



Barrett's esophagus

– diagnostik, behandling og efterforløb

Version 2.0

GODKENDT

Faglig godkendelse

2. december 2022 (DEGC)

Administrativ godkendelse

14. juni 2023 (Sekretariatet for Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet)

REVISION

Planlagt: 31. juli 2024

INDEKSERING

DEGC, Barretts, dysplasi

Indholdsfortegnelse

Nyt siden sidst (ændringslog).....	2
1. Anbefalinger (Quick guide).....	2
Endoskopi og Biopsi.....	2
Behandling af Non-dysplastisk BE, Low Grade dysplastisk BE eller High Grade dysplastisk BE.....	4
Kontrolprogrammer for ND BE og for LGBE, HGBE efter behandling.....	4
Flowchart for diagnostik og behandling af Barrett's esophagus.....	5
2. Introduktion.....	6
3. Grundlag.....	8
Endoskopi og Biopsi.....	8
Behandling af Non-dysplastisk BE, Low-grade dysplastisk BE eller High-grade dysplastisk BE.....	11
Kontrolprogrammer for ND BE og for LGBE, HGBE efter behandling.....	13
4. Referencer.....	15
5. Metode.....	18
6. Monitorering.....	20
7. Bilag.....	21
8. Om denne kliniske retningslinje.....	22

Nyt siden sidst (ændringslog)

Nyt siden version 1.1

Retningslinjeafsnit	Beskrivelse af ændring
Anbefalinger	<p>Quick guiden er opdateret.</p> <p>Det er anbefalet at bruge Seattle protokollen til diagnostik og bioptering. Til definitionen er tilføjet at der skal være bægerceller med i biopsierne før Barretts esophagus diagnosen kan stilles.</p> <p>Forandringer uden bægerceller kan afsluttes</p> <p>Der er tilføjet en anbefaling vedr. BE med "uvis om dysplasi".</p> <p>Kontrolgastroskopi ved LGD BE er ændret fra 3 mdr til 6 mdr</p> <p>Medicinsk behandling med acetylsalisylsyre kan overvejes</p>
Bemærkninger og overvejelser	Der er tilføjet et flow-chart
Referencer	Nye referencer er tilkommet og andre er slettet
Forfattere	Der er tilkommet flere nye forfattere, bl.a. patologer og en medicinsk gastroenterolog.

1. Anbefalinger (Quick guide)

Endoskopi og Biopsi

1. **Man bør gastroskopere patienter med flere risikofaktorer for Barretts esophagus (BE) (D)**
2. **Kvadrant randombiopsier skal tages iht. Seattle protokollen, som er kvadrantbiopsier hver 1-2 cm med et minimum af 4 kvadrant biopsier ved helt korte segmenter (1-2cm) hvor 8 biopsier ikke kan opnås. Desuden 1 biopsi hver 1-2 cm per BE tunge > 1cm samt fra alle nodulære læsioner (C)**

3. Biopsier skal tages >1 cm oralt for GEJ (D)
4. Ved fund af forandringer forenelige med BE skal endoskopi fundene beskrives iht. Prag klassifikationen (D)
5. Svær esophagitis pga. kronisk reflux symptomer kan skjule de histologiske forandringer og man bør gentage endoskopian efter 4 ugers behandling med dobbeltdosis PPI mhp. re-biotering (B)
6. Alle med diagnosen BE intestinal type (med bægerceller) uden dysplasi efter indeks gastroskopi, skal have foretaget re-gastroskopi indenfor 6 måneder efter dobbelt dosis PPI. Såfremt at denne forsat er med BE intestinal type uden dysplasi skal patienten have foretaget re-gastroskopi efter hhv. 3 og 5 år ved langt og kort segment (over eller under 3 cm) (B)
7. Alle med diagnosen BE intestinal type UDEN bægerceller og uden dysplasi efter indeks gastroskopi, skal have foretaget re-gastroskopi indenfor 6 måneder efter dobbelt dosis PPI for at tage højde for sampling error. Såfremt der forsat IKKE er bægerceller tilstede kan patienten afsluttes (C)
8. Alle med diagnosen BE men "uvist om dysplasi" efter indeks gastroskopi skal have foretaget re-gastroskopi indenfor 6 måneder efter dobbelt dosis PPI (D)
9. Alle med diagnosen BE med Low Grade dysplasi (LGD BE) efter indeks gastroskopi skal have foretaget re-gastroskopi indenfor 6 måneder efter dobbelt dosis PPI (D)
10. Der skal altid ved fund af dysplastisk BE eller "uvist om dysplasi" foretages vurdering ved flere patologer med øvre gastrointestinal ekspertise og gerne på gentagne biopsier (B)
11. Ved fund af eleverede områder med High Grade dysplasi BE (HGD BE) bør der foretages endoskopiske resektion af områderne for at sikre diagnostikken og behandle lokaliseret sygdom (B)
12. Rutinemæssig brug af kromo-endoskopi med eddikesyre opløsning kan bruges til diagnose eller vejledning for biopsitagning ved kontrol gastroskopier for BE (B)

Behandling af Non-dysplastisk BE, Low Grade dysplastisk BE eller High Grade dysplastisk BE

13. Non-dysplastisk BE bør tilbydes effektiv medicinsk antireflux behandling og der kan overvejes acetylsalicylsyre 150 mg dagligt (A)
14. Al dysplastisk BE behandling bør forgå i kontrolleret regi på højt specialiseret afdeling (D)
15. Ved Low Grade BE (LGD BE) bør der behandles med RFA eller EMR på højt specialiseret afdeling (A)

