2. Neoplasi

Adenokarcinomer udgået fra GEJ er adenokarcinomer, der involverer GEJ, uanset hvor tumors epicenter er beliggende.

2.2.3. Klassifikation

GEJ-karcinomerne har ikke deres egen TNM-klassifikation, men klassificeres som esophaguskarcinomer.

2.2.4. Præparation

Afstanden fra tumor til hhv. orale og anale resektionsrande måles in situ på det ikke distenderede organ af den opererende kirurg og anføres i DECV-skemaet.

Måling af disse afstande efter resektion er såvel i frisk som i fikseret tilstand behæftet med en betydelig usikkerhed, idet der kan forekomme skrumpning på op mod en tredjedel af organets længde.

Kirurgen afmærker orale resektionsrand med lang sutur sv. t. lille kurvaturesiden.

Kirurgen afmærker områder på resektatets yderside, hvor tumor har været adhærent til eller er vokset ind i nabostrukturer med lang sutur.

Hvis tumor på grund af præoperativ behandling er skrumpet så meget, at den ikke længere kan ses, markeres det oprindelige tumorsted med lang sutur af den opererende kirurg.

Alle afmærkninger skal fremgå af rekvisitionen.

Fremsendelse af præparat, fikseret/ufikseret, opklippet/uopklippet aftales med den modtagende patologiafdeling.

Makroskopisk beskrivelse

Den makroskopiske beskrivelse følger de patologiske principper for beskrivelse af maligne tumorer.

Udskæringsprocedure

Hele orale resektionsrand indstøbes, med mindre den er blevet erkendt tumorfri ved frysensnit. Der udtages snit fra de dele af resektionsranden i ventriklen, hvor afstanden til tumor er mindre end 6 cm.

Det anbefales at udtage et komplet længdesnit af resektatet gennem tumor for derved at få to overgangssnit fra hhv. esophaguslimhinde og ventrikelslimhinde til tumor. Endvidere fås snit vinkelret på begge resektionsrande og information om tumors orale udstrækning under normal esophagus slimhinde. Herudover tages to tværsnit af tumor sv. t. dybeste tumorvækst (både med relation til serosa og adventitia, hvor relevant).

Hvis tumor ikke på de udtagne snit gennemvokser tunica muscularis indstøbes hele tumor.

Et snit tages fra ikke tumorinvolveret GEJ mhp. vurdering af evt. intestinal metaplasi, Helicobacter, etc., samt relevante snit fra suturmarkeringer.

I de tilfælde, hvor makroskopisk tumor ikke er synlig, må hele GEJ indstøbes.

Alle lymfeknuder fra resektatet indstøbes med angivelse af lokaliseringen (lille kurvatur, store kurvatur, paraesophageal), en i hver kapsel.

Alle lymfeknuder fra medfølgende lymfeknudestationer indstøbes.

2.3. Esophagus

2.3.1. Anatomi

Esophagus strækker sig fra m. cricopharyngeus til GEJ og kan inddeles i 3 tredjedele.

2.3.2. Neoplasi

De fleste karcinomer i esophagus er planocellulære karcinomer. Selvom planocellulære karcinomer involverer GEJ, betragtes de som esophaguskarcinomer.

En mindre andel af karcinomerne udgøres af adenokarcinomer. Disse sidder kun i esophagus og involverer ikke GEJ.

Hvis et adenokarcinom involverer GEJ, er det topografisk et GEJ-karcinom, men TNM-klassificeres som esophaguskarcinom. Langt de fleste karcinomer involverer nederste tredjedel af esophagus.

2.3.3. Klassifikation

TNM-klassifikation for esophaguskarcinomer.

Gælder også for GEJ-karcinomer, hvis epicenter ligger inden for 5 cm's afstand fra GEJ og involverer esophagus.

pTNM for esophagus.

T Primær tumor

Tx Primær tumor kan ikke vurderes

T0 Primær tumor kan ikke erkendes

Tis Carcinoma in situ/high-grade dysplasi

T1 Tumor invaderer lamina propria, muscularis mucosae, eller submucosa

T1a Tumor invaderer lamina propria eller muscularis mucosae

T1b Tumor invaderer submucosa

T2 Tumor invaderer muscularis propria

T3 Tumor invaderer adventitia

T4 Tumor invaderer nabostrukturer

T4a Tumor invaderer pleura, pericardium, eller diaphragma.

T4b Tumor invaderer andre nabostrukturer såsom aorta, corpus vertebralis, eller trachea

N Regionale lymfeknuder

Nx Regionale lymfeknuder kan ikke vurderes

N0 Ingen regionale lymfeknudemetastaser

N1 Metastaser til 1 til 2 regionale lymfeknuder

N2 Metastaser til 3 til 6 regionale lymfeknuder

N3 Metastaser til 7 eller flere regionale lymfeknuder

Histologiske undersøgelser skal klassificere 6 eller flere lymfeknuder.

M Fjernmetastaser

M0 Ingen fjernmetastaser (anvendes kun efter obduktion)

M1 Fjernmetastaser (histologisk påvist)

2.3.4. Præparation

Afstanden fra tumor til hhv. orale og anale resektionsrande måles in situ på det ikke distenderede organ af den opererende kirurg og anføres i DECV-skemaet.

Måling af disse afstande efter resektion er såvel i frisk som i fikseret tilstand behæftet med en betydelig usikkerhed, idet der kan forekomme skrumpning på op mod en tredjedel af organets længde.

Kirurgen afmærker orale resektionsrand med lang sutur svarende til lille kurvaturesiden.

Kirurgen afmærker områder på resektatets yderside, hvor tumor har været adhærent til eller er vokset ind i nabostrukturer med lang sutur.

Hvis tumor på grund af præoperativ behandling er skrumpet så meget, at den ikke længere kan ses, markeres det oprindelige tumorsted med lang sutur af den opererende kirurg.

Alle afmærkninger skal fremgå af rekvisitionen.

Fremsendelse af præparat fikseret/ufikseret, opklippet/uopklippet aftales med den modtagende patologi afdeling.

Makroskopisk beskrivelse

Den makroskopiske beskrivelse følger de patologiske principper for beskrivelse af maligne tumorer.

Udskæringsprocedure

Hele orale og anale resektionsrand, hvis denne er i esophagus, indstøbes med mindre resektionsrandene er blevet erklæret tumorfri ved frysesnitsundersøgelse under operationen.

Er anale resektionsrand i ventriklen, udtages snit fra de dele af resektionsranden, hvor afstanden til tumor målt in situ er mindre end 6 cm.

Det anbefales at tage et længdesnit gennem hele resektatet gennem tumor, eller i hvert tilfælde at sørge for at tage rigeligt ud oralt for tumor for derved at kunne vurdere længden af tumorvækst op under normal esophaguslimhinde.

Overgang fra tumor til slimhinde oralt og analt skal være repræsenteret ligesom tumors dybeste vækst med relation til adventitia og, hvor relevant, serosa.

Hvis tumor i de udtagne snit ikke gennemvokser tunica muscularis, indstøbes hele tumor.

Hvis resektatet inkluderer GEJ, tages snit herfra til illustration af evt. intestinal metaplasie og Helicobacter, etc.

Der tages snit fra andre forandringer i resektatet og fra relevante suturmarkeringer.

Lymfeknuder i resektatet indstøbes alle med angivelse af lokalisation (paraesophageale, lille kurvatur, store kurvatur).

Alle lymfeknuder fra separat tilsendte lymfeknudestationer indstøbes (en i hver kapsel).

Resultaterne anføres i DECV-skemaet.

Referencer kapitel 2:

- Hofmann M, Stoss O, Shi D et al.
- Assessment of a HER2 scoring system for gastric cancer: results from a validation study
- Histopathology 2008, 52: 797-805.

- Rüschoff J, Dietel M, Baretton G et al.
- HER2 diagnostics in gastric cancer- guideline validation and development of standardized immunohistochemical testing.

- Rüschoff J, Hanna W, Bilous M et al
- HER2 testing in gastric cancer:
- A practical approach
- Modern Pathology (2012) 25, 637-650.

- Songun I, Putter H, Meershoek-Klein Kranenbarg E, et al.
- Surgical treatment of gastric cancer: 15-year follow-up results of the randomised nationwide Dutch D1D2 trial.
- The Lancet Oncology 2010; 11:439-449.

- UICC International Union Against Cancer
- TNM Classification of Malignant Tumours, Seventh Edition, 2009.

- WHO Classification of Tumours of the Digestive System 2010-12-14.

Arvelig Ventrikelcancer

Familiær ophobning findes hos 8% af ventrikelcancer-tilfældene.
Førstegradsslægtninge har 2-3 gange øget forekomst af ventrikelcancer.

Hereditær diffus ventrikelcancer (HDGC).

Der findes en hereditær form knyttet til mutationer i CDH1-genet, der koder for E-Cadherin.

Arvegangen er dominant arvelig og med mere end 80%'s penetrans.

Manifestationsformen er som diffuse spredende cancer (Linitis plastica) med signetringscellekarcinom.

Gennemsnitsalder ved debut af cancersygdommen er 38 år, og samtidig er der en livstidsrisiko for udvikling af lobulær mammacancer hos kvinder på 40-50%.

Diagnostiske kriterier for HDGC:

- To eller flere tilfælde af diffus ventrikelcancer blandt 1.- og 2.- gradsslægtninge med mindst ét tilfælde diagnosticeret før 50-årsalderen
- Tre eller flere tilfælde af diffus ventrikelcancer hos 1.- og 2.- gradsslægtninge uanset alder

- En patient med diffus ventrikelcancer før 40-årsalderen
- En patient eller en familie med både diffus ventrikelcancer og lobulær mamma-cancer, hvoraf mindst én er opstået før 50-årsalderen

Diagnostik:

I HDGC-familier anbefales undersøgelse for CDH1 gen-mutation. Primært hos et familiemedlem med sygdommen (probanden). Hvis der påvises sygdomsfremkaldende mutation, anbefales alle familiemedlemmer over 16-18 år undersøgt mhp. profylaktisk behandling.

Behandling:

Profylaktisk total gastrektomi hos individer med påvist sygdomsfremkaldende CDH1-utation tilrådes fra 18-20-årsalderen.

Gastroskopisk overvågning med multiple biopsier (>30) er ikke sufficient til at udelukke tidlig sygdom. Bør dog udføres før operationen aht. korrekt staging ved evt. allerede manifest sygdom og kan tilbydes årligt, hvis personen ikke ønsker profylaktisk gastrektomi.

Multiple tidlige signetringscelle-cancer foci (T1N0) er fundet hos næsten 100 % af profylaktiske gastrektomier hos CDH1-positive medlemmer.

Kvindelige CDH1-mutationpositive medlemmer anbefales desuden årlig mammografi og MR-skanning mhp. lobulær mamma-cancer.

Mutationsundersøgelse er kun positiv i 25-50% af familierne.

I CDH1-negative familier anbefales årlig gastroskopi med multiple biopsier samt for kvinder mammografi og MR-skanning af mammae.

- Fitzgerald RC, Hardwick R et al. Hereditary diffuse gastric cancer: updated consensus guidelines for clinical management and directions for future research. J Med Genet 2010;47:436-444

3. Diagnostiske metoder og stadieinddeling

3.1. Indledning

En forudsætning for et optimalt behandlingsforløb og tilfredsstillende resultat ved øvre gastrointestinal (GI) cancer er en korrekt diagnose samt en detaljeret og skånsom præterapeutisk evaluering. Valg af behandling og den efterfølgende prognose er tæt relateret til den enkelte kræftforms aktuelle TNM-stadium, muligheden for resektion (resektabilitet) samt patientens almentilstand (operabilitet).

Perioperativ kemoterapi eller neoadjuverende kombineret kemo- og stråleterapi har vist at medføre længere overlevelse, og aktuelt tilbydes disse

onkologiske behandlingsregimer til patienter med tumorstadiet > T1N0, men uden lokalavanceret eller dissemineret sygdom.

På denne baggrund tilsigtes det i udredningen at klassificere sygdommen i en af følgende grupper:

- cT1N0, som tilbydes operation direkte
- cT1-4, N0-3 M0-M1a, som tilbydes perioperativ onkologisk behandling og operation
- Lokalavanceret cT4N0-3M0-M1a, som tilbydes kurativt intenderet onkologisk behandling, revurdering og evt. operation
- Patienter med lokal sygdom uden tegn på disseminering, men som er inoperable skal diskuteres på multidisciplinær teamkonference (MDT) mhp. henvisning til kurativt intenderet onkologisk behandling
- Patienter med dissemineret sygdom skal vurderes mhp. palliativ onkologisk og kirurgisk behandling

3.2. Endoskopi og biopsi

Ved mistanke om karcinomer i øvre GI skal der foretages endoskopi med biopsi.

