

# **NATIONALE KLINISKE RETNINGSLINIER**

**Karcinom i ventrikel, gastroesofageale overgang og esophagus**

**Udarbejdet af arbejdsgrupper fra**

Dansk Kirurgisk Selskab  
Dansk Selskab for Klinisk Onkologi  
Dansk Thoraxkirurgisk Selskab  
Dansk Selskab for Patologisk Anatomi og Cytologi  
Dansk Radiologisk Selskab

# Indholdsfortegnelse

<b>FORORD</b> .....	<b>4</b>
<b>ARBEJDSGRUPPER</b> .....	<b>5</b>
<b>LITTERATURGENNEMGANG</b> .....	<b>6</b>
<b>RESUME AF ANBEFALINGER</b> .....	<b>7</b>
<b>BARRETT'S ESOPHAGUS – QUICKGUIDE</b> .....	<b>12</b>
<b>1. INDLEDNING</b> .....	<b>14</b>
1.1. BAGGRUND .....	14
1.2. DEFINITION AF SYGDOMSOMRÅDE .....	15
1.3. MÅLGRUPPE.....	15
1.4. AFGRÆNSNING.....	16
<b>2. PATOLOGISK ANATOMI OG STADIEINDELING</b> .....	<b>17</b>
2.1. VENTRIKEL .....	18
2.1.1. Anatomi.....	18
2.1.2. Neoplasi.....	19
2.1.3. Klassifikation .....	19
2.1.4. Præparation .....	19
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
<b>3. DIAGNOSTISKE METODER OG STADIEINDELING</b> .....	<b>26</b>
3.1. INDLEDNING.....	26
3.2. ENDOSKOPI OG BIOPSI.....	27
3.3. CT-SKANNING.....	27
3.4. PET-SKANNING.....	29
3.5. MR-SKANNING .....	30
3.6. EKSTERN UL-SKANNING.....	30
3.7. EUS .....	31
3.8. EUS VEJLEDT FINNÅL-ASPIRATION (EUS-FNA).....	32
3.9. LAPAROSKOPI, LAPAROSKOPISK ULTRALYDSSKANNING (LUS) OG INTRAOPERATIV ULTRALYDSSKANNING (IUS) .....	32
Referencer, kapitel 3:.....	33
<b>4. BEHANDLING AF KARCINOM I VENTRIKEL, GEJ OG ESOPHAGUS</b> .....	<b>35</b>
4.1. BEHANDLING AF <u>LOKALISERET</u> SYGDOM .....	35
4.1.1. Kirurgisk behandling af karcinom i ventrikel.....	35
4.1.1.1. OMFANGET AF VENTRIKELRESEKTION, INKL. MINIMAL INVASIVE INDGREB. ....	35
4.1.1.2. LYMFADENEKTOMI.....	36
4.1.1.3. RESEKTION AF NABOORGANER .....	37
4.1.2. Onkologisk behandling af karcinom i ventrikel .....	37
4.1.2.1. NEOADJUVERENDE OG PERIOPERATIV KEMOTERAPI .....	37
4.1.2.2. ADJUVERENDE KEMO-STRÅLETERAPI .....	37
4.1.2.3. ADJUVERENDE KEMOTERAPI .....	38
4.1.2.4. ADJUVERENDE STRÅLETERAPI.....	38
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.....	40
4.1.5. Kirurgisk behandling af karcinom i esophagus .....	40
4.1.5.1. OMFANGET AF RESEKTION INKL. MINIMAL INVASIVE INDGREB.....	40
4.1.5.2. LYMFADENEKTOMI.....	41
4.1.6. Onkologisk behandling af karcinom i esophagus (planocellulære).....	41
4.1.6.1. NEOADJUVERENDE ONKOLOGISK BEHANDLING .....	41
4.1.6.2. ADJUVERENDE BEHANDLING .....	42
4.1.6.3. DEFINITIV KEMO-RADIOTERAPI (K-XRT).....	42
Referencer, kapitel 4.1: .....	44
4.2. BEHANDLING AF DISSEMINERET SYGDOM .....	47
4.2.1. Kirurgisk og endoskopisk palliation af karcinom i ventrikel .....	47
4.2.2. Onkologisk palliation af karcinom i ventrikel .....	47
4.2.3. Kirurgisk palliation af karcinom i GEJ.....	49
4.2.4. Endoskopisk palliation af karcinom i GEJ .....	49
4.2.4.1. ARGON PLASMA ELEKTROKOAGULATION (APC) .....	49
4.2.4.2. ENDOSKOPISK PALLIATION MED STENT .....	50
4.2.5. Onkologisk palliation af karcinomer i GEJ .....	51
4.2.6. Kirurgisk palliation af karcinom i esophagus.....	51
4.2.7. Endoskopisk palliation af karcinom i esophagus.....	51
4.2.8. Onkologisk palliation af karcinom i esophagus .....	51
Referencer, kapitel 4.2:.....	52
<b>5. KONTROL.....</b>	<b>54</b>
<b>6. BARRETT'S ESOPHAGUS (BE).....</b>	<b>55</b>
6.1. DEFINITION .....	55
6.2. EPIDEMIOLOGI .....	55
6.3. ÆTIOLOGI .....	55
6.4. CARCINOGENICITET .....	55
6.5. GRADEN AF DYSPLASI.....	55
6.6. RISIKOFAKTORER.....	56
6.7. DIAGNOSTIK .....	56
6.8. BIOPSIER HVORDAN .....	56
6.9. DYSPLASIDIAGNOSE.....	56
6.10. BESKRIVELSE.....	56
6.11. HVORNÅR ENDOSKOPI .....	57
6.11.1. Screening.....	57
6.11.2. Hvornår ellers.....	57
6.11.3. Kontrolprogrammer:.....	57
6.11.3.1. NON DYSPLASTISK BE .....	57
6.11.3.2. LGBE.....	57
6.11.3.3. HGBE.....	58
6.12. BEHANDLING .....	58
6.12.1. NDBE.....	58
6.12.2. LGBE .....	58
6.12.3. HGBE.....	58
Referencer, kapitel 6:.....	59

## **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 Regningslinier. Dette arbejde blev færdiggjort i 2002 og i juni 2003 etableredes databasen for esophagus, cardia- og ventrikelcancer (DECV-databasen). Databasen blev godkendt af Sundhedsstyrelsen som en landsdækkende klinisk kvalitetsdatabase.