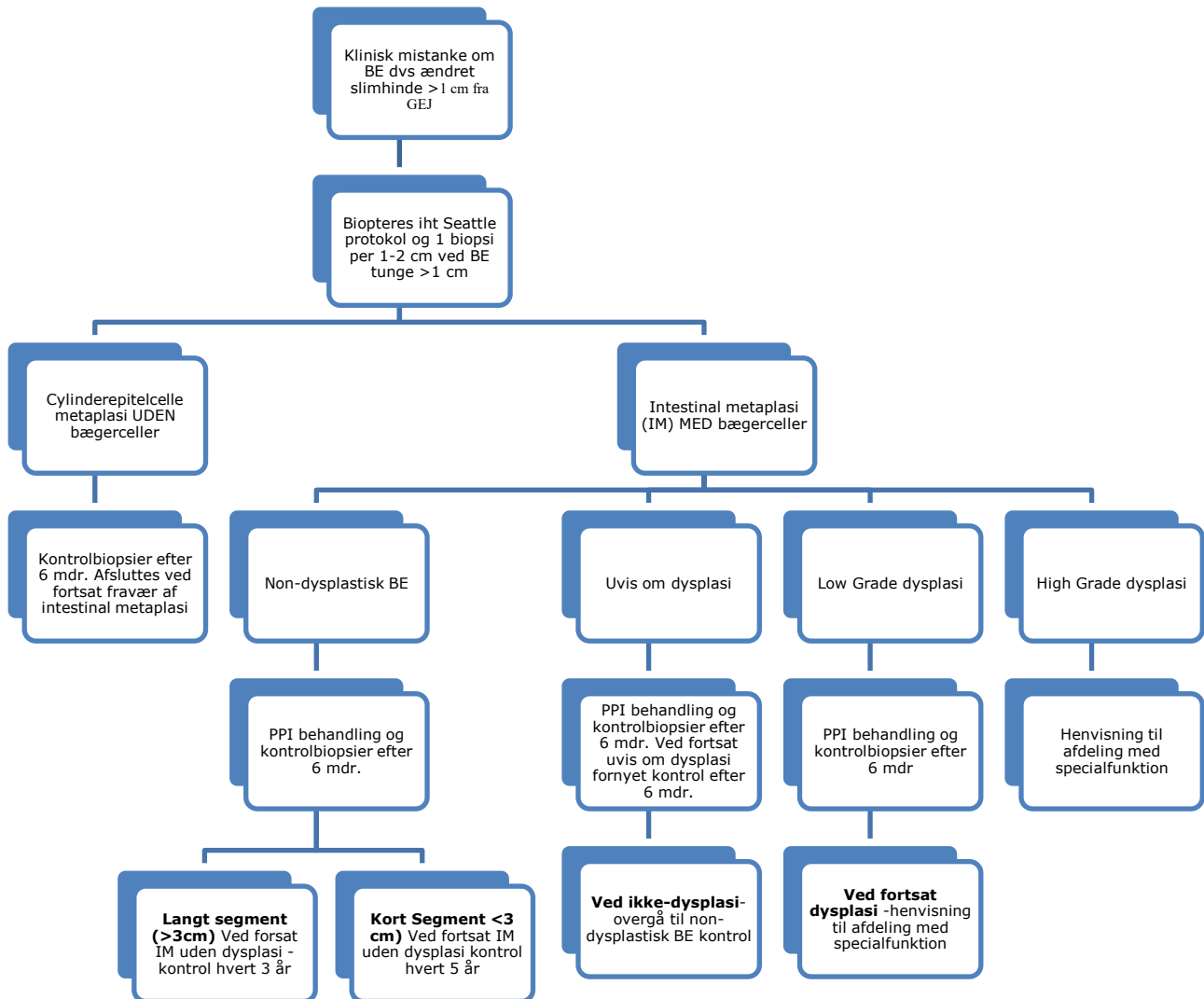
Ved High Grade dysplastisk BE:

16. Endoskopisk Submukøs Dissektion (ESD) bør foretages ved læsioner > 10 mm, dårligt løft eller risiko submukøs invasion (A)
17. Endoskopisk Mucosa Resektion (EMR) kan foretages ved læsion < 10 mm (A)
18. Ved multifokal High Grade dysplastisk BE (HGD BE) og god almentilstand kan GEJ-resektion tilbydes (A)

Kontrolprogrammer for ND BE og for LGBE, HGBE efter behandling

19. Non-dysplastisk BE intestinal type (ND BE) bør have foretaget kontrol gastroskopi hvert 3 og 5 år ved hhv. langt og kort segment, dvs. over eller under 3 cm (B)
20. Low Grade dysplastisk BE (LGD BE) bør have foretages endoskopisk behandling og kontrol gastroskopi med biopsier hver 6 måned i det første år. Når kun ND BE eller normal mukosa er tilstede kontrolleres efter yderligere 6 måneder, hvorefter patienten overgår til ND BE regime (B)
21. High Grade dysplastisk BE (HGD BE) skal have foretages endoskopisk behandling og kontrol gastroskopi efter 3 måneder. Når kun ND BE eller normal mukosa er tilstede kontrolleres hver sjette måned med biopsier indtil to år uden dysplasi, hvorefter patienten overgår til ND BE regime (B)

Flowchart for diagnostik og behandling af Barrett's esophagus



2. Introduktion

Gastroesophageal reflux sygdom (GERD) er et voksende problem i den vestlige verden (1). Diagnosen GERD er associeret med risiko for Barretts esophagus (BE) i op til 15% (2). Endvidere er BE associeret med adskillige riskofaktorer, herunder rygning, fedme, mandligt køn, alder og familie anamnese med BE eller cardia cancer (3). Forekomsten af adenokarcinom i gastroesophageale overgangszone (GEJ) er klart associeret med forekomsten af BE, med en årlig risiko på 0,33% ved BE uden dysplasi, 0,54% ved BE med Low Grade dysplasi (LGD BE) og 7% ved BE med High Grade (HGD BE) dysplasi(4).

Formål

Det overordnede formål med retningslinjen er at understøtte en evidensbaseret kræftindsats af høj og ensartet kvalitet på tværs af Danmark.

Med baggrund i et arbejde i 2009 i Dansk Gastroenterologisk Selskab / Dansk Kirurgisk Selskabs guideline udvalg og et af DECV-gruppen nedsat udvalg blev der udfærdiget et sæt retningslinjer for BE med opdatering af disse i 2017, 2019 og senest i juni 2020.

Definition

Esophagus med dele af det normale pladeepitel erstattet af cylinderepitel. Forandringen er synlig makroskopisk (endoskopisk) og strækker sig mere end 1 cm fra den GEJ vurderet ved overkanten af de gastriske folder ved desuffleret ventrikel. BE består principielt af 3 histologiske forandringer; en gastrisk fundus type (oxyntocardiac), en cardia type (transitionel) og en intestinal type (5), hvoraf den intestinale type er den mest ustabile med størst risiko for progression til cancer(6). BE forandringen skal bekræftes histologisk, med biopsi fra den tubulære del af esophagus, hvor der skal forefindes cylinderepitel og bægerceller ved dianostik af den intestinale type. 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 (7, 8).