Ved endoskopisk mistanke om karcinom, men negative biopsier, skal endoskopi og biopsi gentages. Hvis der herefter fortsat er mistanke om malignitet trods negativ re-biopsi, bør der foretages videre udredning med EUS og/eller endoskopisk mucosa-resektion (EMR).

En endoskopisk undersøgelse bør beskrive:

- Tumors nøjagtige beliggenhed målt i cm fra tandrækken og relationer til GEJ og evt. øvre sphincter
- Eventuelle mucosale skiplesions
- Eventuel ventrikelretention

Anbefaling	
A	Endoskopi skal være førstevalgsundersøgelse ved diagnostik af øvre GI-cancer
B	Højeste diagnostiske værdier opnås med tangbiopsier

3.3. Computer tomografi-skanning (CT)

CT-skanning af thorax og abdomen kan identificere patienter med tumorindvækst i naboorganer samt metastaser til andre organer. CT har en positiv prædiktiv værdi for påvisning af indvækst i andre organer på 95-100%, men sensitiviteten er noget lavere, ca. 65%. CT kan visualisere forstørrede lymfeknuder, som radiologisk kan opfattes som lymfeknudemetastaser, men sensitiviteten er kun ca. 50%, da CT ikke er i stand til at skelne mellem malignt og benignt forstørrede lymfeknuder (I-II).

CT kan identificere avancerede tumorer (sensitivitet=90%), men er mindre velegnet til detektion af tidlige stadier (<50 %). Specielt opdages flade, ulcererende tumorer sjældent (IIb-III). Korrekt vurdering af resektabilitet med præoperativ CT ved anvendelse af optimal undersøgelsesteknik er knap 80% (III). Dette skyldes, at CT korrekt kan fastslå T4-stadiet (sensitivitet ca. 70%) samt påvise levermetastaser (sensitivitet ca. 80%). Meget små levermetastaser og karcinoseelementer mindre end 5-10 mm kan dog ikke sikkert identificeres. CT kan således ikke skelne mellem T1- og T2-stadie og har vanskeligt ved at identificere serosainvasion.

CT eller kombineret PET-CT er de mest sensitive metoder til identifikation af lungemetastaser, men erfaringsvis påvises mange uspecifikke lungeforandringer. Fundet af små ikke sikkert maligne noduli må ikke forsinke behandlingen. Malignitetssuspekter forandringer < 1cm bør følges op med CT-kontrol, mens større processer bør udredes med finnålsbiopsi. I visse situationer kan det anbefales, at CT-skanningen vurderes på multidisciplinær lungetumor-konference.

Med hensyn til resektabilitetsvurdering skal CT-skanningen udføres med minimal snittykkelse og -afstand, i.v. kontrastinjektion via pumpe (IIa-III), samt evt. indgift af spasmolyticum og ventrikeldistension med positiv eller måske snarere negativ (vand) kontrast.

Anbefaling	
B	CT af thorax og abdomen skal indgå i rutineudredningen af patienter med karcinomer i esophagus og ventrikel specielt med henblik på indvækst i andre organer samt fjernmetastaser

3.4. PET-skanning

¹⁸F-Fluoro-2-deoxyglucose (FDG) er en radioaktivt mærket glukose-analog, der anvendes som sporstof til at påvise celler med høj glukose-omsætning. FDG optages i cellen ved hjælp af transportproteinet Glut-1, som er opreguleret i mange cancerceller. FDG PET har generelt en høj sensitivitet, selv når de anatomiske forandringer er små. Men undersøgelsen er relativt uspecifik, hvorfor den kombineres med CT-skanning (lavdosis CT eller diagnostisk CT med kontrast) med billedfusion. Herved øges den diagnostiske sikkerhed. Graden af FDG-optagelsen er afhængig af bl.a. størrelsen af vævet og tumortypen. I et studie fandt man således øget FDG-optagelse i 65% af cohesive adenokarcinomer (herunder papillær- tubulær- og solid type adenokarcinomer), mens kun 14% af poorly cohesive adenokarcinomer (herunder signetringsscellekarcinomer) havde øget optagelse.

PET/CT er ikke velegnet til vurdering af T-stadiet. I litteraturen er angivet varierende diagnostisk værdi af PET til N-staging. Specificiteten er generelt

høj sammenlignet med CT, mens sensitiviteten er lavere pga. en lav spatial opløsning og problemer med at vurdere aktiviteten i lymfeknuder, som ligger MR kan påvise og gradere tidlige tumorstadier med større nøjagtighed end CT, mens der ikke er signifikant forskel ved T3 eller T4, og MR er ikke bedre end EUS ved vurdering af T-stadie. MR er ligeværdig med CT, hvad angår påvisning af lever- og lymfeknudemetastaser. Nyere teknikker såsom diffusionsvægtede sekvenser virker lovende, både hvad angår påvisning af primærtumor og påvisning af lymfeknude- og levermetastaser samt evt. karcinose, men resultaterne er ikke entydige.

Da MR er mere tidkrævende end andre modaliteter, kan den kun anbefales i de situationer, hvor CT-skanning ikke kan foretages samt i udredningen af cervikale esophagus-cancer.

tæt på aktiviteten i primær tumor (IIb-III). I en metaanalyse fra 2013 er sensitiviteten og specificiteten for PET/CT opgivet til 62% og 96% beregnet på lymfeknudestationer (IIb-III).

Fordelen ved PET/CT sammenlignet med CT alene er overvejende ved påvisning af fjernmetastaser og eventuelle synkrone tumorer (IIb-III). Flere studier har vist høj diagnostisk værdi for M-staging, og det angives, at PET/CT kan påvise metastatisk sygdom hos op til 20% af patienter, som er vurderet potentielt kurable ved andre undersøgelser (IIb-III). Over for dette rapporteres falsk positive fund hos 7-10%. Derfor er det nødvendigt at be- eller afkræfte PET-positive, metastasesuspekterede fund med biopsi, hvis det har behandlingsmæssig konsekvens.

Anbefaling	
B	FGD-PET-CT kan foretages hos operable patienter, som har fået påvist resektabel tumor > T1N0 mhp. at udelukke fjernmetastaser
B	PET-positive fund bør som hovedregel histologisk verificeres

3.5. MR-skanning

Anbefaling	
B	MRI kan indgå i rutineudredningen af patienter med karcinomer i esophagus og ventrikel, specielt med henblik på indvækst i andre organer samt fjernmetastaser

3.6. Ekstern UL-skanning

UL-skanning har en meget høj sikkerhed i detektionen af lymfeknudemetastaser på halsen samt supra- og infraklavikulært (sensitivitet 60-90%, specificitet 97-100%) (IIb-III).

Hos patienter med tumorer over carina findes metastaser i lymfeknuder på halsen hos 20%, sammenlignet med kun 5% hos tumorer under carina. I gennemsnit påvises metastasering til halsglandler hos 7% (IIb-III).

Hvis der foreligger PET-CT, er UL af hals unødvendig.

Kan anvendes ved biopsi af mistænkte metastaser på hals eller i lever.

Anbefaling	
B	Ekstern UL-skanning kan anvendes til diagnosticering af evt. lymfeknudemetastaser på halsen hos patienter, som kun er udredt med CT-skanning
A	Ekstern UL-skanning kan anvendes til bioptisk verifikation af mistænkte metastaser – både på hals og i lever

3.7. EUS/EUS-FNA

Ved karcinom i esophagus og GEJ er den præterapeutiske vurdering af T-stadie (cT) bedømt ved EUS korrekt hos 75-85% af patienterne (IIb) sammenlignet med det endelige patologiresultat (pT).

Dette tal synes reproducerbart både med hensyn til adenokarcinomer og planocellulære karcinomer og uanset tumorlokalisering (IIb)

Resultaterne for CT ved karcinom i ventriklen ligger på et tilsvarende niveau (IIb).

Hvis N-stadium-vurderingen af karcinom i esophagus og ventrikel baseres udelukkende på ultrasoniske kriterier, opnås ved EUS en nøjagtighed på henholdsvis 75-85% og 70-80% (IIb). I sammenlignende studier er TN-stadium-evalueringen signifikant bedre ved EUS end ved CT og PET-CT (IIb), og TN-stadiet bedømt ved EUS relaterer sig signifikant til overlevelsen (IIb). På baggrund af den relativt høje sensitivitet for EUS-bedømmelsen af N-stadiet uden brug af biopsi er det usikkert, hvorvidt EUS-FNA vil kunne øge sensitiviteten yderligere. På den baggrund, samt begrundet i et øget tids- og ressourceforbrug i forbindelse med rutine-bioptering af flere lymfeknuder,

anbefaler man, at EUS-FNA kun udføres i de kliniske situationer, hvor malignt svar vil ændre patientens sygdomsstadie og/eller behandling.

EUS er mere sensitiv end PET med hensyn til diagnosticering af locoregionale lymfeknudemetastaser hos patienter med cancer i esophagus.

Da EUS er den sikreste metode til TN-stadievurdering, bør den anvendes med henblik på den præterapeutiske stadievurdering (IIb), hvis det har terapeutisk betydning. Dette er kun tilfældet for T1N0- og T4NX-tumorer.

Anbefaling	
B	EUS har den højeste accuracy i TN-stadievurderingen og resektabilitetsvurderingen
C	Ved formodet T1N0- samt udvalgte T4-tumorer anbefales EUS.
C	EUS-FNA bør udføres, hvor et malignt resultat får konsekvens for den behandlingsmæssige strategi

3.8. Laparoskopi, laparoskopisk ultralydsskanning (LUS) og intraoperativ ultralydsskanning (IUS)

Efter udredning med noninvasive metoder kan det forventes, at 10-20% af patienterne er under-staged (IIa). Dette skyldes udbredt lymfeknudemetastaser, karcinose, levermetastaser eller direkte indvækst i non-resektable strukturer (IIa). Man kan reducere morbiditet og mortalitet i gruppen af non-resektable patienter ved at foretage diagnostisk laparoskopi i stedet for laparotomi (IIa). Kombinationen af laparoskopi og LUS reducerer antallet af laparotomier, hvor der ikke foretages resektion specielt ved karcinom i ventrikel og lavtsiddende GEJ (II). Laparoskopi har høj sensitivitet for peritoneal karcinomatose.

Intraoperativ ultralydsskanning (IUS) kan udføres dels i forbindelse med laparoskopien (laparoskopisk ultralydsskanning, LUS) dels i forbindelse med laparotomi. IUS i forbindelse med laparotomi har en højere sensitivitet og specificitet med hensyn til levermetastaser end ekstern UL og palpation (IIa).

I internationale guidelines anføres positiv peritoneal cytologi uden makroskopisk karcinomatose som uafhængig, negativ prognostisk faktor og klassificeres som M1-sygdom (III). Der foreligger kun sparsomme data efter indførelse af perioperativ kemoterapi. Konversion til negativ cytologi efter onkologisk behandling har i et studie vist sig at medføre signifikant forbedret overlevelse. Konklusivt foreligger ikke evidens for ændret behandlingsmæssig strategi ved fund af positiv cytologi hos i øvrigt resektable patienter.