Specielt i de senere år er der sket omfattende ændringer inden for diagnostik og behandling, hvilket har nødvendiggjort opdatering af retningslinierne. Der blev derfor i 2009 nedsat en arbejdsgruppe, som har udfærdiget en omfattende revision. Resultatet af dette er nærværende rapport.

Det skal bemærkes at neuroendokrine tumorer ikke er indeholdt i disse guide-lines.

# Arbejdsgrupper

## Redaktionsgruppe

Lone S. Jensen, Birgitte Federspiel, Marianne Jendresen, Marianne Nordsmark, Lars Bo Svendsen, Claus P. Hovendal, Peter Brøndum Mortensen

## Præterapeutisk udredning

Koordinator:

Marianne Jendresen

Øvrige medlemmer:

Michael Bau Mortensen, Lone Susanne Jensen, Peter Brøndum Mortensen, Claus P. Hovendal, Hans K. Pilegaard, Sven Schlander

## Kirurgi

Koordinator:

Lars Bo Svendsen

Øvrige medlemmer:

Lone Susanne Jensen, Peter Brøndum Mortensen, Claus P. Hovendal, Hans K. Pilegaard

## Onkologi

Koordinator:

Marianne Nordsmark

Øvrige medlemmer:

Per Pfeiffer, Lene Bæksgaard, Morten Ladekarl, Mette Yilmaz

## Kirurgisk palliation

Koordinator:

Lars Bo Svendsen

Øvrige medlemmer:

Marianne Jendresen

## Patologisk anatomi og cytologi

Koordinator:

Birgitte Federspiel,

Øvrige medlemmer:

Helle Dybdahl

Tine Plato Hansen

## Database

Koordinator:

Lone Susanne Jensen

Øvrige medlemmer:

Marianne Nordsmark, Claus P. Hovendal, Birgitte Federspiel, Hans K. Pilegaard, Lars Bo Svendsen, Peter Brøndum Mortensen

# 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 til grundlæggende evidens.

**Tabel 1**

Publikationstype	Evidens	Styrke
Metaanalyse eller systematisk review af randomiserede kliniske undersøgelser (RCT's)	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 retningslinier baserer sig på. I stedet har vi valgt at anføre de seneste og vigtigste studier i forlængelse af hver enkelt af de gennemgåede emner.

## Resume af anbefalinger

### Diagnostiske metoder og stadieinddeling

<b>A</b>	<b>Endoskopi bør være førstevalgsundersøgelse ved diagnostik af øvre GI cancer</b>
<b>B</b>	<b>Højeste diagnostiske værdier opnås med tangbiopsier</b>
<b>B</b>	<b>CT bør indgå i rutineudredningen af patienter med carcinomer i esophagus og ventrikel specielt med henblik på indvækst i andre organer samt fjernmetastaser</b>
<b>B</b>	<b>FGD-PET-CT kan foretages hos operable patienter som har fået påvist resektabel tumor &gt; T1N0 for at udelukke fjernmetastaser</b>
<b>B</b>	<b>PET-positive fund skal histologisk verificeres</b>
<b>B</b>	<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>
<b>B</b>	<b>Ekstern UL-skanning kan anvendes til diagnosticering af evt. lymfnekudemetastaser på halsen hos patienter som er udredt med CT-skanning</b>
<b>A</b>	<b>Ekstern UL-skanning kan anvendes til bioptisk verifikation af mistænkte metastaser – både på hals og i lever</b>
<b>B</b>	<b>EUS har den højeste accuracy i TN-stadievurderingen og resektabilitetsvurderingen og kan derfor anvendes som førstevalgsundersøgelse.</b>
<b>C</b>	<b>Ved formodet T1N0 samt udvalgte T4 tumorer anbefales EUS</b>
<b>C</b>	<b>EUS-FNA bør udføres, hvor et malignt resultat får konsekvens for den behandlingsmæssige strategi</b>
<b>B</b>	<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 ventrikelcancer</b>

	<b>Behandling af karcinom i ventrikel, GEJ og esophagus</b>
--	---

	<b>Lokaliseret sygdom – Ventrikel</b>
<b>A</b>	Subtotal gastrektomi med resektion af duodenum 1. stykke bør foretages, hvor der kan opnås en oral fri resektionsmargen på 6 cm eller mere. Total gastrektomi hos alle andre
<b>C</b>	Den orale resektionsrand på esophagus bør være mindst 10 cm målt in situ fra makroskopisk tumor
<b>B</b>	Den anale resektionsrand bør være 6 cm eller mere - målt in situ - fra makroskopisk tumor
<b>C</b>	Det anbefales, at der foretages peroperativ frysemikroskopi af resektionsrande
<b>A</b>	Mindst D1+ -resektion kombineret med fjernelse af minimum 15 lymfeknuder, herunder altid station 7 og 9
<b>B</b>	Resektion af cauda pancreatis og milt kan foretages ved direkte indvækst i organet. Hvis splenektomi ikke kan undgås, foretages pancreasbevarende splenektomi
<b>C</b>	Resektion af colon transversum eller diaphragma kan foretages ved direkte indvækst i de pågældende organer under forudsætning af, at der ikke efterlades tumorvæv
<b>A</b>	Patienter i god almentilstand med resektabel, T2-4N0 eller T1-4N+ adenokarcinom i ventrikel anbefales peroperativ kemoterapi.
<b>A</b>	Patienter i god almentilstand, som er opereret for stadium pT1-4 eller pN+ ventrikelcancer og som ikke har modtaget præoperativ kemoterapi, anbefales postoperativ kemostråleterapi.