Epidemiologi

Hyppigheden varierer med op til 2 %'s forekomst hos endoskoperede ikke symptomatiske patienter og op til 15% af patienter med GERD (4).

Ætiologi

BE er overvejende konsekvensen af langvarig og svær GERD, men flere studier peger også på associationen med alder, køn, rygning og fedme. Sammenlignet med patienter som har haft GERD symptomer under 1 år er odds-ratioen (OR) for BE således 3,0 og 6,4 (95% CI 2,4-17,1) når GERD har været tilstede i hhv. 5 og 10 år (4). Ved stigende alder ses øget forekomst af BE med 2% i 30 års alderen (9)stigende til 9% i 60 års alderen (10), ligesom OR er 15,1 ved GERD symptom debut før 30 års alderen. For mandligt køn er der ligeledes fundet en øget OR på 2,0 (95% CI 1,8-2,2) (11) ligesom rygning har været fundet associeret med BE hos patienter uden GERD symptomer (OR 1,4, 95%CI 1,2-1,7) (12). Visse former for fedme (æbleformen) er vist associeret med udviklingen af BE (OR 2,0, 95%CI 1,5-2,6) (13).

Familier anamnese er også stærkt associeret med udviklingen af BE, da et kohorte studie fandt en øget forekomst af BE hos 1. og 2. grads slægtninge til patienter med BE sammenlignet med personer uden familier anamnese af BE (24% vs. 5%, $P < 0,005$) og en øget OR på 12 (95% CI, 3,3-44,8) da der var taget højde for alder, køn og vægt (14).

Karcinogenicitet

Risikoen for udvikling af adenokarcinom har i litteraturen været angivet varierende, men i en meta-analyse fra 2012 med 57 studier blev der estimeret en årlig incidens på 0,33 % (95% CI 0,28-038) for patienter med non-dysplastisk BE (15). For LGD BE har en meta-analyse vist en årlig risiko på 0,5% for at udvikle cardia cancer (16). Dog viste et nyere skelsættende studie, som randomiserede til radiofrekvensablation vs. kontrol, en betydelig øget risiko for udvikling af LGD BE til cardia cancer på 9% mens 18% udviklede HGD BE (17).

Risikoen for udvikling af cardia cancer er formentlig større ved HGD BE. I en meta-analyse med 4 studier af i alt 236 patienter(18) var risikoen for udvikling af cardia cancer fra HGD BE 7% (95% CI 5-8), men andre større randomiserede studier har vist betydelig højere risiko på 19-28% (19, 20).

Risikofaktorer

Multivarians analyser har identificeret væsentlige risikofaktorer til udviklingen af adenokarcinom i BE som ovenfor anført.

Patientgruppe

Patienter som diagnosticeres med BE ved gastroskopi iht ovenstående definition, dvs. med endoskopisk og histologisk verifikation. Patienter uden cylinderepitel mere end 1cm fra GEJ omfatter ikke patient gruppen da de ikke definatorisk har BE. Alle patienter med BE kan principielt behandles ambulant medmindre at der foretages større endoskopiske resektioner. Komorbiditeten kan have indflydelse på BE diagnostik og behandling iht.de risikofaktorer der er ovenfor beskrevet.

Målgruppe for brug af retningslinjen

Denne retningslinje skal primært understøtte det kliniske arbejde og udviklingen af den kliniske kvalitet, hvorfor den primære målgruppe er klinisk arbejdende sundhedsprofessionelle i det danske sundhedsvæsen der kommer i kontakt med BE patienter eller patienter i risiko for udvikling af BE.

3. Grundlag

Endoskopi og Biopsi

1. Man bør gastrokopere patienter med flere risikofaktorer Barretts esophagus (BE) (D)
2. Kvadrant randbiopsier skal tages iht. Seattle protokollen, som er kvadrantbiopsier hver 1-2 cm med et minimum af 4 kvadrant biopsier ved helt korte segmenter (1-2cm) hvor 8 biopsier ikke kan opnås. Desuden 1 biopsi hver 1-2 cm per BE tunge > 1cm samt fra alle nodulære læsioner (C)
3. Biopsier skal tages >1 cm oralt for GEJ (D)
4. Ved fund af forandringer forenelige med BE skal endoskopi fundene beskrives iht. Prag klassifikationen (D)
5. Svær esophagitis pga. kronisk reflux symptomer kan skjule de histologiske forandringer og man bør gentage endoskopi efter 4 ugers behandling med dobbeltdosis PPI mhp. re-biotering (B)
6. Alle med diagnosen BE intestinal type (med bægerceller) uden dysplasi efter indeks gastroskopi, skal have foretaget re-gastroskopi indenfor 6 måneder efter dobbelt dosis PPI. Såfremt at denne forsat er med BE intestinal type uden dysplasi skal patienten have foretaget re-gastroskopi efter hhv. 3 og 5 år ved langt og kort segment (over eller under 3 cm) (B)
7. Alle med diagnosen BE intestinal type UDEN bægerceller og uden dysplasi efter indeks gastroskopi, skal have foretaget re-gastroskopi indenfor 6 måneder efter dobbelt dosis PPI for at tage højde for sampling error. Såfremt der forsat IKKE er bægerceller tilstede kan patienten afsluttes (C)
8. Alle med diagnosen BE men "uvist om dysplasi" efter indeks gastroskopi skal have foretaget re-gastroskopi indenfor 6 måneder efter dobbelt dosis PPI (D)
9. Alle med diagnosen BE med Low Grade dysplasi (LGD BE) efter indeks gastroskopi skal have foretaget re-gastroskopi indenfor 6 måneder efter dobbelt dosis PPI (D)

10. **Der skal altid ved fund af dysplastisk BE eller "uvist om dysplasi" foretages vurdering ved flere patologer med øvre gastrointestinal ekspertise og gerne på gentagne biopsier (B)**
11. **Ved fund af eleverede områder med High Grade dysplasi BE (HGD BE) bør der foretages endoskopiske resektion af områderne for at sikre diagnostikken og behandle lokaliseret sygdom (B)**
12. **Rutinemæssig brug af kromo-endoskopi med eddikesyre opløsning kan bruges til diagnose eller vejledning for biopsitagning ved kontrol gastroskopier for BE (B)**

Litteratur og evidensgennemgang

Anbefalingerne er baseret på den danske Nationale kliniske retningslinie vedrørende Karcinom i ventrikel, gastroesophageale overgang og esophagus samt Barrett's esophagus, udarbejdet af en arbejdsgruppe fra flere selskaber i maj 2017 og i 2020. Denne retningslinie er opdateret ud fra andre nationale retningslinier, de britiske, amerikanske og europæiske retningslinier. Endvidere er der via litteratursøgning siden sidste revision af retningslinjerne i 2020 refereret til væsentlige publikationer med den bedste evidensgrad inden for emnet.