Anbefaling	
B	Der bør, hos patienter som er fundet resektable ved ikke invasive undersøgelsesmetoder, foretages staging laparoskopi, evt. med samtidig laparoskopisk ultralydsskanning. Dette gælder specielt for patienter med lavtsiddende GEJ og ventrikeltumor
C	Ved positiv peritoneal cytologi hos i øvrigt resektable patienter uden makroskopisk karcinomatose tilrådes fortsat kurativt intenderet resektion forudgået af neoadjuverende onkologisk behandling

Referencer, kapitel 3:

- Anzidei, M., et al. "Diagnostic performance of 64-MDCT and 1.5-T MRI with high-resolution sequences in the T staging of gastric cancer: a comparative analysis with histopathology." *Radiol.Med.* 2009; 114.7: 1065-79.
-
- Bentrem D et al. The Value of Peritoneal Cytology as a Preoperative Predictor in Patients With Gastric Carcinoma Undergoing a Curative Resection. *Ann of Surg Oncol* 2013; 12(5): 1-7.
- Chang L, Stefanidis D, Richardson WS et al. The role of staging laparoscopy for intraabdominal cancers: an evidence-based review. *Surg Endosc* 2009; 23: 231-41.
- Chung WC, Lee K, Lee EJ et al. Comparison of uptake characteristics and prognostic value of T1 and FDG in esophageal cancer, *World J Surg* 2008; 32: 69-75.
-
- Dammann F, Horger M, Mueller-Berg M et al. Rational diagnosis of squamous cell carcinoma of the head and neck region: a comparative evaluation of CT, MRI FDG PET. *Amer J Roentgenology* 2005; 184: 1326-1331.
- Fitzgerald R, Hardwick R, Huntsman D et al. Updated consensus guidelines for clinical management and directions for future research. *J Med Genet* 2010; 47: 436-44.
- Garofalo A, Valle M. Laparoscopy in the management of peritoneal carcinomatosis, *Cancer J* 2009; 15:190-5.
- Gore, R. M. "Upper gastrointestinal tract tumours: diagnosis and staging strategies." *Cancer Imaging* 2005; 5.1: 95-98.
- Kato H, Kuwano H, Nakajima M et al. Comparison between emission tomography and computerized tomography in the use of assessment of esophageal carcinoma. *Cancer* 2002; 94: 921-28.
- Kienle P, Buhl K, Kuntz C et al. Prospective comparison of endoscopy, endosonography and computerized tomography for staging of tumours of the oesophagus and gastric cardia. *Digestion* 2002; 66: 230-36.
- Kwee, R. M. and T. C. Kwee. "Imaging in local staging of gastric cancer: a systematic review." *J.Clin.Oncol.* 2007; 25.15: 2107-16.
- Lerut T, Flamen P Role of FDG-PET scan in staging of cancer of the esophagus and gastroesophageal junction. *Minerva Chir.* 2002 Dec; 57(6):837-45.
- Marzola MC, Manzoni G, Grassetto G et al. Extended staging of oesophageal cancer using FDG-PET – A critical appraisal.
- *European Journal of Radiology* 81 (2012) 21-30.
- Meyers BF, Downey RJ, Decker PA et al. The utility of positron emission tomography in staging of potentially operable carcinoma of the thoracic esophagus: results of the American College of Surgeons Oncology Group Z0060 trial. *J Thoracic Cardiovasc Surg* 2007; 133: 738-45.
- Mezhir JJ et al. Positive Peritoneal Cytology in Patients with Gastric Cancer: Natural History and Outcome of 291 Patients, *Indian J Surg Oncol* 2011; 2(1):16-23.
- Nishimaki T, Tanaka O, Ando N et al. Evaluation of the accuracy of preoperative staging in thoracic esophageal cancer.

Ann Thorac Surg 1999; 68: 2059-64.

- Sakurada, A., et al. "Diagnostic performance of diffusion-weighted magnetic resonance imaging in esophageal cancer." Eur.Radiol. 2009; 19.6: 1461-69.
- Salahudeen HM, Balan A, Naik K et al. Impact of the introduction of integrated PET-CT into the preoperative staging pathway of patients with potentially operable oesophageal carcinoma. Clinical Radiology 2008; 63: 765-73.
- Schreurs LM, Verhoef CC, van der Jagt EJ, van Dam GM, Groen H, Plukker JT. Current relevance of cervical ultrasonography in staging cancer of the esophagus and gastroesophageal junction. Eur J Radiol. 2008;67(1):105-11.
- Seevaratnam R, Cardoso R, Mcgregor C et al. How useful is preoperative imaging for tumor, node, metastasis (TNM) staging of gastric cancer? A meta-analysis
- Gastric Cancer (2012) 15 (Suppl 1): S3-S18.
- Shi W, Wang W, Wang J et al. Meta-analysis of ¹⁸FDG PET-CT for nodal staging in patients with esophageal cancer
- Surgical Oncology 22 (2013) 112-116.
- Shimada H, Okazumi S, Koyama M et al. Japanese Gastric Cancer Association Task Force for Research Promotion: clinical utility of ¹⁸F-flouro-2-deoxyglucose positron emission tomography in gastric cancer. A systematic review of the literature
- Gastric Cancer (2011) 14: 13-21.
- Shimpi R, George J, Jowell P, Gress FG. Staging of esophageal cancer by EU's: staging accuracy revisited. Gastrointest Endoscopy 2007; 66:475-82.
- Shinya S, et al. "The usefulness of diffusion-weighted imaging (DWI) for the detection of gastric cancer." Hepatogastroenterology 2007; 54.77: 1378-81.
- Sohn, KM, et al. "Comparing MR imaging and CT in the staging of gastric carcinoma." AJR Am.J.Roentgenol. 2000; 174.6: 1551-57.
- Soychowdhury S, Loevner LA, Yeusem DM et al. MR imaging for predicting neoplastic invasion of the cervical esophagus. AJNR 2000; 21: 1681-1687.
- Van Vliet EPM, Heijenbrok-Kal MH, Hunink MGM, Kuipers EJ and Siersema PD. Staging investigations for esophageal cancer: a meta-analysis. British Journal of Cancer 2008; 98: 547-57.
- Van Westreenen HL, Westerterp M, Bossuyt PM et al. Systematic review of the staging performance of 18 F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in esophageal cancer. J Clin Oncol 2004; 22: 3805-12.
- Van Westreenen HL, Westerterp M, Jager PL et al. Synchronous primary neoplasms detected on 18F-FDG PET in staging of patients with esophageal cancer. J Nucl Med 2005; 46: 1321-5.
- Waddell et al. 2013 Gastric cancer: ESMO-ESSO-ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann of Oncol 24 (Supplement 6),vi57-vi63
- Leake P-A et al. A systematic review of the accuracy and utility of peritoneal cytology in patients with gastric cancer. Gastric Cancer (2012) 15 (Suppl 1):S27-S37.
- Washington K. 7th Edition of the AJCC Cancer Staging Manual: Stomach 2010, Ann Surg Oncol, 17:3077-3079.

- Wong R, Walker-Dilks, Raifu A. Evidence-based Guideline Recommendations on the use of Positron Emission Tomography Imaging in Oesophageal Cancer
- Clinical Oncology 24 (2012) 86-104.
- Worrell S.G., Oh D.S., Greene C.L., et al. "Endoscopic ultrasound staging of stenotic esophageal cancers may be unnecessary to determine the need for neoadjuvant therapy." J Gastrointest Surg 2014;18:318-320.
- Wu, L. F., et al. "Preoperative TN staging of esophageal cancer: comparison of miniprobe ultrasonography, spiral CT and MRI." World J.Gastroenterol. 2003; 9.2: 219-24.

4. Behandling af karcinom i ventrikel, GEJ og esophagus

En multidisciplinær tilgang til behandlingen er obligatorisk, og den kirurgiske del af behandlingen foregår i et integreret samarbejde mellem kirurgiske gastroenterologer og thoraxkirurger med fælles operationsteam.

4.1. Behandling af lokaliseret sygdom

4.1.1. Kirurgisk behandling af karcinom i ventrikel

Kirurgisk resektion er den eneste potentielle kurative behandling og skal anbefales til alle operable patienter med resektabel sygdom.

4.1.1.1. Omfanget af ventrikelresektion, inkl. minimal invasive indgreb

Der er angivet, at risikoen for mikroskopisk tumorinfiltration ved resektionsmargin på 5 cm er 15% og ved 10 cm mindre end 5% (III).

Den nødvendige afstand fra tumor til anale resektionsrand på ventriklen er kun sparsomt undersøgt. Der foreligger enkelte arbejder, der anbefaler 6 cm målt in situ (III).

Der er ingen af arbejderne, der har vurderet betydningen af frysemikroskopi for resektionens radikalitet, men det anføres, at dette kan være et alternativ til manglende afstand svarende til anbefalingerne for resektionsmargin (IV).

Typen af resektion eller gastrektomi, som er nødvendig for at opnå R0-resektion, er afhængig af cancerens beliggenhed, cancerens type samt den margin, som er nødvendig for at undgå at efterlade tumorceller i anastomoselinjen (IIa).

Det er vist, at en resektionsmargin på 5 cm fra tumors palpable afgrænsning er tilstrækkeligt for både intestinal og diffus tumortype 1 (III). Imidlertid kræver karcinomer, som har penetreret serosa, en større resektionsmargin, og en margin på 6 cm fra tumors palpable afgrænsning for tumor af begge typer er derfor anbefalet (IIb). For de tumorer, som kun involverer mucosa, submucosa og muscularis og altså ikke infiltrerer serosa, er der ved histologiske undersøgelser ikke fundet infiltration uden for en resektionmargin på 3 cm. Dette kan imidlertid være vanskeligt at afgøre peroperativt, hvorfor en oral resektionlinje på 6 cm må anses som optimal. Ved pylorusnære tumorer accepteres en mindre afstand til anale resektionslinje, hvis 6 cm ikke kan opnås.

Ved resektion af tumorer i øvre del ventriklen tyder det funktionelle resultat på, at subtotal gastrektomi giver et bedre resultat end total gastrektomi (Ia).

Det er velkendt, at en anastomose mellem esophagus og den distale del af ventriklen kan give et dårligt funktionelt resultat specielt pga. alkalisk reflux (III).

Anbefaling	
A	Subtotal gastrektomi med resektion af duodenum 1. stykke bør foretages, hvor der kan opnås en oral fri resektionsmargin på 6 cm eller mere. Total gastrektomi hos alle andre
C	Den orale resektionsrand på esophagus bør være 10 cm målt in situ fra makroskopisk tumor
B	Den anale resektionsrand bør være 6 cm målt in situ fra makroskopisk tumor
C	Det anbefales, at der foretages peroperativ frysemikroskopi af nedre resektionsrand

4.1.1.2. Lymfadenektomi

Randomiserede undersøgelser har ikke kunnet påvise en sikker effekt af udvidet lymfeknudedissektion ved ventrikelcancer og cancer i GEJ. Antallet af fjernede lymfeknuder og LN-ratio (antal lymfeknuder med metastaser/antal fjernede lymfeknuder) er uafhængige prognostiske faktorer m.h.t. overlevelser (IIa).

Anbefaling	
A	Mindst D1+-resektion kombineret med fjernelse af minimum 16 lymfeknuder, herunder altid station 7 og 9

4.1.1.3. Resektion af naboorganer

En europæisk randomiseret undersøgelse har vist en øget mortalitet ved resection af milt og pancreas ved samtidig ventrikelresection. (Ib).

Anbefaling	
B	Resektion af cauda pancreatis og milt kan foretages ved direkte indvækst i organet. Hvis splenektomi ikke kan undgås, foretages pancreasbevarende splenektomi
C	Resektion af colon transversum eller diaphragma kan foretages ved direkte indvækst i de pågældende organer under forudsætning af, at der ikke efterlades tumurvæv

4.1.2. Onkologisk behandling af karcinom i ventrikel

4.1.2.1. Neoadjuverende og perioperativ kemoterapi

Det blev tidligt vist, at neoadjuverende kemoterapi kunne reducere tumorstørrelse og dermed give mulighed for operation af nogle patienter med ellers in-ekstirpabel, lokalavanceret ventrikelcancer (IIa). To store, randomiserede studier har desuden dokumenteret effekt af perioperativ kemoterapi på overlevelsen efter resection.

I MAGIC-studiet (Ia) randomiseredes 503 patienter til perioperativ kemoterapi med ECF (epirubicin, cisplatin og 5-FU) versus kirurgi alene. 75 % af patienterne havde tumorer lokaliseret til ventriklen, resten var lokaliseret i GEJ eller distale øsofagus **esophagus????**. Perioperativ kemoterapi nedsatte hazard ratio (HR) for død til 0,75 og øgede 5-års overlevelsen fra 23% til 36%. Den neoadjuverende behandling førte yderligere til signifikant tumorskrumpning og et øget antal R0-resectioner (Ia). I det franske FNCLCC/FFCD-studie, som randomiserede 224 patienter til perioperativ kemoterapi eller kirurgi alene, havde 75% af patienterne tumor i GEJ/distale øsofagus **esophagus????** og 25% tumor i ventriklen. HR for død blev nedsat til 0,69 og 5-års overlevelsen blev øget fra 24% til 38% (Ia).

4.1.2.2. Adjuverende kemo-stråleterapi

En stor randomiseret undersøgelse har vist, at postoperativ strålebehandling i kombination med kemoterapi forlænger overlevelsen (Ib).

I INT 0116-studiet blev 556 patienter, resecerede for adenokarcinom i ventrikel eller GEJ, randomiseret til enten kirurgi efterfulgt af 5-FU-baseret kemostråleterapi eller kirurgi alene (Ib). Den adjuverende postoperative behandling øgede den mediane levetid fra 27 mdr. til 36 mdr., men var forbundet med en ikke ubetydelig toksicitet. Studiet er blevet kritiseret for

ikke at anvende standardiseret kirurgi, da over halvdelen af patienterne fik foretaget mindre end D1-resektion og kun 10% D2-resektion. Forekomsten af locoregionalt recidiv blev reduceret fra 47% i observations-armen til 24% i kemostråleterapi-armen, mens der ikke var forskel på forekomsten af fjernrecidiv, hvilket kunne indikere, at behandlingen kompenserer for suboptimal kirurgi. En update (Ib) med mere end 10 års median follow-up demonstrerede en vedvarende gevinst af adjuverende kemostråleterapi med HR for død på 1,32.