	<b>Lokaliseret sygdom - GEJ</b>
<b>C</b>	Den orale resektionsrand på esophagus bør være mindst 10 cm målt in situ fra makroskopisk tumor
<b>B</b>	Den anale resektionsrand bør være 6 cm eller mere målt in situ fra makroskopisk tumor
<b>C</b>	Det anbefales, at der foretages peroperativ frysemikroskopi
<b>C</b>	D1+ resektion kombineret med fjernelse af minimum 15 lymfeknuder, herunder altid station 7 og 9 i abdomen, og standard lymfeadenektomi i thorax
<b>A</b>	Patienter i god almentilstand med resektabel T2-4N0 eller T1-4N+ adenokarcinom i GEJ anbefales peroperativ kemoterapi.
<b>A</b>	Patienter i god almentilstand, som er opereret for stadium pT1-4 eller pN+ GEJ og ikke har modtaget præope-

	rativ kemoterapi, anbefales postoperativ kemostråleterapi.
C	Adenokarcinomer i GEJ med metastase svarende til lymfeknude ved truncus coeliacus regnes som resektabel, og inkluderes dermed til onkologisk behandling som anført ovenfor
A	Planocellulært (se afsnit vedr. esophagus 4.1.6.)

	<b>Lokaliseret sygdom - esophagus</b>
C	Den orale resektionsrand 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 øvre resektionsrand
B	Der foretages standard lymfadenektomi i thorax og D1+ i abdomen.
A	<i>Tis-1N0M0</i> Standard behandling: Kirurgi alene
A	<i>T1-4 N+ M0-M1a</i> Standard behandling: Præoperativ neoadjuverende konkomittant kemoradioterapi til patienter med resektabel esophaguscancer (planocellulært carcinom)
A	Definitiv kemoradioterapi: Til patienter i god almentilstand med lokalavanceret, ikke-resektabel sygdom og til patienter med lokaliseret tumor og som er medicinsk inoperable
A	Postoperativ adjuverende strålebehandling alene kan anbefales til udvalgte patienter med esophaguscancer og høj lokal-recidiv risiko

## Dissimineret sygdom

	<b>Dissimineret sygdom - ventrikel</b>
A	Bypass procedurer af ventriklens udløbsdel kan foretages med stents eller som gastroenteroanastomose. Det anbefales at anvende stents til patienter med kort forventet levetid (< 2 mdr)
C	Stent bør anlægges uden eller med så beskeden dilatation som muligt
A	Covered stent foretrækkes frem for non-covered stent

<b>A</b>	<b>Patienter i god almentilstand med lokalt avanceret ikke resektabel ventikel cancer bør tilbydes palliativ kombinationskemoterapi</b>
<b>C</b>	<b>Palliativ strålebehandling kan tilbydes udvalgte patienter med lokal gene som dysfagi eller blødning.</b>

	<b>Dissimineret sygdom - GEJ</b>
<b>C</b>	<b>Palliativ resektion eller bypassprocedurer af oesophagus og GEJ er pga. høj morbiditet og mortalitet sjældent indiceret</b>
<b>C</b>	<b>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</b>
<b>C</b>	<b>Stent bør anlægges uden eller med så beskeden dilatation som muligt</b>
<b>C</b>	<b>Termal behandling (APC) bør være første valgs behandling og stents anlægges til lange stenoserende tumorer</b>
<b>A</b>	<b>Covered stent foretrækkes normalt frem for non-covered stent</b>
<b>B</b>	<b>Covered stent er førstevalgsbehandling til esophago-trakeale/bronkiale fistler</b>
<b>A</b>	<b>Ved anlæggelse af stent over GEJ bør patienter pga. refluktendens behandles med protonpumpehæmmer</b>
<b>A</b>	<b>Brachyterapi kan anvendes til patienter med lang forventet levetid med god dysfagi score som resultat</b>
<b>A</b>	<b>Patienter i god almentilstand (PS 0-2) med ikke resektabel adenocarcinom i esofagus eller GEJ bør tilbydes palliativ kemoterapi</b>
<b>C</b>	<b>Palliativ strålebehandling kan tilbydes udvalgte patienter med lokal gene som dysfagi eller blødning</b>

	<b>Dissimineret sygdom - esophagus</b>
<b>B</b>	<b>APC kan skabe passage hos op mod 90% af alle patienter</b>
<b>A</b>	<b>Patienter i god almentilstand (PS 0-2) med avanceret eller metastatisk planocellulært carcinom i esofagus bør tilbydes palliativ kemoterapi, eventuelt i protokollet regi</b>
<b>A</b>	<b>Strålebehandling er effektiv som palliation ved symptomatisk lokalt avanceret esophagus cancer, forudgået af dilation, stent eller laser ablation</b>

	<b>Kontrol</b>
<b>D</b>	<b>Afhængig af valg af behandling følges patienten til kontrol i minimum 12 måneder. Kontrol efter palliation kan foregå lokalt eller hos egen læge.</b>

## Barrett's Esophagus – QUICKGUIDE

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

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

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

	<b>Behandling</b>
<b>A</b>	<b>Non dysplastisk BE / Low grade BE: Effektiv antireflux behandling</b>
<b>A</b>	<b>High grade BE: Esophagectomi, eventuel tæt kontrol i effektiv antirefluks behandling</b>
<b>C</b>	<b>Al anden High grade BE behandling er eksperimentel og bør foregå i kontrolleret regi</b>

# 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 med nye tilfælde mellem 900 og 1000 patienter pr. år. Selv om antallet af ventrikelcancer (ofte associeret med helicobacter pylori-infektion) har været faldende over de sidste dekader, er incidensen af adenokarcinomer i GEJ tilsvarende steget.

Som det gør sig gældende for andre cancertyper, er behandlingen afhængig af sygdommens stadie på diagnosetidspunktet. Når resektion er mulig, vil intenderet kurativ resektion oftest være den foretrukne behandling. Da recidiv imidlertid er meget hyppigt, har flere studier understreget behovet for neoadjuverende eller perioperativ onkologisk behandling med henblik på at forbedre prognosen.

Indtil 2003, hvor DECV-databasen blev implementeret, foregik behandlingen af karcinom i ventrikel, GEJ og esophagus på mellem 20 og 30 forskellige kirurgiske afdelinger i Danmark. Efter etablering og godkendelse af den landsdækkende kliniske kvalitetsdatabase, blev Sundhedsstyrelsens vejledning vedrørende specialeplanlægning fra 2001 efterlevet, og antal behandlende afdelinger blev nedsat til fem og fra 2008 til fire sygehuse efter fusion af funktionen i Region Hovedstaden.