Ad anbefaling 1: Der er ikke påvist nogen sikker indflydelse på canceroverlevelsen af screenings endoskopi hos patienter med GERD (21). På trods af dette anbefales det i adskillige internationale guidelines at gastroskoperer patienter med flere risikofaktorer, herunder rygning, fedme, mandligt køn, alder og familie anamnese med BE eller cardia cancer (4, 7, 22).

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

Ad anbefaling 2-3: Kvadrant randbiopsier skal tages iht. Seattle protokollen, som er kvadrantbiopsier hver 1-2 cm med et minimum af 4 kvadrant biopsier ved helt korte segmenter (1-2cm) hvor 8 biopsier ikke kan opnås. Desuden 1 biopsi hver 1-2 cm per BE tunge > 1cm samt fra alle nodulære læsioner (4). Biopsier skal tages >1 cm oralt for GEJ (4, 7). Bioptering kan hjælpes af forbedrede endoskopiske metoder.

Ad anbefaling 4: 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) (7).

Ad anbefaling 5: Gastroskopi med visuel og histologisk bekræftelse. Se ovenstående definition af BE. Inflammation som det ses ved kronisk reflux symptomer kan medvirke til at skjule de histologiske forandringer hos op til 12 % af patienterne med korte BE segmenter og man bør derfor ved fund af svær esophagitis gentage endoskopien efter 4 ugers behandling med dobbeltdosis PPI for at få nye biopsier (23) [2b].

Ad anbefaling 6: Alle med diagnosen BE intestinal type (med bægerceller) skal have foretaget re-gastroskopi indenfor 6 måneder efter dobbelt dosis PPI. Såfremt at denne forsat er med BE intestinal type uden dysplasi, bør patienten re-gastroskoperes efter hhv. 3 og 5 år ved langt og kort segment, dvs. over eller under 3 cm (24)[3b].

Ad anbefaling 7: Alle med diagnosen BE intestinal type UDEN bægerceller og uden dysplasi efter indeks gastroskopi, skal have foretaget re-gastroskopi indenfor 6 måneder efter dobbelt dosis PPI for at tage højde for sampling error. Såfremt der forsat IKKE er bægerceller tilstede kan patienten afsluttes (4, 24).

Ad anbefaling 8: Alle med diagnosen BE men "uvist om dysplasi" efter indeks gastroskopi skal have foretaget re-gastroskopi indenfor 6 måneder efter dobbelt dosis PPI (24, 25).

Ad anbefaling 9: Alle med diagnosen BE med dysplasi efter indeks gastroskopi, såfremt at denne er foretaget iht. nedenstående anbefalinger, skal re-gastroskoperes indenfor 6 måneder efter dobbelt dosis PPI (4, 24, 25).

Ad anbefaling 10: Ved flere samtidige vurderinger af histologien stiger sikkerheden markant for gradsvurderingen af dysplasi, og der skal altid ved fund af dysplastisk BE eller "uvist om dysplasi" foretages vurdering ved flere patologer med øvre gastrointestinal ekspertise og gerne på gentagne biopsier (26) [2b].

Ad anbefaling 11: Ved fund af eleverede områder med HGD BE bør der foretages endoskopiske mucosa resektion (EMR eller ESD) af suspekte områder for at sikre diagnostikken, behandle lokaliseret sygdom og sikre bedst muligt mod at adenokarcinomer overses (27) [2a].

Ad anbefaling 12: Der findes efterhånden evidens for rutinemæssig brug af kromo-endoskopi med eddikesyre opløsning til diagnose eller vejledning for biopsitagning ved kontrol gastroskopier for BE (28-30) [2b]. De forbedrede endoskopiske billedannelser og billedbehandling (High Definition Endoscopy, Zoom-teknik og NBI) vil endvidere sandsynligvis give bedre muligheder for identifikation af dysplasi og kan muligvis med fordel anvendes til målrettet bioptering ved kontrol af BE.

Patientværdier og – præferencer

Patienterne bør efter diagnostik af BE tidligt informeres om diagnosen og tilbydes en samtale om sygdommen og behandlingsmodaliteter versus endoskopisk kontrol. Det skal diskuteres med patienten om hvorvidt kontrol er indiceret og ønsket på baggrund af risikoen for udvikling af malignitet samt risici for behandlingssvigt og komplikationer ved behandling (øget sygeliggørelse) (25).

Rationale

Ovenstående anbefalinger tager afsæt i den eksisterende litteratur som anført. I anbefalingerne 5-9 er der tale om stærke anbefalinger trods lavt evidens niveau.

Rationalet for at re-gastroskopere patienter med dysplastisk BE tager udgangspunkt i danske logistiske forhold som besværliggør en ekspert vurdering af alle BE biopsier. Anbefalingen skal derfor ses som nødvendighed for at sikre at dysplasi bliver diagnosticeret og behandlet korrekt.

Biopsierne anbefales taget > 1 cm oralt for GEJ i anbefaling 5, da der er tale om en international konsensus som kun har fundet høj interobservatør overensstemmelse ved bioptering > 1 cm oralt for GEJ. Der foreligger ikke høj evidens på området, men anbefalingen betragtes som stærk, internationalt.

Behandling af Non-dysplastisk BE, Low-grade dysplastisk BE eller High-grade dysplastisk BE

13. Non-dysplastisk BE bør tilbydes effektiv antireflux behandling og der kan overvejes acetylsalicylsyre 150 mg dagligt (A)
14. Al dysplastisk BE behandling bør forgå i kontrolleret regi på højt specialiseret afdeling (D)
15. Ved Low Grade BE (LGD BE) bør der behandles med RFA eller EMR (A)

Ved High grade dysplastisk BE:

16. Bør Endoskopisk submukøs dissektion (ESD) foretages ved læsioner > 10 mm, dårligt løft eller risiko submukøs invasion (A)
17. Kan Endoskopisk Mucosa Resektion (EMR) foretages ved læsion <10 mm (A)
18. Ved multifokal High Grade dysplastisk BE (HGD BE) og god almentilstand kan GEJ-resektion tilbydes (A)

Litteratur og evidensgennemgang

Anbefalingerne er baseret på den danske Nationale kliniske retningslinje vedrørende Karcinom i ventrikel, gastroesofageale overgang og esophagus samt Barrett's esophagus, udarbejdet af en arbejdsgruppe fra flere selskaber i maj 2017 og i 2020. Denne retningslinje er opdateret ud fra andre nationale retningslinier, de britiske, amerikanske og europæiske retningslinier. Endvidere er der via litteratursøgning siden sidste revision af retningslinjerne i 2020 refereret til væsentlige publikationer med den bedste evidensgrad inden for emnet.