I et koreansk studie sås ingen effekt hos D2-resecerede ved adjuverende kemostråleterapi sammenlignet med adjuverende kemoterapi (Ib). Yderligere har et randomiseret studie vist, at kemostråleterapi baseret på det mere intensive ECF-regime ikke er mere effektivt end 5-FU/leucovorin alene (Ib).

4.1.2.3. Adjuverende kemoterapi

Flere studier af især asiatiske populationer har vist øget overlevelse efter adjuverende kemoterapi. Et japansk, randomiseret studie med 1.059 patienter, der alle havde gennemgået R0- og D2-resektion, sammenlignede overlevelsen efter 12 mdr.'s adjuverende behandling med 5-FU-prodrug S1 versus kirurgi alene. 5-års overlevelsen blev øget fra 61% til 71% (HR 0,67) (Ib). Yderligere viste et stort, asiatisk fase III-studie signifikant øget 3-års sygdomsfri overlevelse (74% versus 59%), med HR på 0,56 ved randomisering til 6 mdr.'s capecitabine-oxaliplatin versus kirurgi alene (Ib).

En metaanalyse (Ia) inkluderende 17 studier og 3.838 patienter viste 18% nedsat risiko for død og en beskedent forøgelse af 5-års overlevelsen (fra 50% til 55%) ved adjuverende 5-FU-baseret kemoterapi, såvel ved enkeltstofbehandling som ved kombinationskemoterapi. I metaanalysen indgik 13 studier med vestlig og 4 med asiatisk population, og der blev ikke fundet signifikant heterogenitet mellem studier fra forskellige geografiske regioner.

Et stort italiensk, randomiseret studie (Ib) viste ingen yderligere effekt af et intensivt adjuverende regime med sekventiel 5-FU-leucovorin-irinotecan efterfulgt af cisplatin-docetaxel sammenlignet med kemoterapi med 5-FU alene hos 1.100 patienter efter R0- og minimum D1-resektion.

4.1.2.4. Adjuverende strålebehandling

Adjuverende strålebehandling alene kan nedsætte risiko for lokalrecidiv, men er ikke vist at forlænge overlevelsen (IV).

Anbefaling	
A	Patienter i god almentilstand med resektabel T2-4N0 eller T1-4N+ adenokarcinom i ventrikel anbefales perioperativ kombinationskemoterapi.
A	Patienter i god almentilstand, som er radikalt opereret for stadium pT1-4 eller pN+ ventrikelcancer, og som ikke har modtaget præoperativ kemoterapi, anbefales postoperativ kemostråleterapi a.m. MacDonald

A	Adjuverende 5-FU-baseret kemoterapi kan anvendes til patienter, som er radikalt opereret for stadium T1-4, N0-3, M0, som ikke har modtaget præoperativ behandling, og som er egnede til kemoterapi, men ikke til kemostråleterapi.
A	Adjuverende strålebehandling alene anbefales ikke

4.1.3. Kirurgisk behandling af karcinom i GEJ

4.1.3.1. Omfanget af resektion inkl. minimal invasive indgreb

Som for esophaguscancer. (Se nedenfor under punkt 4.1.5.1.)

Operationen bør bestå i en resektion på øvre del af ventriklen og nedre esophagus samt en rekonstruktion i thorax eller på hals som en esophagogastrisk anastomose.

Anbefaling	
C	Den orale resektionsrand på esophagus bør være mindst 10 cm målt in situ fra makroskopisk tumor
B	Den anale resektionsrand bør være mere end 6 cm målt in situ fra makroskopisk tumor
C	Det anbefales, at der foretages peroperativ frysemikroskopi

4.1.3.2. Lymfadenektomi

Som esophaguscancer (se 4.1.5.2.)

Adenokarcinomer i GEJ med metastase svarende til lymfeknude ved truncus coeliacus er omfattet af resektabilitetskriterierne, hvorfor der også her skal foretages en D1+ resektion (III).

Anbefaling	
C	D1+ resektion kombineret med fjernelse af minimum 16 lymfeknuder, herunder altid station 7 og 9 i abdomen og standard lymfadenektomi i thorax

4.1.4. Onkologisk behandling af karcinom i GEJ

Patienter med resektable GEJ adenokarcinomer er inkluderet som en delpopulation i randomiserede undersøgelser af perioperativ kemoterapi og postoperativ kemoradioterapi som omtalt i afsnit om ventrikelcancer, men også i en stor randomiseret undersøgelse af neoadjuvant kemoradioterapi, CROSS-studiet (Ib), som omtalt i afsnit om esophaguscancer. Alle behandlingsmodaliteter har demonstreret en gavnlig effekt på levetid sammenholdt med kirurgi alene, men er ikke sammenlignet indbyrdes. En opdateret metaanalyse (Ia), hvori indgår 10 studier og 2.062 patienter, viste en overlevelsesgevinst for neoadjuvant kemoterapi for patienter med resektabelt adenocarcinom i GEJ og distale esophagus med HR 0,87.

Adjuverende kemoterapi.

Der foreligger ikke samme grad af evidens som for ventrikelcancer. Kombinationskemoterapi sammenlignet med 5-FU viste ingen forskel i overlevelse i et stort europæisk studie (Ib).

Behandling af planocellulære karcinomer i GEJ svarer til behandling af planocellulære esophaguskarinomer og omtales i det følgende afsnit.

Anbefaling, karcinom i GEJ	
A	Patienter i god almentilstand med resektabel T2-4N0 eller T1-4N+ eller resektabel M1a (lymfeknudemetastase ved truncus coeliacus) adenokarcinom i GEJ anbefales enten perioperativ kombinationskemoterapi eller præoperativ kemostråleterapi a.m. CROSS.
A	Patienter i god almentilstand, som er radikalt opereret for stadium pT1-4 eller pN+ adenocarcinom i GEJ og ikke har modtaget præoperativ kemoterapi eller kemostråleterapi, anbefales postoperativ kemostråleterapi a.m. MacDonald.
D	Adjuverende kemoterapi anbefales ikke rutinemæssigt

4.1.5. Kirurgisk behandling af karcinom i esophagus

Ved meget høje esophaguscancer kan kurativt intenderet kemo-/stråleterapi uden operation komme på tale.

Kirurgisk resektion til alle andre anses for behandlingen og anbefales derfor til alle operable patienter med resektable stadier. Præoperativ neoadjuverende kemoterapi og samtidig strålebehandling anbefales til alle med > T1N0M0 sygdom.

4.1.5.1. Omfanget af resektion inkl. minimal invasive indgreb

Operationen bør bestå i en resektion på øvre del af ventriklen og nedre esophagus samt en rekonstruktion i thorax eller på hals som en esophagogastrisk anastomose.

Det er vist, at med tiltagende invasionsdybde bør resektionsrande udstrækkes, og ved invasion begrænset til submucosa og muscularis propria er 10 mm resektionsmargin tilstrækkelig. Men ved dybere tumorinvasion kræves mindst 30 mm resektionsrand, for at risikoen for infiltration i resektionslinjen er mindre end 5%. Det samme gælder for den anale resektionsrand.

Ved meget høje esophaguscancere, hvor der vælges operation, vil denne bestå i en esophagusresektion m/u laryngectomi og med implantation af et frit tyndtarmstransplantat. Dette vil foregå i samarbejde med øre-næse-hals- og plastikkirurgisk team.

Anbefaling	
C	Den orale såvel som den anale resektionsmargin skal være mindst 30 mm
C	Det anbefales, at der foretages peroperativ frysemikroskopi af øvre resektionsrand

4.1.5.2. Lymfadenektomi

Ved gennemgang af litteraturen foreligger ingen evidens af styrke 1a eller 1b til støtte for, at en mere eller mindre ekstensiv lymfadenektomi i thorax og på hals i forbindelse med esophagusresektion forbedrer overlevelsen.

Anbefaling	
B	Der foretages standard lymfadenektomi i thorax og D1+ i abdomen.

4.1.6. Onkologisk behandling af karcinom i esophagus (planocellulære)

4.1.6.1. Neoadjuverende onkologisk behandling

En metaanalyse (Ia) omfattende 10 randomiserede studier med neoadjuverende kemo-stråleterapi + kirurgi versus kirurgi alene viste, at kemo-/stråleterapi forbedrede 2-års-overlevelsen med 13%-point (HR=0.81)

for både planocellulære og adenokarcinomer. Fordelen blev alene opnået med konkomitant behandling og ikke med sekventiel kemo- og stråleterapi. I ovennævnte metaanalyse indgik 8 studier med neoadjuverende kemoterapi + kirurgi versus kirurgi alene med en 7%-point forbedring i 2 års-overlevelse (HR=0.90). Forskellen var kun statistisk signifikant for adenokarcinomer (Ia). Præoperativ strålebehandling alene medførte ingen signifikant forbedring af overlevelsen (Ia).

4.1.6.2. Adjuverende behandling

Postoperativ adjuverende strålebehandling kan reducere frekvensen af lokalrecidiv, men der er ikke demonstreret overlevelsesgevinst (Ia). Der foreligger ikke data vedrørende adjuverende kemoterapi.

4.1.6.3. Definitiv kemo-radioterapi (K-XRT)

Ikke-randomiserede undersøgelser af definitiv kemoradioterapi (K-XRT) har vist lokal kontrol hos 40-75%, median overlevelse på 17-22 mdr. og 5 års overlevelse på 18-25% (III).

En sammenlignende undersøgelse af radioterapi og kemoradioterapi viste længere median overlevelse ved K-XRT og en 5-års-overlevelse på hhv. 0 og 27% (Ia).

En metaanalyse (Ia) af 19 randomiserede studier (11 med konkomitant K-XRT, n=1075, og 8 med sekventiel kemo- og radioterapi, n=938) viste en HR for død på 0,73 til fordel for konkomitant behandling samt nedsat lokal recidiv rate ved K-XRT sammenlignet med RT alene (Ia).

Kemoradioterapi efterfulgt af operation sammenlignet med definitiv radiokemoterapi viste i 2 randomiserede studier (Ib) ens overlevelse, men med bedre lokalkontrol i kirurgiarmen.

Salvage esophagectomi kan overvejes efter definitiv radiokemoterapi hos nøje udvalgte patienter (IV).

Anbefaling, karcinom i esophagus	
A	Præoperativ kemoradioterapi anbefales til patienter i god almen tilstand med resektabel planocellulær esophagus cancer cT1-4/c N+ / M0-M1a.
A	Neoadjuverende sekventiel kemostråleterapi, stråleterapi alene eller kemoterapi alene anbefales ikke
A	Definitiv konkomitant kemostrålebehandling anbefales til patienter i god almentilstand med lokal ikke-resektabel esophagus cancer, medicinsk inoperable eller patienter, der ikke ønsker operation.
D	Salvage esophagectomi efter definitiv radiokemoterapi kan overvejes til udvalgte patienter.
B	Postoperativ strålebehandling kan overvejes til patienter med planocellulær esophagus cancer og høj lokal-recidiv risiko, som ikke har modtaget præoperativ strålebehandling
D	Adjuverende kemoterapi til planocellulær esophagus cancer anbefales ikke

Referencer, kapitel 4.1:

Kirurgiske referencer

- Bonenkamp J. J., et al. "Extended lymph-node dissection for gastric cancer." N.Engl.J Med. 1999; 340.12: 908-14.
- Bonenkamp J. J., et al. "Randomised comparison of morbidity after D1 and D2 dissection for gastric cancer in 996 Dutch patients." Lancet 1995; 345.8952: 745-48.
- Bozzetti, F., et al. "Adequacy of margins of resection in gastrectomy for cancer." Ann.Surg. 1982; 196.6: 685-90.
- Casson, A. G., et al. "What is the optimal distal resection margin for esophageal carcinoma?" Ann.Thorac.Surg. 2000; 69.1: 205-09.
- Cuschieri, A., et al. "Postoperative morbidity and mortality after D1 and D2 resections for gastric cancer: preliminary results of the MRC randomised controlled surgical trial.The Surgical Cooperative Group." Lancet 1996; 347.9007: 995-99.
- Cuschieri A., et al. "Patient survival after D1 and D2 resections for gastric cancer: long-term results of the MRC randomized surgical trial. Surgical Co-operative Group." Br.J Cancer 1999; 79.9-10: 1522-30.
- Fumagalli U. Resective surgery for adenocarcinoma of the esophagogastric junction. and others. Results of a consensus conference of the International Society for Disease of the Esophagus and International Gastric Cancer Association. Dis Esophagus 1996; 9, supp. 1: 30-8.
- Goldminc M., et al. "Oesophagectomy by a transhiatal approach or thoracotomy: a prospective randomized trial." Br.J Surg. 1993; 80.3: 367-70.
- Hornich HP. The significance of the extent of proximal margins on clearance in gastric cancer surgery.
- Gall, F. P. Scand.J Gastroenterol 1997; 22: 69-71.
- Kato H., et al. "Evaluation of neck lymph node dissection for thoracic esophageal carcinoma." Ann.Thorac.Surg. 1991; 51.6: 931-35.
- Mathisen, D. J. "Ivor Lewis Procedure." Ed. Pearson FG et al. Churchill Livingstone, USA: 1995; 669-76.
- Miller C. "Carcinoma of thoracic oesophagus and cardia. A review of 405 cases." Br.J Surg. 1962; 49: 507-22.
- Miwa K., et al. "Rationale for extensive lymphadenectomy in early gastric carcinoma." Br.J Cancer 1995; 72.6: 1518-24.
- Nishihira T., K. Hirayama, and S. Mori. "A prospective randomized trial of extended cervical and superior mediastinal lymphadenectomy for carcinoma of the thoracic esophagus." Am J Surg. 1998; 175.1: 47-51.
- Sasako M., et al. "New method to evaluate the therapeutic value of lymph node dissection for gastric cancer." Br J Surg 1995; 82.3: 346-51.