Evidensbaserede guidelines er beskrevet for flere cancersygdomme, og i Danmark har det været princippet at udarbejde veldefinerede standarder med henblik på at evaluere kvaliteten af behandlingen. Senest er dette præciseret i forbindelse med Sundhedsstyrelsens krav om etablering af DMCG'er.

En kontinuerlig overvågning af udredning med henblik på optimering af stadienddeling tillige med ønskede forbedringer i både forekomst af postoperativ morbiditet og -mortalitet har efterspurgt revision og herunder opdatering af foreliggende kliniske retningslinier. Formålet med nuværende arbejde er derfor en omfattende revision, hvis resultat præsenteres i foreliggende retningslinier.

## 1.2. Definition af sygdomsområde

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

### **VENTRIKELKARCINOMER:**

**Adenokarcinomer** i ventriklen, der ikke involverer den 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.

### **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 Retningslinie 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 retningslinier indeholdt i dette arbejde omhandler de mest relevante og vigtige aspekter af diagnostik og behandling af sygdomsområdet karcinom i ventrikel, GEJ og esophagus. Den opfølgende behandling, inkl. best supportive care efter palliativ behandling, er ikke inddraget i disse retningslinier. Fokus er således lagt på diagnostik og behandling, såvel kurativt, intenderet som palliativ.

## 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:

- Ventrikel karcinomer
- GEJ og karcinomer
- Esophagus karcinomer

### 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, d.v.s. intestinal type og diffus type.

Adenokarcinom (intestinal eller diffus)

Papillært adenokarcinom

Tubulært adenokarcinom

Mucinøst adenokarcinom

Poorly cohesive carcinoma (inkluderende signetringscellecarcinom og andre varianter)

Adenoskvamøst karcinom

Planocellulært karcinom

Karcinom med lymfoidt struma (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. Klassifikation

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

pM1 anvendes ved histologisk påvist fjerne metastase(r)

Iht. til klassifikationen anvendes pM0 principielt kun, når der ved obduktionsundersøgelsen ikke er påvist fjerne metastaser. 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, 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 nabostukturer

N Regionale lymfeknuder

Nx Regionale lymfeknuder kann 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 mindst 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 kurvatur. Kirurgen afmærker områder på resektatets yderside, hvor tumor har været adhærent til eller 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 lymfeknude per kapsel, med mindre andet angives; f ex kan en lymfeknude være så stor at den må deles til to eller flere kapsler.

## **2.2. 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 esophaguskarinomer.

### **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 kurvatur.

Kirurgen afmærker områder på resektatets yderside, hvor tumor har været adhærent til eller 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 resektionsrand indstøbes, med mindre den er blevet erkendt tumorfri ved frysensnit. Der udtages snit fra de dele af resektionsranden i ventrikelen, 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 overgangsnit fra hhv esophagusslimhinde 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 m.h.p. 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 esophagus karcinomer.

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 så som 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 mindst 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 kurvatur.

Kirurgen afmærker områder på resektatets yderside, hvor tumor har været adhærent til eller 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 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 metaplasi 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:**

- 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,  
Sevanth Edition, 2009
- WHO Classification of Tumours of the Digestive System  
2010-12-14

## 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.

Den hereditære diffuse ventrikelcancer omtales ikke separat, men der henvises til Fitzgerald R et al (se referencer)

### 3.2. Endoskopi og biopsi

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

Endoskopi med biopsi er den undersøgelse, som i dag er behæftet med færrest falsk positive og falsk negative diagnoser. Ved negative endoskopiske biopsier, skal endoskopien og biopsierne gentages og eventuelt suppleres med EUS.

Der skal foreligge en grundig endoskopisk undersøgelse, som beskriver

- tumors nøjagtige beliggenhed målt i cm fra tandrækken og relationer til GEJ og evt. øvre sphinkter
- eventuelle mucosale skiplæsions
- eventuel ventrikelretention

<b>Anbefaling</b>	
<b>A</b>	<b>Endoskopi bør være førstevalgsundersøgelse ved diagnostik af øvre GI cancer</b>
<b>B</b>	<b>Højeste diagnostiske værdier opnås med tangbiopsier</b>

### 3.3. Computer tomografi skanning (CT)

CT 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-skanning 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 benigt forstørrede lymfeknuder (I-II).

Spiral CT kan identificere avancerede karcinomer (sensitivitet=90 %), men er mindre velegnet til detektion af tidlige karcinomer (<50 %). Specielt opdages flade, ulcererende tumorer sjældent (IIb-III). Korrekt vurdering af resektabilitet med præoperativ CT ved anvendelse af spiral CT og 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 karcinoselementer mindre end 5-10 mm kan dog sjældent identificeres. CT kan således ikke skelne mellem T1 og T2, har vanskeligt ved at identificere serosainvasion, og små metastatiske lymfeknuder (<5 mm), ses ikke.

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. Malignsuspekterede forandringer < 1cm bør kontrolleres med CT, mens større processer bør udredes med finnålsbiopsi. I visse situationer kan det anbefales at CT skanningen vurderes på multidisciplinær lunge tumor konference.

Med hensyn til resektabilitetsvurdering har spiral CT værdi, hvis den udføres med minimal snittykkelse-/ og afstand, ventrikeldistension med positiv eller måske snarere negativ (vand) kontrast, indgift af spasmolyticum samt 2-faset i.v. kontrastinjektion via pumpe (IIa-III).

<b>Anbefaling</b>	
<b>B</b>	<b>CT bør indgå i rutineudredningen af patienter med karcinomer i esophagus og ventrikel specielt med henblik på indvækst i andre organer samt fjerne metastaser</b>

### 3.4. PET-skanning

FDG-PET måler tumorcellers optagelse af radioaktivt mærket glucose. Andre væv med høj metabolisme kan give falsk positive resultater, ligesom bevægartefakter kan have indflydelse på beregningen af FDG optagelsen.