Behandling af ND BE, LGD BE, HGD BE

Ad anbefaling 13: To daglige doser af PPI (sammenlagt svarende til én dagsbehandlingsdosis). Alle med diagnosen BE uden dysplasi efter indeks gastroskopi, såfremt at denne er foretaget iht. nedenstående anbefalinger, bør have foretaget re-gastroskoperes efter 3 år (25) [3b]. Endvidere er det vist i et nyligt studie, at kombinationsbehandlingen af PPI og acetylsalicylsyre 300 mg dagligt, reducerer risikoen for udviklingen af HGD BE og cardia cancer, både sammenlignet med lav-dosis og højdosis PPI regimer alene (31) [1b]. Desuden har en nylig metaanalyse af > 82.000 patienter i 17 kohorte studier vist en reduceret cancer-specifik mortalitet for daglig brug af lavdosis acetylsalicylsyre (32) [1a]. I metaanalysen viste en sub gruppe analyse også en reduceret post-diagnose esophagus cancer-specifik mortalitet associeret med brug af lavdosis acetylsalicylsyre med en OR på 0,88 (95% CI = 0,79–0,98). Da begge studier har vist gavnlig effekt på risiko for udvikling eller cancer-specifik mortalitet, anbefales det at tilbyde daglig behandling med acetylsalicylsyre. Acetylsalicylsyre bør doseres så lavt som muligt pga. bivirkningsprofilen, men da der forsat er sparsomme data på effekt og bivirkninger, kan det overvejes at give acetylsalicylsyre 150 mg x1 med PPI dagligt.

Ad anbefaling 14: Behandling skal, ligesom ECV-cancer, foregå i højtspecialiseret ECV afdelinger iht Sundhedsstyrelsens specialeplan(33), da der er tale om forstadie til cardia cancer. Desuden er anbefalingen ud fra en betragtning af de alvorlige implikationer af behandlingssvigt og potentielt alvorlige komplikationer ved behandlingen.

LGD BE

Ad anbefaling 15: I et skelsættende studie fra 2014 fandtes overbevisende effekt af RFA + PPI sammenlignet med gastrokopisk kontrol + PPI , hvor 26,5% af de ikke-behandlede patienter udviklede HGD BE eller cardia cancer i observationsperioden sammenlignet med 1,5% i behandlingsgruppen (17) [1b]. RFA eller EMR behandling forudsætter mdrs effektiv anti-reflux dobbeltdosis PPI behandling (17).

HGD BE

Ad anbefaling 16-18: Som nævnt i introduktionen, er risikoen for udviklingen af cardia cancer betydelig, når først diagnosen er histologisk verificeret. Desuden har studier vist, at EMR af områder med HGD BE kan medføre en opgradering af diagnosen til cardia cancer i 25-40% (34-36). I et andet mindre studie med patienter esophagus receseret for HGD BE, viste histologien efterfølgende cardia cancer hos 7/9 (78%) ved patienter med synlige læsioner imod 7/22 (32%) uden synlige læsioner (37). Rationalet med endoskopisk resektion med efterfølgende RFA, beror derfor på en kombination af resektion som makrobiopsi samt en efterfølgende ablation af BE. Selvom de fleste studier peger på en bedre R0 resektionsrate ved ESD, har et nyligt randomiseret studie konkluderet at den kliniske forskel på EMR og ESD er negligerbar, på trods af at ESD opnåede signifikant højere R0 resektions- og en-bloc rate samt flere kurative resektioner (38) [1b]. Dette skyldes at alle BE patienter med dysplasi skal behandles med RFA efter endoskopisk resektion, hvorfor risikoen for recidiv af overset cardia cancer er meget lille. I studiet var det dog kun patienter med eleverede læsioner, mono-fokale læsioner <3 cm der var inkluderet, men da større randomiserede studier ikke foreligger må det betragtes som bedste evidens på området. Anbefalingen lægger sig også op ad den Europæiske retningslinje på området (24) . Vi har dog i Danmark valgt i DEGC bestyrelsen at alle HGD BE læsioner over 10mm skal reseceres med ESD og centraliseres på 2 ECV centre; Aarhus Universitetshospital og Rigshospitalet. Dette er besluttet ud fra betragtningen at diagnostikken og afgrænsningen af HGD BE elementet kan være meget udfordrende og ofte indeholde adenokarcinom samt et ønske om et styrkelse af den nationale ESD kompetence.

Patientværdier og – præferencer

Patienterne bør tidligt informeres om prognosen og risikoen for udvikling af malignitet samt risici for behandlingssvigt og komplikationer ved behandling (øget sygeliggørelse) (25).

Rationale

Ovenstående anbefalinger tager afsæt i den eksisterende litteratur som anført. I anbefaling 14 er der tale om stærk anbefalinger trods lavt evidens niveau. Behandling skal, ligesom ECV-cancer, foregå i højtspecialiseret ECV afdelinger iht Sundhedsstyrelsens specialeplan(33), da der er tale om forstadie til cardia cancer. Desuden er anbefalingen ud fra en betragtning af de alvorlige implikationer af behandlingssvigt og potentielt alvorlige komplikationer ved behandlingen.

Med hensyn til anbefalingerne 15-18, er på nuværende tidspunkt andre lovende modaliteter til ablation af BE under afprøvning (cryo ablation, hybrid agron plasma koagulation, laser ablation, mm), men RFA anbefales da det aktuelt er den behandling der er baseret på højeste evidensniveau.