- Seto Y., H. Nagawa, and T. Muto. "Impact of lymph node metastasis on survival with early gastric cancer." *World J Surg.* 1997; 21.2: 186-89.
- Shiu M. H., et al. "Influence of the extent of resection on survival after curative treatment of gastric carcinoma. A retrospective multivariate analysis." *Arch.Surg.* 1987; 122.11: 1347-51.
- Siewert JR. Once more: lymphadenectomy in esophageal cancer. *Dis Esophagus* 1994; 7: 145-46.
- Seevaratnam R, Bocicariu A et al. A metaanalysis of D1 versus D2 lymph node dissection. *Gastric Cancer* 2012; 15 suppl: s60-s69.
- Tsutsui S et al. Resection margin for squamous cell carcinoma of the esophagus. *Ann Surg* 1995; 222: 193-202.

Onkologi:

- Bajetta E. Randomized trial on adjuvant treatment with FOLFIRI followed by docetaxel and cisplatin versus 5-fluorouracil and folinic acid for radically resected gastric cancer. *Ann of Oncol* 2014.
 - Bang YJ. Adjuvant capecitabine and oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): a phase 3 open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2012; 379: 315–21.
 - Bedenne L, Michel P, Bouche O et al. Chemoradiation followed by Surgery compared with Chemoradiation Alone in Squamous Cancer of the Esophagus: FFCD 9102. *J Clin Oncol* 2007;25:1160-68.
 - Berger B and Belka C. Evidence-based radiation oncology: Oesophagus. *Radiotherapy and Oncology* 2009;92 : 276-90.
- Borghesi S. et al. Oesophagectomy after Definitive Chemoradiation in Patients with Locally Advanced Oesophageal Cancer. *Clin Oncol* (2008) 20: 221-226.
- Bosset J, Gignoux M, Triboulet J, et al.. Chemoradiotherapy followed by surgery compared with surgery alone in squamous cell cancer of the esophagus. *The New England Journal of Medicine* 1997; 337: 161-67.
 - Burmeister B, Smithers M, Gebski V, et al. Surgery alone versus chemoradio-therapy followed by surgery for resectable cancer of the oesophagus: A randomised controlled phase III trial. *Lancet Oncology* 2005; 6(9): 659-68.
 - Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N. Engl. J. Med.* 2006; 355: 11-20.
 - Di Constanzo F, Gasperoni S, Manzione L, et al. Adjuvant chemotherapy in completely resected gastric cancer: a randomized Phase III trial conducted by GOIRC. *J. Natl. Cancer Inst.* 2008; 100: 388-98.

Fuchs CS et al. Postoperative adjuvant chemoradiation for gastric or gastroesophageal junction (GEJ) adenocarcinoma using epirubicin, cisplatin, and infusional (CI) 5-FU (ECF) before and after CI 5-FU and radiotherapy (CRT) compared with bolus 5-FU/LV before and after CRT: Intergroup trial CALGB 80101. *J Clin Oncol* 29: 2011 (suppl; abstr 4003).

- Gebski V, Burmeister B, Smithers B, Foo K, Zalcborg J, Simes J. Survival benefits from neoadjuvant chemoradiotherapy or chemotherapy in oesophageal carcinoma: a meta-analysis. *The Lancet Oncology* 2007; 8(3): 226–34.
- Herskovic AM, al-Sarraf M, Leichman L et al. Combined chemotherapy and radiotherapy compared with radiotherapy alone in patients with cancer of the esophagus. *N Engl J Med* 1992; 326:1593-8.
- Jansen EP, Boot H, Verheij M, van de Velde CJ. Optimal locoregional treatment in gastric cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 4509–17.
- Kelsen D, Ginsber R, Pajak T, et al. Chemotherapy followed by surgery compared with surgery alone for localized esophageal cancer. *New England Journal of Medicine* 1998; 339: 1979-84.
- Lee J et al. Phase III Trial Comparing Capecitabine Plus Cisplatin Versus Capecitabine Plus Cisplatin With Concurrent Capecitabine Radiotherapy in Completely Resected Gastric Cancer With D2 Lymph Node Dissection: The ARTIST Trial. *Clin Oncol* 2011; 30:268-273.
- Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, et al. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N. Engl. J. Med.* 2001; 345:725-30.
- Matzinger O, Gerber E, Bernstein P, et al. EORTC Expert opinion: Radiotherapy volume and guidelines for neoadjuvant radiation of adenocarcinomas of the gastroesophageal junction of the stomach. *Radiotherapy & Oncology* 2009; 92: 164-76.
- Minsky BD, Pajak TF, Ginsberg RJ et al. INT 0123 (RTOG 94-05) Phase III trial of combined-modality Therapy for Esophageal Cancer: High-dose versus Standard-Dose Radiation Therapy. *J Clin Oncol* 2002; 20:1167-74.
- Okines A, Verheij M, Allum W, Cunningham D & Cervantes A. On behalf of the ESMO Guidelines Working Group. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 21 (Supplement 5) 2010; v50–v54.
- Oppedijk V et al. Patterns of Recurrence After Surgery Alone Versus Preoperative Chemoradiotherapy and Surgery in the CROSS Trials. *J Clin Oncol* 2014; 32: 385-91.
- Paoletti X, Oba K, Burzykowski T, et al, and the GASTRIC (Global Advanced/Adjuvant Stomach Tumor Research International Collaboration) Group. Benefit of adjuvant chemotherapy for resectable gastric cancer: a meta-analysis. *JAMA* 2010; 303: 1729–37.
- Sakuramoto S, Sasako M, Yamaguchi T, et al. Adjuvant chemotherapy for gastric cancer with S-1, an oral fluoropyrimidine. *N. Engl. J. Med.* 2007; 357: 1810-20.
- Sasako et al. Five-Year Outcomes of a Randomized Phase III Trial Comparing Adjuvant Chemotherapy With S-1 Versus Surgery Alone in Stage II or III Gastric Cancer. *J Clin Oncol* 2011; 29:4387-4393.
- Sjoquist KM et al. Survival after neoadjuvant chemotherapy or chemoradiotherapy for resectable oesophageal carcinoma: an updated meta-analysis. *Lancet Oncol* 2011; 12: 681-92.

- Smalley SR et al. Updated Analysis of SWOG-Directed Intergroup Study 0116: A Phase III Trial of Adjuvant Radiochemotherapy Versus Observation after curative Gastric Cancer Resection. *J Clin Oncol* 2012; 30: 2327-33.
- Stahl M, Stuschke M, Lehmann N et al. Chemoradiation with and without Surgery in Patients with locally Advanced Squamous Cell Carcinoma of the Esophagus. *J Clin Oncol* 2005; 23:2310-17.
- Stahl M, Walz MK, Stuschke M et al. Phase III comparison of preoperative chemotherapy compared with chemoradiotherapy in patients with locally advanced adenocarcinoma of the esophagogastric junction. *J Clin Oncol* 2009; 27: 851–856.
- Stahl M, Budach W, Meyer H-J & Cervantes A. On behalf of the ESMO Guidelines Working Group. Esophageal cancer: Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 21 (Supplement 5) 2010: v46–v49.
- Tepper J, Krasna M, Niedzwiecki D et al. Phase III trial of trimodality therapy with cisplatin, fluorouracil, radiotherapy, and surgery compared with surgery alone for esophageal cancer: CALGB 9781. *J Clin Oncol* 2008; 26(7):1086-92.
- Urba S, Orringer M, Turrisi A, Iannettoni M, Forastiere A, Strawderman M. Randomized trial of preoperative chemoradiation versus surgery alone in patients with locoregional esophageal carcinoma. *Journal of Clinical Oncology* 2001; 19: 305-13.
- Valentini V, Cellini F, Minsky BD, et al. Survival after radiotherapy in gastric cancer: Systematic review and meta-analysis. *Radiotherapy & Oncology* 2009; 92; 176-83.
- Van Cutsem E, Van de Velde C, Roth A, et al. Expert opinion on management of gastric and gastro-oesophageal junction adenocarcinoma on behalf of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) – gastrointestinal cancer group. *Eur. J. Cancer* 2008; 44: 182-94.
- Van Hagen P et al. Preoperative Chemoradiotherapy for Esophageal or Junctional Cancer. *N Engl J Med* 2012;366:2074-84.
- Waddell T et al. Gastric cancer: ESMO–ESSO–ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 24 (Supplement 6): 57-63, 2013.
- Ychou M, Boige V, Pignon JP et al. Perioperative chemotherapy compared with surgery alone for resectable gastroesophageal adenocarcinoma: an FNCLCC and FFCD multicenter phase III trial. *J Clin Oncol* 2011; 29: 1715–1721.

4.2. Behandling af dissemineret sygdom

Formålet med palliativ behandling er gennem klinisk intervention at forbedre patienternes almentilstand, øge livskvaliteten og forlænge restlevetiden. De anvendte metoder er kirurgisk bypass eller palliative resektioner, endoskopiske modaliteter **modaliteter???** (tumor destruktive v.h.a stråleterapi, termiske metoder, fotodynamiske metoder eller interne by-pass i form af stents). Endvidere kan palliativ onkologisk behandling tilbydes et flertal af patienterne.

4.2.1. Kirurgisk og endoskopisk palliation af karcinom i ventrikel

Bypass af ventriklens udløbsdel udføres ved transposition af jejunum (GEA, gastroenteroanastomose). Morbiditeten er høj ved disse indgreb (tidlig komplikationsrate 7-8%, sen komplikationsrate 18%). Den initiale succes er den samme for stents som for GEA (96%), ligesom liggedage er ens. Der er større recidiv rate af obstruktive symptomer ved stents ligesom disse patienter har en kortere levetid (Ia). I det lange løb er det vist, at gastrointestinal bypass har færre komplikationer og en bedre effekt på obstruktionen. Man anbefaler derfor kun stent til patienter med kort forventet levetid (mindre end 2 mdr.) (Ia)

Anbefaling	
A	Bypassprocedurer af ventriklens udløbsdel kan foretages med stents eller som gastroenteroanastomose. Det anbefales kun at anvende stents til patienter med kort forventet levetid (< 2 mdr)
A	Covered stent foretrækkes normalt frem for non-covered stent

4.2.2. Onkologisk palliation af karcinom i ventrikel

1. linje systemisk behandling:

En metaanalyse af 3 studier har vist, at 5FU-baseret kemoterapi forlænger levetiden med ca. 6 måneder sammenlignet med best supportive care (BSC) hos patienter med avanceret ventrikelcancer (HR=0,39). Desuden viste metaanalysen, at kombinationskemoterapi er mere effektiv end enkeltstofbehandling (Ia).

Wils et al randomiserede 213 patienter til FAMTX eller FAM. FAMTX var associeret med forlænget median overlevelse og mindre toxicitet (Ib). Webb et al randomiserede 274 patienter med avanceret esophagogastrisk cancer til enten FAMTX eller ECF, hvoraf sidstnævnte medførte forlænget median

overlevelse og forbedret livskvalitet (Ib). Trestof kemoterapi har vist sig mere effektiv end tostof-behandling (HR 0,77), men er mere toksisk og kun velundersøgt hos patienter i god almentilstand (Ia). I REAL2-studiet blev 1.002 patienter randomiseret til behandling med ECF, ECX, EOF eller EOX. Studiet viste non-inferioritet for capecitabine over for 5-FU og for oxaliplatin over for cisplatin. Herudover var der significant bedre effekt af EOX sammenlignet med ECF (mOS 11,2 mdr. versus 9,9 mdr.), og EOX har siden været anset for standardbehandling (Ib) til patienter i god almentilstand. Alternative tre-stof, første-linje regimer, med dokumenteret forbedret effekt på levetid sammenlignet med to-stofregimer, inkluderer taxan-platin-5-FU-baseret behandling (Ib).