PET anvendes i stigende omfang til stadiebestemmelse specielt med henblik på, at påvise fjernmetastaser. Evaluering af respons på onkologisk behandling er fortsat eksperimentel og anvendes endnu ikke som led i daglig rutine. PET alene har en dårlig spatiel opløsning og i dag anbefales kombineret PET-CT med kontrast. PET-CT er dog ikke optimal til T-stadie. Med hensyn til N-stadieinddeling er PET-CT bedre end CT alene med sensitivitet og specificitet på 51% og 84% (IIb-III).

Fordelen ved PET-CT ligger således overvejende i påvisning af ikke tidligere påviste fjernmetastaser og eventuelle andre synkrone tumorer. Flere undersøgelser viser, at man finder dissemineret sygdom hos mindst 5-10% af patienter i udredning, som dermed undgår operation. (IIb-III) Over for dette rapporteres falsk-positive fjernmetastaser hos 7-10%. Derfor er det nødvendigt at be- eller afkræfte PET-CT positive metastasesuspekterede fund med biopsi.

<b>Anbefaling</b>	
<b>B</b>	<b>FDG-PET-CT kan foretages hos operable patienter som har fået påvist resektabel tumor &gt; T1N0 for at udelukke fjernmetastaser</b>
<b>B</b>	<b>PET-Positive fund skal histologisk verificeres</b>

### 3.5. MR-skanning

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. MR er mindre udbredt og tilgængelig, samt generelt mere tidskrævende end andre modaliteter. Teknikken er derfor indtil videre kun et supplement i de situationer, hvor en patient ikke kan gennemføre en diagnostisk CT-skanning, eller hvor yderligere udredning er nødvendig ved f.eks. mistanke om knoglemetastaser.

Ved udredning af cancer højt i esophagus er MR velegnet til vurdering af involvering af lymfeknuder på halsen.

Anbefaling	
<b>B</b>	<b>MRI kan indgå i rutineudredningen af patienter med carcinomer i esophagus og ventrikel specielt med henblik på indvækst i andre organer samt fjerne metastaser</b>

### 3.6. Ekstern UL-skanning

UL-skanning har en meget høj sikkerhed i detektion 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).

Ekstern UL-scanning med FNA er bedre til at påvise lymfeknudemetastaser på halsen end CT og billigere end PET-CT (IIb-III).

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

### 3.7. EUS

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

Dette tal synes reproducerbart både med hensyn til adenokarcinomer og plancellulære karcinomer og uanset tumorlokalisering (I Ib)

Resultaterne for cT ved karcinom i ventriklen ligger på et tilsvarende niveau (I Ib).

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 % (I Ib). I sammenlignende studier er TN-stadium evalueringen signifikant bedre ved EUS end ved CT og PET-CT (I Ib), og TN-stadiet bedømt ved EUS relaterer sig signifikant til overlevelsen (I Ib).

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 T-stadievurdering, kan den anvendes specielt med henblik på det præterapeutiske TN-stadie og resektabilitetsvurdering (I Ib).

Da stadietildelingen kun har betydning for T1 og T4 tumorer med hensyn til behandling behøver man i de fleste tilfælde ikke en eksakt T-stadievurdering, hvorfor EUS ikke rutinemæssigt skal indgå i udredningen.

<b>Anbefaling</b>	
<b>B</b>	<b>EUS har den højeste accuracy i TN-stadievurderingen og resektabilitetsvurderingen og kan derfor anvendes som førstevalgsundersøgelse.</b>
<b>C</b>	<b>Ved formodet T1N0 samt udvalgte T4 tumorer anbefales EUS</b>

### 3.8. EUS vejledt finnål-aspiration (EUS-FNA)

Adskillige store, prospektive studier har demonstreret en meget høj sensitivitet og specificitet for EUS-vejledt finnål-aspiration (EUS-FNA), specielt vedrørende lymfeknuder i mediastinum og abdomen (III). EUS-FNA har en vigtig rolle med henblik på cytologisk verifikation af lymfeknude- og fjerne metastaser, specielt ved carcinoma esophagi (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 maligt svar vil ændre patientens sygdomsstadie og/eller behandling.

Anbefaling	
C	<b>EUS-FNA bør udføres, hvor et maligt resultat får konsekvens for den behandlingsmæssige strategi</b>

### 3.9. Laparoskopi, laparoskopisk ultralydsskanning (LUS) og intraoperativ ultralydsskanning (IUS)

Efter udredning med non-invasive metoder kan det forventes, at 10-20 % af patienterne med en non-resektabel cancer endnu ikke er identificeret (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 lap. UL reducerer antallet af laparotomier, hvor der ikke foretages resektion specielt ved karcinom i ventrikel og lavtsiddende GEJ (II). Laparoskopi har høj sensitivitet for peritoneal carcinomatose.

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).

Anbefaling	
B	<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 ventrikelcancer</b>

### 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
- 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.
- 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 computered 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 computered 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
- 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
- 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

- 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
- 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
- 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 ventriculi

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 nødvendigt 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 anastomosen (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 udenfor 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 pga. afstanden til Papilla Vateri.

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 og dumping (III).

<b>Anbefaling</b>	
<b>A</b>	<b>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</b>
<b>C</b>	<b>Den orale resektionsrand på esophagus bør være 10 cm målt in situ fra makroskopisk tumor</b>
<b>B</b>	<b>Den anale resektionsrand bør være 6 cm målt in situ fra makroskopisk tumor</b>
<b>C</b>	<b>Det anbefales, at der foretages peroperativ frysemikroskopi af nedre resektionsrand</b>

#### **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).

<b>Anbefaling</b>	
<b>A</b>	<b>Mindst D1+-resektion kombineret med fjernelse af minimum 15 lymfeknuder, herunder altid station 7 og 9</b>

#### **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).

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

#### **4.1.2. Onkologisk behandling af karcinom i ventrikel**

##### **4.1.2.1. Neoadjuverende og perioperativ kemoterapi**

Det blev tidligt vist, at neoadjuvant kemoterapi kunne reducere tumorstørrelse og dermed give mulighed for operation af patienter med ellers inekstirpabel ventrikelcancer (IIa). Med offentliggørelsen af det større engelske randomiserede fase 3 studie, MAGIC-undersøgelsen blev effekten af perioperativ kemoterapi klart demonstreret. I dette studie anvendes perioperativ kombinationskemoterapi med ECF (epirubicin, cisplatin og 5-FU). Den perioperative kemoterapi nedsatte hazard ratio for død til 0,75 ([0,60-0,93],  $p=0,009$ ) og øgede 5-års overlevelsen fra 23 % til 36 %. Den neoadjuverende behandling førte yderligere til signifikant tumorskrumpning og et øget antal R0-resektioner (Ia).