Anbefaling 16-18 er et skridt imod en mindre invasiv behandlingsmodalitet i forhold til i de tidligere nationale retningslinjer. Grunden til dette er en stadig stigende mængde evidens for at endoskopisk resektion sammen med RFA har vist gode langtidsresultater ved HGD BE samt det faktum at esophagus resektion er et stort kirurgisk indgreb med risiko for svære postoperative komplikationer og sequelae i forhold til endoskopisk behandling. Det skal dog understreges at nødvendig ekspertise og erfaring skal være til stede for at man bør tilbyde ESD, da indgrebet også medfører en øget risiko for komplikationer sammenlignet med EMR.

Kontrolprogrammer for ND BE og for LGBE, HGBE efter behandling

19. **Non-dysplastisk BE intestinal type (ND BE) bør have foretaget kontrol gastroskopi hhv. hvert 3 og 5 år ved langt og kort segment, dvs. over eller under 3 cm (B)**
20. **Low Grade dysplastisk BE (LGD BE) bør have foretages endoskopisk behandling og kontrol gastroskopi med biopsier hver 6 måned i det første år. Når kun ND BE eller normal mukosa er tilstede kontrolleres efter yderligere 6 måneder, hvorefter patienten overgår til ND BE regime (B)**
21. **High Grade dysplastisk BE (HGD BE) skal have foretages endoskopisk behandling og kontrol gastroskopi efter 3 måneder. Når kun ND BE eller normal mukosa er tilstede kontrolleres hver sjette måned med biopsier indtil to år uden dysplasi, hvorefter patienten overgår til ND BE regime (B)**

Litteratur og evidensgennemgang

Anbefalingerne er baseret på den danske Nationale kliniske retningslinie vedrørende Karcinom i ventrikel, gastroesophageale overgang og esophagus samt Barrett's esophagus, udarbejdet af en arbejdsgruppe fra flere selskaber i maj 2017 og i 2020. Denne retningslinie er opdateret ud fra andre nationale retningslinier, de britiske, amerikanske og europæiske retningslinier. Endvidere er der via litteratursøgning siden sidste revision af retningslinjerne i 2020 refereret til væsentlige publikationer med den bedste evidensgrad inden for emnet.

Kontrolprogrammer for ND BE og for LGBE, HGBE efter behandling

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

- Se ovenfor
- Længden af Barrett's esophagus segmentet

Non-dysplastisk BE

Ad anbefaling 19: Da det er vist at patienter fundet i et kontrolprogram har tidligere stadier af adenokarcinom og også en bedre overlevelse anbefales kontrol som følger anbefalingen [3a].

LGD BE

Ad anbefaling 20: Ved LGD BE og HGD BE vurderet af flere ekspert patologer, bør patienten have foretaget endoskopisk behandling. Efterfølgende skal patienten kontrolleres:

Der skal foretages gastroskopi:

- Efter 6 og 12 måneder
- Herefter hvert år med biopsier
- Såfremt der reverteres til ND BE kontrolleres efter 6 måneder, hvorefter patienten overgår til ND BE regime (24, 39, 40)[2b].

HGD BE

Ad anbefaling 21: Ved HGD BE vurderet af flere ekspert patologer, skal patienten have foretaget endoskopisk behandling pga. den høje risiko for udvikling af cardia cancer eller eksisterende udiagnosticeret overfladisk cardia cancer. Efterfølgende skal patienten kontrolleres:

Der skal foretages gastroskopi:

- Efter tre måneder
- Herefter hver sjette måned med biopsier indtil to år uden dysplasi, hvorefter patienten overgår til ND BE regime(24, 39, 40) [2b].

Patientværdier og – præferencer

Patienterne bør tidligt informeres om prognosen og risikoen for udvikling af malignitet samt risici for behandlingssvigt og komplikationer ved kontrol (øget sygeliggørelse)(25) .

Rationale

Ovenstående anbefalinger tager afsæt i den eksisterende litteratur siden sidste revision af retningslinjerne i 2020. I anbefalingerne 19 og 20 er der tale om moderate anbefalinger, da evidensen er noget usikker om risikoen for videreudvikling af ND BE og LGD BE til cardia cancer. I anbefaling 21 er der dog tale om stærk anbefaling trods mellemhøjt evidens niveau, pga. prognosen af diagnosen cardia cancer og den øgede risiko for udvikling af HGD BE til cancer.

4. Referencer

1. El-Serag HB, Sweet S, Winchester CC, Dent J. Update on the epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review. *Gut*. 2014;63(6):871-80.
2. Johansson J, Hakansson HO, Mellblom L, Kempas A, Johansson KE, Granath F, et al. Prevalence of precancerous and other metaplasia in the distal oesophagus and gastro-oesophageal junction. *Scand J Gastroenterol*. 2005;40(8):893-902.
3. Singh T, Sanghi V, Thota PN. Current management of Barrett esophagus and esophageal adenocarcinoma. *Cleve Clin J Med*. 2019;86(11):724-32.
4. Shaheen NJ, Falk GW, Iyer PG, Gerson LB, American College of G. ACG Clinical Guideline: Diagnosis and Management of Barrett's Esophagus. *Am J Gastroenterol*. 2016;111(1):30-50; quiz 1.
5. Paull A, Trier JS, Dalton MD, Camp RC, Loeb P, Goyal RK. The histologic spectrum of Barrett's esophagus. *N Engl J Med*. 1976;295(9):476-80.
6. Bhat S, Coleman HG, Yousef F, Johnston BT, McManus DT, Gavin AT, et al. Risk of malignant progression in Barrett's esophagus patients: results from a large population-based study. *J Natl Cancer Inst*. 2011;103(13):1049-57.
7. Sharma P, Dent J, Armstrong D, Bergman JJ, Gossner L, Hoshihara Y, et al. The development and validation of an endoscopic grading system for Barrett's esophagus: the Prague C & M criteria. *Gastroenterology*. 2006;131(5):1392-9.
8. Jung KW, Talley NJ, Romero Y, Katzka DA, Schleck CD, Zinsmeister AR, et al. Epidemiology and natural history of intestinal metaplasia of the gastroesophageal junction and Barrett's esophagus: a population-based study. *Am J Gastroenterol*. 2011;106(8):1447-55; quiz 56.
9. Thrift AP, Kramer JR, Qureshi Z, Richardson PA, El-Serag HB. Age at onset of GERD symptoms predicts risk of Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol*. 2013;108(6):915-22.
10. Rubenstein JH, Mattek N, Eisen G. Age- and sex-specific yield of Barrett's esophagus by endoscopy indication. *Gastrointest Endosc*. 2010;71(1):21-7.
11. Cook MB, Wild CP, Forman D. A systematic review and meta-analysis of the sex ratio for Barrett's esophagus, erosive reflux disease, and nonerosive reflux disease. *Am J Epidemiol*. 2005;162(11):1050-61.
12. Andrici J, Cox MR, Eslick GD. Cigarette smoking and the risk of Barrett's esophagus: a systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2013;28(8):1258-73.
13. Singh S, Sharma AN, Murad MH, Buttar NS, El-Serag HB, Katzka DA, et al. Central adiposity is associated with increased risk of esophageal inflammation, metaplasia, and adenocarcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013;11(11):1399-412 e7.
14. Chak A, Lee T, Kinnard MF, Brock W, Faulx A, Willis J, et al. Familial aggregation of Barrett's oesophagus, oesophageal adenocarcinoma, and oesophagogastric junctional adenocarcinoma in Caucasian adults. *Gut*. 2002;51(3):323-8.
15. Desai TK, Krishnan K, Samala N, Singh J, Cluley J, Perla S, et al. The incidence of oesophageal adenocarcinoma in non-dysplastic Barrett's oesophagus: a meta-analysis. *Gut*. 2012;61(7):970-6.
16. Singh S, Manickam P, Amin AV, Samala N, Schouten LJ, Iyer PG, et al. Incidence of esophageal adenocarcinoma in Barrett's esophagus with low-grade dysplasia: a systematic review and meta-analysis. *Gastrointest Endosc*. 2014;79(6):897-909 e4; quiz 83 e1, 83 e3.
17. Phoa KN, van Vilsteren FG, Weusten BL, Bisschops R, Schoon EJ, Ragunath K, et al. Radiofrequency ablation vs endoscopic surveillance for patients with Barrett esophagus and low-grade dysplasia: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2014;311(12):1209-17.