Data fra 4 store randomiserede undersøgelser med kemoterapi udgået fra Royal Marsden, UK, viste, at effekten af 5-FU- og platin-baseret kemoterapi og graden af bivirkninger er ens for patienter med adenokarcinom i hhv. esophagus, GEJ og ventrikel (Ia).

Flere randomiserede studier har undersøgt effekten af tillæg af targeteret behandling til kemoterapi:

I TOGA-studiet forlængede det monoklonale antistof trastuzumab kombineret med cisplatin og enten 5-FU eller capecitabin overlevelsen fra median 11,1 mdr. til 13,8 mdr. hos patienter med HER-2 positivt adenokarcinom sammenlignet med tostof kemoterapi alene (Ib) (HR 0,74). HER-2-positive tumorer blev demonstreret hos 22% af de screenede patienter. Effekten af trastuzumab var størst hos patienter med kraftigst HER2-ekspression. Tostof-kemoterapi med trastuzumab hos HER-2 positive er aldrig sammenlignet med trestofkemoterapi.

Bevacizumab, et monoklonalt antistof rettet mod VEGF-A, blev undersøgt i AVAGAST-studiet (Ib), som inkluderede 774 patienter behandlet med cisplatin og capecitabin (CX) med eller uden bevacizumab. Overlevelsen blev ikke signifikant forbedret, mens den progressionsfri overlevelse og respons-raterne var øget ved bevacizumab-behandling i forhold til placebo.

Targeteret behandling med monoklonale antistoffer rettet mod epidermal vækstfaktor-receptor (EGFR) er undersøgt i 2 store, randomiserede studier med negativt resultat til følge (Ib). Panitumumab fandtes endog at forkorte levetiden i forhold til kemoterapi alene (Ib).

2. linje systemisk behandling:

Tre randomiserede studier (Ib) af kemoterapi efter progression under eller lige efter platin- og 5-FU-holdig kemoterapi har demonstreret effekt på levetiden.

COUGAR-02-studiet (Ib) viste forlænget overlevelse fra 3,6 mdr. til 5,2 mdr. ved behandling med docetaxel versus BSC med HR 0,67. Et lille studie med irinotecan versus BSC viste ligeledes forlænget overlevelse fra 2,4 mdr. til 4,0 mdr. med HR 0,48. Desuden viste en metaanalyse (Ib), inkluderende 238 patienter behandlet med irinotecan eller egentlig docetaxel og 172 patienter behandlet med BSC, en signifikant nedsat risiko for død (HR=0,64), uanset regime og etnicitet.

Targeteret behandling i 2. linje er undersøgt i flere fase III-studier. Enkeltstofbehandling med m-tor-hæmmeren everolimus var ikke signifikant bedre end BSC (Ib).

Effekten af palliativ strålebehandling på lokalavanceret ventrikel cancer er ikke velundersøgt (IV). Der findes flere små retrospektive analyser, der viser effekt på dysfagi og blødning. Der er givet varierende stråledoser op til 40 Gy, ofte med store enkeltfraktioner.

Der findes ingen studier, hvor palliativ stråleterapi er sammenlignet med endoskopiske procedurer som argon plasma koagulation eller palliativ resektion.

Anbefaling	
A	Patienter i god almentilstand med ikke-resektabel ventrikelcancer bør tilbydes palliativ kombinationskemoterapi
A	HER-2 status bestemmes, hvis patienten er egnet til kemoterapi
A	Anbefalede regimer er ved HER-2+ trastuzumab kombineret med platin og 5-FU/capecitabine a.m. ToGa. Ved HER-2-negative anbefales trestofkombination til patienter i god almentilstand. Kemoegnede patienter, som ikke tolererer tre-stof kemoterapi, bør tilbydes to-stof behandling.
A	Ved progression af platin-resistent sygdom og god almentilstand bør patienter med adenokarcinom tilbydes 2. linje systemisk onkologisk behandling
C	Palliativ strålebehandling bør overvejes ved lokale gener som dysfagi eller blødning

4.2.3. Kirurgisk palliation af karcinom i GEJ

Bypass af oesophagus/GEJ er udført ved transposition af ventriklen, colon eller tyndtarm. Morbiditeten og mortaliteten er meget høj ved disse indgreb. De udførtes tidligere hos patienter med esophagobronkiale fistler, hvor stentbehandling ikke er lykkedes (III).

Anbefaling	
C	Palliativ resektion eller bypass-procedurer af oesophagus og GEJ er pga. høj morbiditet og mortalitet sjældent indiceret

4.2.4. Endoskopisk behandling af karcinom i GEJ

4.2.4.1. Argon plasma elektrokoagulation (APC)

Der foreligger ingen randomiserede undersøgelser, der alene sammenligner effekten af APC med andre modaliteter i ablation af cancer. Ikke kontrollerede undersøgelser viser succesrig behandling hos 90% af patienterne med gennemsnitlig 3 behandlinger ind til passabel tumor, behandlingen skal gentages. Der er en enkelt randomiseret undersøgelse, som viser, at termisk behandling af tumor over for SEMS ikke har samme gode effekt på dysfagien, men en signifikant længere overlevelse (Ia)

Anbefaling	
C	APC kan skabe passage hos op mod 90% af alle patienter (A) og bør være førstevalg til patienter med korte protruerende tumorer, der ikke stenoserer

4.2.4.2 Endoskopisk palliation med stent

Stent

Forskellige stents har forskellige fysisk-mekaniske egenskaber.

Stents kan være covered (silikone membran dækket) eller non-covered (uden dække af metal struktur). Membrandækket er udviklet for at undgå indvækst af tumorvæv i stent lumen. Generelt må det vurderes, at de mange stenttyper fortsat er under udvikling.

Der findes flere randomiserede sammenligninger af forskellige stenttyper: stive stents, udækkede stents, covered stents m.v. Der var ingen forskel i bedring i dysphagierate. Der findes flere prospektive sammenligninger med vekslende resultater.

Resultaterne peger på, at stive stents ikke skal anvendes på grund af komplikationer ved anlæggelsen. Selvekspanderende membrandækkede metal-stents er at foretrække, og en antireflux ventil-stent bør anvendes over cardia-overgangen. Ved samtidig anvendelse af PPI er dette dog ikke nødvendigt (Ia).

Der er nyere RCT, der antyder, at anvendelsen af single dose brachyterapi har en bedre langtidseffekt på dysfagi (Ia) end stents og termal terapi har i et andet RCT vist en bedre effekt på overlevelsen end stent-behandling (Ia).

Patienter med esophagobronkiale/trakeale fistler behandles med covered stents, da behandlingen har god effekt hos 80-95% (III).

Anbefaling	
C	Stent bør anlægges uden eller med så beskedne dilatation som muligt
C	Termal behandling (APC) bør være første valgsbehandling, og stents anlægges til lange stenoserende tumorer
A	Covered stent foretrækkes normalt frem for non-covered stent
B	Covered stent er førstevalgsbehandling til esophagotrakeale/bronkiale fistler
A	Ved anlæggelse af stent over den gastroesophageale overgang bør patienter pga. refluktendens behandles med protonpumpehæmmer
A	Brachyterapi kan anvendes til patienter med lang forventet levetid med god dysfagi-score som resultat

Anbefaling	
A	Der er ikke sikker evidens for effekt af kemoterapi på overlevelsen ved inkurabel planocellulær esophagus-cancer. Behandling bør om muligt foregå i protokolleret regi
B	I fravær af protokoltilbud kan patienter med planocellulær esophagus-cancer i god almentilstand tilbydes kemoterapi mhp. tumorsvind og bedret livskvalitet.
A	Strålebehandling er effektiv som palliation ved symptomatisk lokalavanceret esophagus-cancer

4.2.5. Onkologisk palliation af karcinomer i GEJ

Patienter med inkurabelt adenokarcinom udgående fra GEJ behandles som anført for ventrikelcancer. Patienter med inkurabelt planocellulært karcinom udgående fra GEJ behandles som anført for esophagus-cancer.

4.2.6. Kirurgisk palliation af karcinom i esophagus

Som for GEJ-karcinomer (se 4.2.3.)

4.2.7. Endoskopisk palliation af karcinom i esophagus

Som for GEJ-karcinomer (se 4.2.4.)

4.2.8. Onkologisk palliation af karcinom i esophagus

Der foreligger ikke randomiserede studier med tilstrækkelig statistisk styrke til at belyse effekten af palliativ kemoterapi sammenlignet med best supportive care (BSC) hos patienter med avanceret eller metastatisk planocellulært karcinom i esophagus. Fase II-studier af patienter i PS 0-2 har vist tumorsvind hos 30-50% med platin- og 5-FU-baseret kemoterapi, og der er påvist en sikker sammenhæng mellem tumorsvind og livskvalitet. Strålebehandling og kemo-strålebehandling er effektiv til udvalgte patienter i god almen tilstand med avanceret symptomgivende esophagus-cancer.

Patienter med inkurabelt adenokarcinom udgående fra esophagus behandles som anført under ventrikelcancer.

Referencer, kapitel 4.2:

Vedr. endoskopi/kirurgi

- Bergquist H, Wenger U, Johnsson E, et al. Stent insertion or endoluminal brachytherapy as palliation of patients with advanced cancer of the esophagus and gastroesophageal junction. Results of a randomized, controlled clinical trial. *Dis Esophagus* 2005;18 (3): 131-9
- Bozetti G, Marubini E, Bonfanti G, Micelli R, Piano C, Gennari L. Subtotal versus total gastrectomy for gastric cancer. Five-year survival rates in a multicenter randomized Italian trial *Ann. Surg.* 1999; 230:170-77
- Cenitagoya G, Bergh C, Klinger-Roitman J. A prospektiv study of gastric cancer. "Real" 5 year survival rates and mortality rates in a country with high incidence. *Dig Surg.* 1998; 15:317-22
- Conio M, Repici A, Battaglia G, et al. A randomized prospective comparison of self-expandable plastic stents and partially covered self-expandable metal stents in the palliation of malignant esophageal dysphagia. *Am J Gastroenterol.* 2007 Dec;102(12):2667-77
- Dallal HJ, Smith GD, Ghosh DCGS, Penman ID, Palmer KR. A randomized trial of thermal ablative therapy versus expandable metal stents in the palliative treatment of patients with esophageal carcinoma *Gastrointest Endosc* 2001; 54:549-57
- Gockel I, Pietzka S, Gönner U, Junginger T. Subtotal or total gastrectomy for gastric cancer: impact of the surgical procedure on morbidity and prognosis – analysis of a 10-year experience. *Langenbecks Arch Surg.* 2004; 390: 148-55
- Gockel I, Pietzka S, Junginger T. Lebensqualität nach subtotaler Magenresektion und Gastrektomie beim Magenkarzinom. *Chirurg.* 2005; 76: 250-257
- Homs MY, Steyerberg EW, Eijkenboom WM, et al. Palliative treatment of esophageal cancer with dysphagia: more favourable outcome from single-dose internal brachytherapy than from the placement of a self-expanding stent; a multicenter randomised study *Ned Tijdschr Geneesk.* 2005;149(50): 2800-6
- Jeurnink SM, van Eijck CHJ, Steyerberg EW, Kuipers EJ, Siersema PD. Stent versus gastrojejunostomy for the palliation of gastric outlet obstruction: a systematic review *BMC Gastroenterology* 2007; 7:18 doi:10.1186/1471-230X-7-18
- Jeurnink SM, Steyerberg EW, Hoofstede JE, et al; for the Dutch SUSTENT Study Group. Surgical gastrojejunostomy or endoscopic stent placement for the palliation of malignant gastric outlet obstruction (SUSTENT study): a multicenter randomized trial. *Gastrointest Endosc.* 2010; 71(3): 490-9
- Luketich JD, Christie NA, Buenaventura PO, Weigel TL, Keenan RJ, Nguyen NT. Endoscopic photodynamic therapy for obstructing esophageal cancer: 77 cases over a 2-year period *Surg Endosc* 2000; 14: 653-57
- Ly J, O'Grady G, Mittal A, Palnk L et al. A systematic review of methods to palliate gastric outlet obstruction. *Surg Endosc* 2010; 24: 290-97
- Pavlidis TE, Pavlidis ET. Role of stenting in the palliation of gastroesophageal junction cancer: A brief review. *World J Gastrointestinal Surg* 2014; 6: 38-41