##### **4.1.2.2. Adjuverende kemo-stråleterapi**

Værdien af postoperativ strålebehandling i kombination med kemoterapi er undersøgt i flere randomiserede studier.

I INT 0116 blev 556 patienter, resekerede 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 overlevelse fra 27 mdr. til 36 mdr. Kemostråleterapi 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. Til trods herfor er adjuverende kemo-strålebehandling hos patienter, som har fået foretaget optimal lymfeknudedissektion dog veldokumenteret (Ia), såfremt, der ikke er givet præoperativ onkologisk behandling.

#### **4.1.2.3. Adjuverende kemoterapi**

I modsætning til undersøgelser af vestlige populationer har flere studier blandt japanere vist en signifikant øget overlevelse efter adjuverende kemoterapi. Flere metaanalyser af op til 21 enkeltstudier med tilsammen næsten 4.000 patienter har kunnet påvise en signifikant reduktion i risiko for død på op til 18 % ved adjuverende kemoterapi sammenlignet med observation. Man har dog ikke kunnet påvise signifikant effekt i metaanalyser af udelukkende vestlige patienter (Ia), hvorfor resultaterne ikke har ført til ændring af den kliniske praksis i vesten.

Adjuverende intraperitoneal kemoterapi kan ikke anbefales som standardbehandling ved ventrikelcancer pga. manglende evidens.

#### **4.1.2.4. Adjuverende stråleterapi**

Adjuverende strålebehandling alene kan nedsætte risiko for lokalrecidiv, men er ikke vist at forlænge overlevelsen (IV). Adjuverende strålebehandling alene anbefales derfor ikke som standardbehandling ved ventrikelcancer.

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

### 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 esophago-gastrisk anastomose

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

#### 4.1.3.2. Lymfeadenektomi

Som esophaguscancer. (se 4.1.5.2.)

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

Anbefaling	
<b>C</b>	<b>D1+ resektion kombineret med fjernelse af minimum 15 lymfeknuder, herunder altid station 7 og 9 i abdomen og standard lymfeadenektomi i thorax</b>

#### 4.1.4. Onkologisk behandling af karcinom i GEJ

Patienter med GEJ adenokarcinomer og lokaliseret, resektabel sygdom tilbydes kurativ behandling som for ventrikkelcancer med perioperativ kemoterapi eller postoperativ kemo- og strålebehandling samtidig.

Patienter med lokaliseret, men ikke resektabel adenocarcinom i GEJ tilbydes definitiv kombineret kemoterapi og strålebehandling med kurativt sigte.

Patienter med resektable planocellulære carcinomer i GEJ tilbydes kurativt intenderet neoadjuverende kemo-strålebehandling, som ved planocellulære esophaguscarcinomer.

<b>Anbefaling</b>	
<b>A</b>	<b>Patienter i god almentilstand med resektabel, T2-4N0 eller T1-4N+ adenokarcinom i GEJ anbefales perioperativ kemoterapi.</b>
<b>A</b>	<b>Patienter i god almentilstand, som er opereret for stadium pT1-4 eller pN+ i GEJ og ikke har modtaget præoperativ kemoterapi, anbefales postoperativ kemostråleterapi.</b>
<b>C</b>	<b>Adenokarcinomer i GEJ med metastase svarende til lymfeknude ved truncus coeliacus regnes som resektabel, og inkluderes dermed til onkologisk behandling som anført ovenfor.</b>
<b>A</b>	<b>Planocellulært (se afsnit vedr. esophagus 4.1.6.)</b>

#### 4.1.5. Kirurgisk behandling af karcinom i esophagus

Ved meget høje esophaguscancere, kan kurativ 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 esophago-gastrisk anastomose.

(Overvejelser om principper for resektionsafstand se 4.1.1.1)

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.

<b>Anbefaling</b>	
<b>C</b>	<b>Den orale resektionsrand på esophagus bør være 10 cm målt in situ fra makroskopisk tumor</b>
<b>B</b>	<b>Den anale resektionsrand bør være 6 cm målt in situ fra makroskopisk tumor</b>
<b>C</b>	<b>Det anbefales, at der foretages peroperativ frysemikroskopi af øvre resektionsrand</b>

#### **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.

<b>Anbefaling</b>	
<b>B</b>	<b>Der foretages standard lymfadenektomi i thorax og D1+ i abdomen.</b>

#### **4.1.6. Onkologisk behandling af karcinom i esophagus (planocellulære)**

##### **4.1.6.1. Neoadjuverende onkologisk behandling**

Neoadjuverende behandling er præoperativ og kan gives som konkommittant kemo-radioterapi (K-XRT) eller kemoterapi alene. En metaanalyse af omfattede 10 randomiserede fase 3 studier med neoadjuverende K-XRT + kirurgi versus kirurgi alene viste, at K-XRT forbedrede den absolutte 2 års overlevelse med 13% (HR=0.81; 95% CI 0.70-0.93) for både plano- som adenokarcinomer. Fordelen blev alene opnået med konkommittant kemoradioterapi og ikke med sekventiel kemo- og stråleterapi (Ia). I samme metaanalyse indgik 8 studier med neoadjuverende kemoterapi + kirurgi versus kirurgi alene med en forbedret absolut 2 års overlevelse på 7% (HR=0.90; 95% CI 0.81-1.0), men kun statistisk signifikant for adenokarcinomer i denne rapport beskrevet under GEJ cancer (Ia).

Endelig viste præoperativ strålebehandling alene ingen signifikant forbedring i overlevelsen (Ia).

#### **4.1.6.2. Adjuverende behandling**

Postoperativ adjuverende strålebehandling kan reducere lokalrecidiv, men postoperativ strålebehandling alene versus kirurgi viste ingen signifikant overlevelsesgevinst (Ia). Denne behandling bør derfor kun overvejes hos udvalgte patienter med høj risiko for lokal recidiv.