18. Rastogi A, Puli S, El-Serag HB, Bansal A, Wani S, Sharma P. Incidence of esophageal adenocarcinoma in patients with Barrett's esophagus and high-grade dysplasia: a meta-analysis. *Gastrointest Endosc.* 2008;67(3):394-8.
19. Shaheen NJ, Sharma P, Overholt BF, Wolfsen HC, Sampliner RE, Wang KK, et al. Radiofrequency ablation in Barrett's esophagus with dysplasia. *N Engl J Med.* 2009;360(22):2277-88.
20. Overholt BF, Lightdale CJ, Wang KK, Canto MI, Burdick S, Haggitt RC, et al. Photodynamic therapy with porfimer sodium for ablation of high-grade dysplasia in Barrett's esophagus: international, partially blinded, randomized phase III trial. *Gastrointest Endosc.* 2005;62(4):488-98.
21. Amadi C, Gatenby P. Barrett's oesophagus: Current controversies. *World J Gastroenterol.* 2017;23(28):5051-67.
22. Sharma P, Sidorenko EI. Are screening and surveillance for Barrett's oesophagus really worthwhile? *Gut.* 2005;54 Suppl 1:i27-32.
23. Hanna S, Rastogi A, Weston AP, Totta F, Schmitz R, Mathur S, et al. Detection of Barrett's esophagus after endoscopic healing of erosive esophagitis. *Am J Gastroenterol.* 2006;101(7):1416-20.
24. Pimentel-Nunes P, Libânio D, Bastiaansen BAJ, Bhandari P, Bisschops R, Bourke MJ, et al. Endoscopic submucosal dissection for superficial gastrointestinal lesions: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline - Update 2022. *Endoscopy.* 2022;54(6):591-622.
25. Fitzgerald RC, di Pietro M, Ragunath K, Ang Y, Kang JY, Watson P, et al. British Society of Gastroenterology guidelines on the diagnosis and management of Barrett's oesophagus. *Gut.* 2014;63(1):7-42.
26. Krishnamoorthi R, Mohan BP, Jayaraj M, Wang KK, Katzka DA, Ross A, et al. Risk of progression in Barrett's esophagus indefinite for dysplasia: a systematic review and meta-analysis. *Gastrointest Endosc.* 2020;91(1):3-10.e3.
27. Hu Y, Puri V, Shami VM, Stukenborg GJ, Kozower BD. Comparative Effectiveness of Esophagectomy Versus Endoscopic Treatment for Esophageal High-grade Dysplasia. *Ann Surg.* 2016;263(4):719-26.
28. Longcroft-Wheaton G, Duku M, Mead R, Poller D, Bhandari P. Acetic acid spray is an effective tool for the endoscopic detection of neoplasia in patients with Barrett's esophagus. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2010;8(10):843-7.
29. Hoffman A, Korczynski O, Tresch A, Hansen T, Rahman F, Goetz M, et al. Acetic acid compared with i-scan imaging for detecting Barrett's esophagus: a randomized, comparative trial. *Gastrointest Endosc.* 2014;79(1):46-54.
30. Tholloor S, Bhattacharyya R, Tsagkournis O, Longcroft-Wheaton G, Bhandari P. Acetic acid chromoendoscopy in Barrett's esophagus surveillance is superior to the standardized random biopsy protocol: results from a large cohort study (with video). *Gastrointest Endosc.* 2014;80(3):417-24.
31. Jankowski JAZ, de Caestecker J, Love SB, Reilly G, Watson P, Sanders S, et al. Esomeprazole and aspirin in Barrett's oesophagus (AspECT): a randomised factorial trial. *Lancet.* 2018;392(10145):400-8.
32. Wang X, Luo Y, Chen T, Zhang K. Low-dose Aspirin Use and Cancer-Specific Mortality: A Meta-Analysis of Cohort Studies. *J Public Health (Oxf).* 2019.
33. Sundhedsstyrelsen. Sundhedsstyrelsens specialevejledning for kirurgi.; 2019.
34. Pech O, May A, Manner H, Behrens A, Pohl J, Weferling M, et al. Long-term efficacy and safety of endoscopic resection for patients with mucosal adenocarcinoma of the esophagus. *Gastroenterology.* 2014;146(3):652-60 e1.
35. Pech O, Gossner L, Manner H, May A, Rabenstein T, Behrens A, et al. Prospective evaluation of the macroscopic types and location of early Barrett's neoplasia in 380 lesions. *Endoscopy.* 2007;39(7):588-93.
36. Peters FP, Brakenhoff KP, Curvers WL, Rosmolen WD, Fockens P, ten Kate FJ, et al. Histologic evaluation of resection specimens obtained at 293 endoscopic resections in Barrett's esophagus. *Gastrointest Endosc.* 2008;67(4):604-9.