- Power C, Byrne PL, Lim K, et al. Superiority of anti-reflux stent compared with conventional stents in the palliative management of patients with cancer of the lower esophagus and esophago-gastric junction: results of a randomized clinical trial *Diseases of the Esophagus* 2007; 20: 466–70
- Sabharwal T, Gulati MS, Fotiadis N. Randomised comparison of the FerX Ella antireflux stent and the ultraflex stent: Proton pump inhibitor combination for prevention of post-stent reflux in patients with esophageal carcinoma involving the esophago-gastric junction *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2008; 23: 723–28
- Sgourakis G, Gockel J, Radtke A et al. The use of selfexpanding stents in esophageal and gastroesophageal junctional cancer palliation: a metaanalysis and metaregression of outcome *Dig Dis* 2010; (epub ahead)
- Sgourakis G, Gockel I, Radtke A, Dedemadi G, Goumas K, Mylona S, Lang H, Tsiamis A, Karaliotas C. The use of self-expanding stents in esophageal and gastroesophageal junction cancer palliation: a meta-analysis and meta-regression analysis of outcome. *Dig Dis Sci.* 2010 Nov; 55(11):3018-30.
- Verschuur EM, Repici A, Kuipers EJ, Steyerberg EW, Siersema PD. New design esophageal stents for the palliation of dysphagia from esophageal or gastric cardia cancer: a randomized trial. *Am J Gastroenterol.* 2008; 103(2): 304-12
- Yakoub D, Fahmy R, Athanasiou T, et al. Evidence-Based Choice of Esophageal Stent for the Palliative Management of Malignant Dysphagia. *World J Surg* 2008; 32:1996–2009

Vedr. onkologi:

- Bang YJ. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2010; 376:687-97.
- Bang YJ et al. A randomized, open-label, phase III study of lapatinib in combination with weekly paclitaxel versus weekly paclitaxel alone in the second-line treatment of HER2 amplified advanced gastric cancer (AGC) in Asian population: TyTAN study. *J Clin Oncol.* 2012; 30 (suppl; abstr 11).
- Cunningham D, Starling N, Rao S, et al. For the Upper Gastrointestinal Clinical Studies Group of the National Cancer Research Institute of the United Kingdom. Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. *N. Engl. J. Med.* 2008; 358: 36-46.
- Ford HER et al. Docetaxel versus active symptom control for refractory oesophagogastric adenocarcinoma (COUGAR-02): an open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2014; 15: 78–86.
- Hironaka S et al. Randomized, Open-Label, Phase III Study Comparing Irinotecan With Paclitaxel in Patients With Advanced Gastric Cancer Without Severe Peritoneal Metastasis After Failure of Prior Combination Chemotherapy Using Fluoropyrimidine Plus Platinum: WJOG 4007 Trial 2013, *J Clin Oncol*; 31: 4428-4444.

- Kang JH et al. Salvage Chemotherapy for Pretreated Gastric Cancer: A Randomized Phase III Trial Comparing Chemotherapy Plus Best Supportive Care With Best Supportive Care Alone. *J Clin Oncol* 2012; 30:1513-1518.
- Kim MM, Rana V, Janja NA, et al. Clinical benefit of palliative radiation therapy in advanced gastric cancer. *Acta Oncol.* 2007; 26:1-7.
- Kim HS et al. Second-line chemotherapy versus supportive cancer treatment in advanced gastric cancer: a meta-analysis. *Ann Oncol* 2013; 24:2850-2854.
- Lordick F et al. Capecitabine and cisplatin with or without cetuximab for patients with previously untreated advanced gastric cancer (EXPAND): a randomised, open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013; 14: 490–99.
- Ohtsu A et al. Bevacizumab in Combination With Chemotherapy As First-Line Therapy in Advanced Gastric Cancer: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase III Study. *J Clin Oncol* 2011; 29 (30): 3968-3976.
- Ohtsu A et al. Everolimus for Previously Treated Advanced Gastric Cancer: Results of the Randomized, Double-Blind, Phase III GRANITE-1 Study. *J Clin Oncol* 2013; 31:3935-3943.
- Salah-Eddin A-B, Hartmann JT, Probst S, et al. Phase III trial in metastatic gastroesophageal adenocarcinoma with fluorouracil, leucovorin plus either oxaliplatin or cisplatin: a study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26: 1435-1442.
- Stahl M, Mariette C., Haustermans K., Cervantes A., Arnold D. Oesophageal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 24 (Supplement 6) 2013: vi51–v56.
- Tey J, Back MF, Shakspeare TP, et al. The role of palliative radiation therapy in symptomatic locally advanced gastric cancer. *Int J Radiat Oncol Bio Phys* 2007; 67(2): 385-8.
- Thuss-Patience P et al. Survival advantage for irinotecan versus best supportive care as second-line chemotherapy in gastric cancer – A randomised phase III study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIOEur *J Cancer* 2011; 47:2306-2314.
- Van Cutsem E, Moiseyenko VM, Tjulandin S et al. Phase III study of docetaxel and cisplatin plus fluorouracil compared with cisplatin and fluorouracil as firstline therapy for advanced gastric cancer: a report of the V325 Study Group. *J Clin Oncol* 2006; 24: 4991–97.
- Waddell T et al. Epirubicin, oxaliplatin, and capecitabine with or without panitumumab for patients with previously untreated advanced oesophagogastric cancer (REAL3): a randomised, open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013; 14: 481–89.
- Waddell T et al. Gastric cancer: ESMO–ESSO–ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2013; 24 (Supplement 6): 57-63.
- Wagner AD, Unverzagt S, Grothe W, et al. Chemotherapy for advanced gastric cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2010.
- Webb et al. Randomized trial comparing epirubicin, cisplatin, and fluorouracil versus fluorouracil, doxorubicin, and methotrexate in advanced esophagogastric cancer. *J Clin Oncol* 1997; 15:261-267.
- Wils et al. Sequential high-dose methotrexate and fluorouracil combined with doxorubicin-- a step ahead in the treatment of advanced gastric cancer: a trial of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Gastrointestinal Tract Cooperative Group. *J Clin Oncol* 1991;9 (5): 827-31.

5. Opfølgning

Der er ingen evidens for, at regelmæssig opfølgning forbedrer overlevelsen eller restlevetiden hos patienter med gastro-esophageale karcinomer. Retrospektive undersøgelser har tværtimod vist, at diagnosticering af recidiv hos den asymptomatiske patient ikke resulterede i forlænget overlevelse, sammenlignet med overlevelsen hos patienter med symptomer på recidiv.

Sundhedsstyrelsens opfølgningsprogram beskriver tre patientgrupper, som skal tilbydes et differentieret opfølgningsprogram. For alle tre grupper er formålet med opfølgningen at yde en understøttende/palliativ behandlingsindsats og identificere og understøtte psykosociale og eksistentielle problemer, målrettet den enkelte patients behov.

Gruppe 1: Patienter, som har gennemgået en kirurgisk behandling og er i god almen tilstand efter operation, hvor behandling med helbredende eller levetidsforlængende sigte af recidiv er en mulighed. Supplerende undersøgelser bør tilbydes ved klinisk mistanke. Endoskopisk undersøgelse kan afsløre et anastomose-recidiv, men der er ikke evidens for effekt af regelmæssig endoskopisk follow-up, ligesom der ikke er evidens for, at regelmæssige skanninger (CT, UL eller PET-CT) har indflydelse på overlevelsen.

Gruppe 2: Patienter, som har gennemgået onkologisk eller kombineret kirurgisk-onkologisk behandling, hvis der er opstået recidiv eller sygdomsprogression, og er i god almen tilstand ved afsluttet behandling. Opfølgningen sigter mod tidlig påvisning af sygdomstilbagefald (recidiv eller progression), idet de behandlinger, som har dokumenteret størst gavnlige effekt, kun kan gennemføres ved bevaret god almentilstand og organfunktion. Disse patienter følges traditionelt med regelmæssige skanninger, idet der dog ikke er direkte evidens for effekt på overlevelsen eller restlevetiden af specifikke opfølgningsprogrammer.

Gruppe 3: Patienter, som har gennemgået aktive behandlingsforløb (både kirurgiske og onkologiske), hvor yderligere livsforlængende behandlingstilbud er udtømte. Disse patienters almen tilstand er typisk dårlig, eller patienterne er præget af komorbiditet. Patienter i opfølgningsgruppe 3 bør indgå i et palliativt opfølgningsprogram, som følger Sundhedsstyrelsens *Anbefalinger for den palliative indsats*.

Anbefalinger (D):

- Patienter, som har gennemgået en kirurgisk behandling og er i god almen tilstand efter operation, bør følges med klinisk kontrol og blodprøver hver 3. måned det første år og hver 6. måned det 2. år, herefter via egen læge, dog normalt højst 5 år. Ved klinisk mistanke om recidiv udredes patienten med supplerende undersøgelser.
- Patienter, som behandles med definitivt, kurativt intenderet kemostrålebehandling uden efterfølgende resektion, bør følges i højt specialiseret regi mhp. kurativt resektion af evt. resttumor/lokalrecidiv.

- Patienter, som har gennemført palliativ onkologisk behandling og vurderes at være egnede til yderligere behandling ved progression af sygdommen, følges med CT-skanning og blodprøver hver 3. måned på onkologisk afdeling det første år, herefter efter individuel vurdering.
- Patienter uden yderligere kurative eller livsforlængende behandlingsmuligheder bør indgå i et palliativt opfølgingsprogram.

Anbefaling	
D	Afhængig af valg af behandling følges patienten til opfølgning i minimum 24 måneder. Opfølgning efter palliation kan foregå lokalt eller hos egen læge

Referencer, kapitel 5:

- Armes, Crowe, Colbourne et al. Patients' supportive care needs beyond the end of cancer treatment: A prospective, longitudinal survey. *J. Clin. Oncology* (2009) vol 27:6172-6179.
- Furman MJ, Lambert LA, Sullivan ME, Whalen GF. Rational follow-up after curative cancer resection. *Journal of Clinical Oncology* 2013; 31 (9): 1130-33.
- Harrison, Young, Price et al. What are the unmet supportive care needs of people with cancer? A systematic review. *Support. Care Cancer* (2009) 17:1117-1128.
- Koo DH, Ryoo BY, Kim HJ, Ryu MH et al.
- A prognostic model in patients who receive chemotherapy for metastatic or recurrent gastric cancer: validation and comparison with previous models.
- *Cancer Chemother Pharmacol* (2011) 68:913-92.
- Schieman C, Wigle DA, Deschamps C, Nichols FC 3rd, Cassivi SD, Shen KR, Allen MS. Salvage resections for recurrent or persistent cancer of the proximal esophagus after chemoradiotherapy. *Ann Thorac Surg.* 2013 Feb;95(2):459-63.
- Sundhedsstyrelsen 2011: Anbefalinger for den palliative indsats.
<http://www.sst.dk/Planlaegning%20og%20kvalitet/Smertelindring.aspx>
- <http://www.sst.dk/publ/Publ2012/SYB/Kraeft/RehabPalliationForloebprog.pdf> maj 2013
- Waddell T, Verheij M, Allum W, Cunningham D, Cervantes A, Arnold D. Gastric cancer: ESMO-ESSO-ESTRO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *EJSO* (2014);40:584-91.
- Watson EK, Rose PW, Neal RD et al. Personalised cancer follow-up: risk stratification, needs assessment or both? *British Journal of Cancer* 2012; 106: 1-5.
- Whitting J, Sano T, Saka M, Fukagawa T, Katai H, Sasako M. Follow-up of gastric cancer: a review. *Gastric cancer* 2006; 9: 74-81.
- Yoon SS. How closely should we follow gastric cancer patients following surgical resection? *Ann Surg Oncol* 2011; 18: 311-13.

6. Barrett's esophagus (BE)

Med baggrund i et arbejde i 2009 i Dansk Gastroenterologisk Selskab/Dansk Kirurgisk Selskabs guideline-udvalg og et af DECV-gruppen nedsat udvalg er der truffet beslutning om udfærdigelse af et sæt retningslinjer for Barrett (se også DGS hjemmeside/guidelines).

6.1. Definition

Esophagus med dele af det normale planocellulære epithel erstattet af intestinalt metaplastisk cylinderepithel. Forandringen er synlig makroskopisk (endoskopisk) og strækker sig mere end 1 cm fra den gastrisk-esophageale overgang vurderet ved overkanten af de gastriske folder. Forandringen skal bekræftes histologisk, med biopsi fra den tubulære del af esophagus. Når der er valgt mere end 1 cm fra de gastriske folder, skyldes det, at Prag-klassifikationen har defineret betydelig usikkerhed i diagnosen ved korte Barrett-segmenter.