Postoperativ adjuverende kemoterapi alene eller kemo-radioterapi alene anbefales ikke som standard behandling til patienter med esophagus cancer pga. manglende evidens.

#### **4.1.6.3. Definitiv kemo-radioterapi (K-XRT)**

Ikke-randomiserede undersøgelser af definitiv kemoradioterapi (K-XRT), det vil sige kemoterapi kombineret med strålebehandling uden operation har vist lokal kontrol hos 40-75 %, median overlevelse på 17-22 mdr og 5 års overlevelse 18-25 % (III).

Sammenlignede undersøgelser med radioterapi (64 Gy, 32 fraktioner) med radioterapi (50 Gy, 25 fraktioner) kombineret med 4 serier kemoterapi, n=121 (Ia). Fem-års data viste en median overlevelse på 9.3 måneder i RT gruppen mod 14.1 måneder i gruppen med K-XRT, og 0 % versus 27 % 5 års overlevelse,  $p < .0001$  (Ia).

En metaanalyse af Wong et al (Ia) med 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 (95 CI 0,64-0,84) i de konkomitante studier, svarende til en absolut overlevelsesgevinst på 9 % og 4 % efter hhv. 1 og 2 år samt signifikant nedsat lokal recidiv rate for K-XRT vs. RT alene (Ia). Stoffer som taxaner, irinotecan og oxaliplatin integreret i den konkomitante behandling tyder på, at behandlingsresultaterne yderligere kan forbedres

Aktuelt undersøges effekten af nyere biologiske stoffer som cetuximab i kombination med kemoradioterapi fase I og fase II studier, i håb om at kunne øge såvel lokoregional som systemisk kontrol

Konklusivt forbedrer radikal KX-RT overlevelsen i forhold til strålebehandling alene, men med betydende toxicitet (Ia).

<b>Anbefaling</b>	
<b>A</b>	<b><i>Tis-1N0M0</i></b> <b>Standard behandling: Kirurgi alene</b>
<b>A</b>	<b><i>T1-4 N+ M0-M1a</i></b> <b>Standard behandling: Præoperativ neoadjuverende konkomittant kemoradioterapi til patienter med resektabel esophaguscancer (planocellulært carcinom)</b>
<b>A</b>	<b>Definitiv kemoradioterapi: Til patienter i god almentilstand med lokalavanceret, ikke-resektabel sygdom og til patienter med lokaliseret tumor og som er medicinsk inoperable</b>
<b>A</b>	<b>Postoperativ adjuverende strålebehandling alene kan anbefales til udvalgte patienter med esophaguscancer og høj lokal-recidiv risiko</b>

## Referencer, kapitel 4:

### 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

## **Onkologi:**

- Bedenne L, Michel P, Bouche O et al. Chemoradiation followed by Surgery compared with Chemoradiation Alone in Squamous Cancer of the Esophagus: FFC9102. *J Clin Oncol* 2007;25:1160-68
- Berger B and Belka C. Evidence-based radiation oncology : Oesophagus. *Radiotherapy and Oncology* 2009;92; 276-90
- 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 chemoradiotherapy 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
- Gebski V, Burmeister B, Smithers B, Foo K, Zalberg 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, Ginsberg 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
- 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
- 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
- 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

## 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 by-pass eller palliative resektioner, endoskopiske modaliteter (tumor destruktive vha 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	<b>Bypassprocedurer af ventriklens udløbsdel kan foretages med stents eller som gastroenteroanastomose. Det anbefales at anvende stents til patienter med kort forventet levetid (&lt; 2 mdr)</b>
C	<b>Stent bør anlægges uden eller med så beskeden dilatation som muligt</b>
A	<b>Covered stent normalt foretrækkes frem for non-covered stent</b>

### 4.2.2. Onkologisk palliation af karcinom i ventrikel

En oversigt over data fra 4 store randomiserede undersøgelser med kemoterapi udgået fra Royal Marsden, UK viste, at effekt af pallierende 5FU og platin baseret kemoterapi og graden af bivirkninger var ens blandt 1775 patienter med adenocarcinom i hhv esophagus, GEJ og ventrikel. Den mediane overlevelse for hele gruppen var hhv. 9.5, 9.3 og 8.7 måned (Ia).

En metaanalyse af 3 studier viste, at 5-fluorourasil baseret kemoterapi, forlængede overlevelsen med 6 måneder sammenlignet med best supportiv care (BSC) hos patienter med avanceret ventrikel (HR=0,39, 95% CI:0,28-0,52, P<0,0001). Desuden viste metaanalysen, at combinationskemoterapi (n=836) er mere effektiv end enkelstof behandling (n=636) (Ia).

Endelig kan den pallierende effekt øges ca to måneders ved at supplere 5FU/cisplatin baseret kemoterapi med herceptin ved ca 10 % af patienter med avanceret ventrikel cancer, der er positiv for herceptin EMEA rapport 2010.

Effekten af palliativ strålebehandling på lokal avanceret ventrikel cancer er ikke velundersøgt. 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.

<b>Anbefaling</b>	
<b>A</b>	<b>Patienter i god almentilstand med lokal avanceret ikke resektabel ventikel cancer bør tilbydes palliativ kombinationskemoterapi</b>
<b>C</b>	<b>Palliativ strålebehandling kan tilbydes udvalgte patienter med lokal gene som dysfagi eller blødning.</b>

### 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	<b>Palliativ resektion eller bypassprocedurer af oesophagus og GEJ er pga. høj morbiditet og mortalitet sjældent indiceret</b>

### 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 en succesrig behandling på 90% af patienterne med gennemsnitlig 3 behandlinger ind til passabel tumor, behandlingen skal gentages. Der er en enkelt randomiseret undersøgelse der viser at termisk behandling af tumor overfor SEMS har samme ikke gode dysfagi forbedring, men en signifikant længere overlevelse (Ia)

Anbefaling	
C	<b>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</b>

#### 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, coverede stents (herunder Wall-stent, Polyflex og Ultraflex-stent). Der var ingen forskel i bedring i dysphagierate. Der findes flere prospektive sammenligninger med vekslende resultater.

Resultaterne peger på 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 rct vist en bedre overlevelse end stent behandling (Ia).