37. Tharavej C, Hagen JA, Peters JH, Portale G, Lipham J, DeMeester SR, et al. Predictive factors of coexisting cancer in Barrett's high-grade dysplasia. *Surg Endosc.* 2006;20(3):439-43.
38. Terheggen G, Horn EM, Vieth M, Gabbert H, Enderle M, Neugebauer A, et al. A randomised trial of endoscopic submucosal dissection versus endoscopic mucosal resection for early Barrett's neoplasia. *Gut.* 2017;66(5):783-93.
39. Phoa KN, Pouw RE, van Vilsteren FGI, Sondermeijer CMT, Ten Kate FJW, Visser M, et al. Remission of Barrett's esophagus with early neoplasia 5 years after radiofrequency ablation with endoscopic resection: a Netherlands cohort study. *Gastroenterology.* 2013;145(1):96-104.
40. Haidry RJ, Dunn JM, Butt MA, Burnell MG, Gupta A, Green S, et al. Radiofrequency ablation and endoscopic mucosal resection for dysplastic barrett's esophagus and early esophageal adenocarcinoma: outcomes of the UK National Halo RFA Registry. *Gastroenterology.* 2013;145(1):87-95.

5. Metode

Litteratursøgning

Der er foretaget ad hoc søgning på pubmed med søgetermer: BE, ND BE, LGD BE, HGD BE, RFA, EMR og ESD og relevante originalstudier, systematiske reviews og expert opinions er gennemgået fortrinsvis fra 2020-2022, men også fra tidligere relevante artikler. Artikler er medinddraget i det omfang at det er fundet relevant af forfatterne.

Litteraturgennemgang

Ovenstående anbefalinger er opnået ved en gennemgang af den eksisterende litteratur ved forfatterne samt ved at tage udgangspunkt i eksisterende internationale guidelines. I udarbejdelsen af retningslinjerne har vi valgt at lægge os tæt op ad guidelines fra American College of Gastroenterology (4) , British Society of Gastroenterology (25) og European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) (24).

Formulering af anbefalinger

Anbefalingerne er formuleret af forfatterne efter diskussion blandt retningslinjegruppen. Retningslinjegruppen har afholdt møder og mødtes på internat, og på efterfølgende mailkorrespondance er anbefalingerne som forfatterne har formuleret fremsat. Afvejning af positiv effekt og skadevirkning er balanceret uden fra vurdering af at der dermed opnås højst mulig positiv effekt.

Interessentinvolvering

I udarbejdelsen af retningslinjerne har patienter og/eller andre ikke-DMCG'ere ikke været involveret i udarbejdelsen denne gang. Det skønnes ikke usandsynligt at der ved revision af retningslinjerne næste gang kan indgå patient-repræsentation i BE retningslinjerne, da BE er et forstadium til esophagus- og cardia cancer. Dermed kan diagnostikken, behandlings- og kontrolstrategi have stor indflydelse på deres liv og sygdomsopfattelse og en involvering skønnes derfor relevant.

Høring og godkendelse

Ej anført.

Godkendelse

Faglig godkendelse:

Jakob Holm, overlæge, Afdeling for organkirurgi og transplantation, Rigshospitalet og Nicolaj Markus Stilling, Overlæge, Kirurgisk afdeling, Odense Universitetshospital har kommenteret/eksternt reviewet retningslinjen ved gennemlæsning og returnering af kommentarer. Kommentarer er vurderet ved forfatterne efterfølgende. Retningslinjen er godkendt ved retningslinje internat for DEGCs bestyrelse i december 2022 efter fremlæggelse af ændringer ift. den tidligere retningslinje.

Administrativ godkendelse: 14. juni 2023

Anbefalinger, der udløser betydelig merudgift

Ingen anbefalinger i retningslinjen vurderes at udløse betydelige merudgifter.

Behov for yderligere forskning

Ej anført.

Forfattere og habilitet

- Michael Patrick Achiam, Kirurgisk Gastroenterologi, Overlæge, forskningslektor, dr.med., PhD, Afdeling for Organkirurgi og Transplantation, Rigshospitalet
Ingen interessekonflikter
- Rajendra Singh Garbyal, Patologi, Overlæge, Afdeling for Patologi, Rigshospitalet.
Ingen interessekonflikter
- Anne-Marie Kanstrup Fiehn, Overlæge, Klinisk lektor, Patologiafdelingen, Roskilde og Center for Surgical Science, Kirurgisk afdeling, Køge, Sjællands Universitetshospital
Ingen interessekonflikter
- Christian Mortensen, Medicinsk Gastroenterologi, Overlæge, PhD, Gastroenheden, Medicinsk sektion, Hvidovre Hospital
Ingen interessekonflikter
- Anne-Marie Skau, Patologiafdelingen, Overlæge, Hvidovre Hospital
Ingen interessekonflikter
- Daniel Kjær, Overlæge, ph.d., Klinisk lektor, Mave- og tarmkirurgisk afdeling, Aarhus Universitetshospital
Ingen interessekonflikter
- Morten Thorsteinsson, Kirurgisk Gastroenterologi, Overlæge, PhD, Afdeling for Organkirurgi og Transplantation, Rigshospitalet
Ingen interessekonflikter

Jf. [Habilitetspolitikken](#) henvises til deklARATION via Lægemiddelstyrelsens hjemmeside for detaljerede samarbejdsrelationer: <https://laegemiddelstyrelsen.dk/da/godkendelse/sundhedspersoners-tilknytning-til-virksomheder/lister-over-tilknytning-til-virksomheder/apotekere,-laeger,-sygeplejersker-og-tandlaeger>

Plan for opdatering

Ej anført.

Version af retningslinjeskabelon

Retningslinjen er udarbejdet i version 9.3 af skabelonen.

6. Monitorering

Standarder og indikatorer

For øjeblikket har vi ingen databasemonitorering af BE patienter, men der arbejdes på at dette skrives ind i den nationale database. Indtil dette er sket, kan en monitoreringsplan med standarder og indikatorer ikke udarbejdes.

7. Bilag

Denne retningslinje har ingen bilag.

8. Om denne kliniske retningslinje

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

www.dmcg.dk/kliniske-retningslinjer

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

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

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

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

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

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

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

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