6.2. Epidemiologi

Hyppigheden varierer med op til 2%'s forekomst hos endoskoperede ikke symptomatiske patienter. Den mediane forekomst i 10 studier i BSG 2005 angiver en hyppighed på 1,17% af endoskoperede patienter, heraf 12% hos patienter endoskoperet for symptomer på gastro-esophageal refluxsygdom (GERD) og hos 36% af patienterne med endoskopisk påvist esophagitis. Fundet af Barrett's esophagus viser ringe variation i segmentets størrelse over tid.

6.3. Ætiologi

Barrett's esophagus er konsekvensen af langvarig og svær reflux-sygdom.

6.4. Karcinogenicitet

Risikoen for udvikling af adenocarcinom har i litteraturen været angivet varierende, men der er nu enighed om en risiko 0,5 % per observationsår med Barrett's esophagus.

6.5. Graden af dysplasi

Udviklingen er gradvis over BE uden dysplasi til dysplastiske forandringer, der forekommer hos 5-7% af patienterne med BE. Progressionen synes at være fluktuerende, og sikre tidsangivelser er ikke mulig. Usikkerheden skyldes formentlig bias ved bioptering.

Over en begrænset tidsperiode vil der ske en progression således, at 4% udvikler let dysplasi per år, og 1% udvikler svær dysplasi per år. Nyere undersøgelser har vist, at med en sikker diagnose på LGD (2 patologer) er der en betydelig progressionsrisiko inden for 12 mdr. på 8%.

Adenokarcinomerne udvikles hos 0,5% per år og findes sammen med svær dysplasi i mere end 30% af patienterne. Der er en risiko for udvikling af adenokarcinom på mere end 30% hos patienter med svær dysplasi, og tidsrammen angives i longitudinelle studier til 24 måneder (range 6-43).

6.6. Risikofaktorer

Multivarians-analyser har identificeret væsentlige risikofaktorer til udviklingen af adenokarcinom i BE. Herunder langvarig reflux (> 10 år og med mange ugentlige episoder), tilstedeværelsen af et langt Barrett-segment (> 8 cm), alder (> 45 år), mandligt køn og fedme.

6.7. Diagnostik

Gastroskopi med biopsi. Se definition. Inflammation som det ses ved kroniske reflux-symptomer kan medvirke til at skjule de histologiske forandringer hos op til 12% af patienterne med korte BE-segmenter, og man bør derfor ved fund af svær esophagitis gentage endoskopien efter 4 ugers behandling med dobbeltdosis PPI for at få nye biopsier (III).

Endvidere bør alle med diagnosen BE re-skoperes efter seks måneder for at sikre mod sampling error (III).

6.8. Biopsier hvordan

Kvadrant randbiopsier i toppen og bunden af BE-segmentet og fra midten, hvis segmentet er længere end 5 cm samt fra alle nodulære læsioner. Biopsier skal tages >1 cm oralt for GEJ (III). Bioptering kan hjælpes af forbedrede endoskopiske metoder, evidens mangler.

6.9. Dysplasi-diagnose

Ved flere samtidige vurderinger af patologien stiger sikkerheden markant for gradsvurderingen af dysplasi, og der bør altid ved fundet af dysplasi foretages vurdering ved flere trænede patologer og gerne på gentagne biopsier.

Ved fund af high grade dysplasi bør der foretages endoskopiske makrobiopsier, helst i form af endoskopisk mucosa resection af suspekte områder for at kunne diagnosticere multifocal lidelse og sikre bedst muligt mod, at adenokarcinomer overses. Der er ingen evidens for rutinemæssig brug af kromoendoskopi eller narrow band imaging (NBI), hverken til diagnose eller vejledning for biopsitagning ved kontrolendoskopier. De forbedrede endoskopiske billeddannelser og billedbehandling (High Definition Endoscopy, Zoom-teknik og NBI) vil sandsynligvis give bedre muligheder for identifikation af dysplasi og kan muligvis med fordel anvendes til målrettet bioptering ved kontrol af BE.

6.10. Beskrivelse

Prag-klassifikationen anvendes til at beskrive udstrækningen af BE (II). Prag-klassifikationen beskriver 2 mål: en C- og en M-værdi for henholdsvis

længden af den cirkumferentielle udstrækning og den maksimale længde af BE-segmentet (den længste tunge).

6.11. Hvornår endoskopi

6.11.1. Screening

Der er ikke påvist nogen indflydelse på canceroverlevelsen af screenings-endoskopi hos patienter med kronisk reflux (II). Risikofaktorer for udvikling af BE er:

- Mandligt køn
- Fedme (BMI større end 30)
- Kronisk (mere end 10 år) reflux
- Alder højere end 45 år
- Kaukasisk race
- Svær reflux (mere end 3 gange ugentligt)
- Familiær disposition til gastrisk cancer

På den baggrund anbefales "once in a lifetime" endoskopi hos patienter med flere af ovennævnte risikofaktorer og reflux (III).

6.11.2. Hvornår ellers

Alle patienter med alarmsymptomer i form af opkastninger, anæmi, vægttab og dysfagi skal selvkært endoskoperes, ligesom patienter med endoskopisk påvist esophagitis skal re-skoperes efter en måneds behandling med PPI med fornyet bioptering.

6.11.3. Kontrolprogrammer:

Effekten af kontrolprogrammer er fortsat uklar, og man er formentlig nødt til at individualisere kontrolprogrammerne ud fra kendte risikofaktorer:

- Se ovenfor
- Længden af Barrett-segmentet

Imidlertid er det vist, at patienter fundet i et kontrolprogram har tidligere stadier af deres adenokarcinom og også en bedre overlevelse. Vi mener derfor, at nedenstående retningslinjer bør gælde for BE-kontrol:

6.11.3.1. Non Dysplastisk BE

De foreliggende guidelines har fastlagt kontrolendoskopi hvert tredje år (II).

6.11.3.2. LGBE

Endoskopifrekvensen skal – uanset efterfølgende dysplasivurdering – rette sig efter den sværeste grad af dysplasi vurderet af flere ekspertpatologer.

Der skal foretages gastroskopi:

- A. Efter tre måneder
- B. Herefter hver sjette måned med biopsier indtil to år uden dysplasi, hvorefter patienten overgår til NDBE-regime (III).

6.11.3.3. HGBE

Endoskopi med biopsier gentages inden for 3 mdr., og ved fund af noduli eller uregelmæssig slimhinde foretages endoskopisk mucosa resektion (makrobiopsi). Biopsier (gentagne som oprindelige) skal vurderes af flere ekspertpatologer. Herefter skal der efter operationsvurdering foretages enten ablationsbehandling og kontrol eller esophagectomi.

6.12. Behandling

6.12.1. NDBE

To daglige doser af PPI (sammenlagt svarende til én dagsbehandlingsdosis) desuden:

- Antirefluxkirurgi er ikke sikkert påvist at have en effekt over for neoplasiudviklingen og kan derfor kun anbefales som led i refluxbehandlingen (Ia).

6.12.2. LGBE

To daglige doser (dobbelte behandlingsdosis PPI (sammenlagt svarende til to dagsbehandlingsdoser), desuden:

- Antirefluxkirurgi er ikke sikkert påvist at have en effekt over for neoplasiudviklingen og kan derfor kun anbefales som led i refluxbehandlingen
- Ablation med RFA bør foretages, efter at diagnosen er re-verificeret ved kontrolendoskopi med biopsi (Ib).

6.12.3. HGBE

Endoskopisk Mucosa Resektion (EMR)

Herefter:

- A. GEJ-resektion (multifokal og god almentilstand) (Ia).

eller

- B. Ved fund af lokaliseret high grade dysplasi eller cancer (T1a), eller ved kontraindikationer mod operation:

- C. To daglige doser (dobbeltdosis PPI (sammenlagt svarende til to dagsbehandlingsdoser), desuden: ablationsbehandling (bedst RF) efter forudgående EMR (Ia).

Behandling foregår ligesom ECV-cancer i højt specialiseret afdeling.

AI behandling forudsætter rygestop.

Behandling	
A	Non dysplastisk BE / Low grade BE: Effektiv antireflux-behandling Low grade BE: RFA efter EMR Behandlingen forudsætter 3 mdr.s dobbeltdosis PPI og rygestop
A	High grade BE: Effektiv antireflux-behandling Lokaliseret: RFA efter EMR (Behandlingen forudsætter 3 mdr.s dobbeltdosis PPI og rygestop); eventuel tæt kontrol i effektiv antireflux-behandling Multifokal: Esophagectomi
C	AI High grade BE-behandling bør foregå i kontrolleret regi på højt specialiseret afdeling

Referencer, kapitel 6:

- Bennett C, Vakil N, Bergman J, et al. Consensus statements for management of Barrett's dysplasia and early-stage esophageal adenocarcinoma, based on a Delphi process. *Gastroenterology* 2012;143:336-46.
- Chandrasoma P. Controversies of the cardiac mucosa and Barrett's oesophagus. *Histopathology* 2005;46:361-73.
- Fitzgerald RC, di Pietro M, et al. British Society of Gastroenterology guidelines on the diagnosis and management of Barrett's oesophagus. *Gut*. 2014; 63:7-42.
- Gatenby P A, Rasmus J R, Caygill C P, et al. Relevance of the Detection of Intestinal Metaplasia in non-dysplastic columnar-lined esophagus. *Scan J Gastroenterol* 2008; 43:524-30.
- Hahn H, Blount P, Ayub K, et al. Intestinal Differentiation in Metaplastic, Nongoblet Columnar Epithelium in the Esophagus. *Am J Surg Pathol* 2009; 33:1006-15.
- Horwhat JD, Maydonovitch CL, Ramos F, Colina R, Gaertner E, Lee H, et al. A randomized comparison of methylene blue-directed biopsy versus conventional four-quadrant biopsy for the detection of intestinal metaplasia and dysplasia in patients with long-segment Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol* 2008; 103(3):546-54.
- Inadomi JM, Sampliner R, Lagergren J, Lieberman D, Fendrick AM, Vakil N. Screening and surveillance for Barrett esophagus in high-risk groups: a cost-utility analysis. *Ann Intern Med* 2003; 138(3):176-86.
- Kara MA, Peters FP, Rosmolen WD, Krishnadath KK, ten Kate FJ, Fockens P, et al. High-resolution endoscopy plus chromoendoscopy or narrow-band imaging in Barrett's esophagus: a prospective randomized crossover study. *Endoscopy* 2005; 37(10):929-36.
- Kelly C, Gough M, Van Wyk Q, Barrett's Esophagus: intestinal metaplasia is not essential for cancer risk. *Scan J Gastroenterol* 2007; 42:1271-4.
- Lim CH, Rotimi O, Dexter SP, Axon AT. Randomized crossover study that used methylene blue or random 4-quadrant biopsy for the diagnosis of dysplasia in Barrett's esophagus. *Gastrointest Endosc* 2006 ; 64(2):195-9.
- Liu W, Hahn H, Odze RD, et al. Metaplastic Esophageal Columnar Epithelium Without Goblet Cells Shows DNA Content Abnormalities Similar to Goblet Cell Containing Epithelium. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 816-24.
- Phoa KN, van Vilsteren FG(1), et al. Radiofrequency ablation vs endoscopic surveillance for patients with Barrett esophagus and low-grade dysplasia: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2014;311:1209-17.
- Riddell RH, Odze RD: Definition of Barrett's Esophagus: Time for a Rethink-is Intestinal Metaplasia Dead? *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 2588-94.
- Sharma P, Morales TG, Sampliner RE. Short segment Barrett's oesophagus-the need for *standardization* of the definition and of endoscopic criteria. *Am J Gastroenterol* 1998; 93:1033-36.
- Sharma P, Dent J , Armstrong D et al. The development and validation of an endoscopic grading system for Barrett esophagus: The Prague C & M criteria. *Gastroenterology* 2006; 131: 1392-99.

- SSAT Patient care Guidelines. Management of Barrett's esophagus. J Gastrointestinal Surg 2007; 11: 1213-15.
- Takubo K, Aida J, Naomoto Y et al. Cardiac rather than intestinal-type background in endoscopic resection specimens of minute Barrett adenocarcinoma. Hum Pathol 2009; 40:65-74.
- Wang K, Sampliner RE. Updated guidelines 2008 for the diagnosis, Surveillance and therapy of Barrett's esophagus. American J of Gastroenterology 2008; 103: 788-97.
- Watson A, Heading RC, Shepard NA. Guidelines for the diagnosis and management of Barrett's columnar-lined esophagus. Working party British Society of Gastroenterology <http://www.BSG.org.UK>
- Yousef F, Cardwell C, Cantwell MM, Galway K, Johnston BT, Murray L. The incidence of esophageal cancer and high-grade dysplasia in Barrett's esophagus: a systematic review and meta-analysis. Am J Epidemiol 2008; 168(3): 237-49.