Patienter med esophagobronkiale/trakeale fistler behandles med covered stents, da behandlingen har god effekt hos 80-95 % (38 40 41) (III).

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

#### 4.2.5. Onkologisk palliation af karcinomer i GEJ

Som for ventrikel cancer.

<b>Anbefaling</b>	
<b>A</b>	<b>Patienter i god almentilstand (PS 0-2) med ikke resektabel adenocarcinom i esofagus eller GEJ bør tilbydes kombinationskemoterapi</b>
<b>C</b>	<b>Palliativ strålebehandling kan tilbydes udvalgte patienter med lokal gene som dysfagi eller blødning</b>

#### 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) ved patienter med avanceret eller metastatisk planocellulært carcinom i esophagus. Fase II studier af patienter i PS 0-2 har vist tumorsvind hos 30-50 % med platin og 5FU baseret kemoterapi, og der er påvist en sikker sammenhæng mellem tumorsvind og livskvalitet. Dette taler for, at man bør sikre et behandlingstilbud til disse patienter. Dette gøres optimalt i protokolleret regi for at dokumentere og samtidig forbedre behandlingstilbudet. Strålebehandling og kemo-strålebehandling er effektiv til udvalgte patienter i god almen tilstand med avanceret symptomgivende esophagus cancer.

<b>Anbefaling</b>	
<b>A</b>	<b>Patienter i god almentilstand (PS 0-2) med avanceret eller metastatisk planocellulært carcinom i esofagus bør tilbydes kombinationskemoterapi i protokolleret regi</b>
<b>A</b>	<b>Strålebehandling er effektiv som palliation ved symptomatisk lokal avanceret esophagus cancer, forudgået af dilation, stent eller laser ablation</b>

## Referencer:

### 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
- 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)
- 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:**

- 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
- Kim MM, Rana V, Janja NA, et al. Clinical benefit of palliative radiation therapy in advanced gastric cancer. *Acta Oncol.* 2007; 26:1-7
- 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* 2010; 21 (Supplement 5): v50–v54
- 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, 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* 2010; (Supplement 5) 21: v46–v49
- 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.
- 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
- Wagner AD, Unverzagt S, Grothe W, et al. Chemotherapy for advanced gastric cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2010.

## 5. Kontrol

Der foreligger ingen evidens for værdien af opfølgning af patienter med karcinom i ventrikel, GEJ og esophagus. De fleste recidiver opstår inden for de første to år. Der er kun evidens for at tilbyde palliativ kemoterapi ved tilbagefald.

Til trods herfor anbefales af psykologiske årsager, at patienten følges en tid i ambulatoriet under hensyntagen til patientens behov. Herudover anbefales, at patienter, som har gennemgået radikal resektion, følges i kirurgisk regi efter individuelle behov vedrørende f.eks. ernæring og fysisk aktivitetsniveau.

Kontrol efter palliation kan evt. foregå på lokalt sygehus eller hos egen læge.

<b>Anbefaling</b>	
<b>D</b>	<b>Afhængig af valg af behandling følges patienten til kontrol i minimum 12 måneder. Kontrol efter palliation kan foregå lokalt eller hos egen læge.</b>

## **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 retningslinier for Barrett (se også DGS hjemmeside / guidelines).

### **6.1. Definition**

Esophagus med dele af det normale planocellulære epitel 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. Carcinogenicitet**

Risikoen for udvikling af adenocarcinom har i litteraturen været angivet varierende, men der er nu enighed om en risiko 0,5 % per observations år 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.

Adenocarcinomerne udvikles hos ½ % per år og findes sammen med svær dysplasi i mere end 30 % af patienterne. Der er en risiko for udvikling af adenocarcinom 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 adenocarcinom i BE. Herunder langvarig reflux (> 10 år og med mange ugentlige episoder), tilstedeværelsen af et langt Barrett segment (> 8 cm), alder (> 45 år), mandlig køn og fedme.

## 6.7. Diagnostik

Gastroskopi med biopsi. Se definition. Inflammation som det ses ved kronisk reflux symptomer kan medvirke til at skjule de histologiske forandringer i op til 12 % af patienterne med korte BE segmenter og man bør derfor ved fundet af svær esophagitis gentage endoskopian 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. Dysplasidiagnose

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 trænedede patologer og gerne på gentagne biopsier.

Ved fund af high grade dysplasi bør der foretages endoskopisk makrobiopsier, helst i form af endoskopisk mucosa resection af suspekte områder for at kunne diagnosticere multifocal lidelse og sikre bedst muligt mod at adenocarcinomer overses. Der er ingen evidens for rutinemæssig brug af kromoendoskopi eller narrow band imaging (NBI), hverken til diagnose eller vejledning for biopsitagning ved kontrolendoskoper. 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 klassifikation 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 større 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 selvklart 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 adenocarcinom og også en bedre overlevelse.

Vi mener derfor at nedenstående retningslinier 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 dysplasi vurdering – rette sig efter den sværeste grad af dysplasi vurderet af flere ekspert patologer.

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 indenfor 3 mdr. og ved fund af noduli eller uregelmæssig slimhinde foretages endoskopisk mucosa resektion (makro biopsi). Biopsier (gentagne som oprindelige) skal vurderes af flere ekspert patologer. 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 overfor neoplasieudviklingen 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 overfor neoplasieudviklingen og kan derfor kun anbefales som led i refluxbehandlingen

### **6.12.3. HGBE**

Endoskopisk Mucosa Resektion (EMR)

Herefter:

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

eller

- B. To daglige dags behandlingsdoser af PPI (sammenlagt sv til 2 dagsbehandlingsdoser) desuden: ablationsbehandling (bedst RF) efter forudgående EMR uden fund af multifokal high grade dysplasi eller cancer, eller ved kontraindikationer mod operation (III).

Behandling foregår ligesom ECV cancer i højt specialiseret afdeling men kan efter forudgående aftale udføres i protokolleret regi i henhold til samarbejds-aftale (II).

## Referencer, kapitel 6:

- Chandrasoma P. Controversies of the cardiac mucosa and Barrett's oesophagus  
Histopathology 2005;46:361-73
- 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, Gouph 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
- 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.