



# Esophagus- og ventrikelcancer

– Patologi, diagnostiske metoder og stadieinddeling

## Version 2.0

### **GODKENDT**

#### **Faglig godkendelse**

31. januar 2023 (DEGC)

#### **Administrativ godkendelse**

27. februar 2023 (Sekretariatet for Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet)

### **REVISION**

Planlagt: 31. januar 2026

### **INDEKSERING**

Diagnostik, patologi, endoskopi

# Indholdsfortegnelse

Nyt siden sidst (ændringslog).....	2
1. Anbefalinger (Quick guide).....	3
Patologi .....	3
Endoskopi og biopsi .....	4
PET/CT.....	4
Computer tomografi skanning (CT) .....	4
MR-skanning .....	5
EUS/EUS-FNA .....	5
Laparoskopi.....	5
2. Introduktion .....	6
3. Grundlag .....	7
Patologi .....	7
Endoskopi og biopsi .....	22
PET/CT-skanning .....	23
Computer tomografi skanning (CT) .....	25
MR-skanning .....	26
EUS/EUS-FNA .....	27
Laparoskopi.....	28
4. Referencer .....	30
5. Metode .....	34
6. Monitorering .....	36
7. Bilag .....	37
8. Om denne kliniske retningslinje.....	42

## Nyt siden sidst (ændringslog)

### Nyt siden version 1.0

Retningslinjeafsnit	<b>Beskrivelse af ændring</b> <i>Beskriv kort de udførte ændringer ud for det relevante afsnit, så det er tydeligt, hvilke ændringer der er foretaget og hvorfor)</i>
Anbefalinger	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Inklusion af PD-L1 (<b>anb. Nr. 6</b>) status for eventuel immunterapi.</li> <li>2. Inklusion af <b>anb. Nr. 8a</b> for arvelig ventrikelcancer udredning.</li> <li>3. <b>Anb.3</b> MMR-status: Ny sproglig formulering uden ændringer i indholdet.</li> <li>4. PET/CT: <b>Anb. Nr. 12-14</b> ny formulering</li> <li>5. EUS/EUS-FNA: <b>Anb. Nr.19</b> for den præterapeutiske stadietvurdering</li> <li>6. Laparoskopi: <b>Anb. 21</b> ny formulering</li> </ol>
Litteratur- og evidensgennemgang	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Generelt er hele afsnittet blevet omstruktureret for et overskueligt og bedre overblik uden at ændre på det faglige indhold</li> <li>2. Inklusion af <b>Ad anbefaling 6</b> om PD-L1</li> <li>3. Omformulering i afsnit <b>Resektionsrande / flader</b></li> <li>4. Inklusion af afsnit <b>Tumors regressionsgrader</b></li> <li>5. Inklusion af afsnit Endoskopiske sub-mukosal dissektion (<b>ESD</b>) / Endoskopiske mukosal resektion (<b>EMR</b>) præparater</li> <li>6. <b>Ad anbefaling 8</b>: Helt nyt afsnit af arvelig gastrisk cancer (HDGC), inkl. diagnostik, behandling og andre genetiske cancersyndromer og deres udredning er inkluderet</li> <li>7. <b>Ad anbefaling 12-14</b>: PET/CT: Omformulering af afsnit</li> <li>8. <b>Ad anbefaling 15-16</b>:CT; Omformulering af afsnit</li> <li>9. <b>Ad anbefaling 19</b>: EUS / FNA: Omformulering af afsnit</li> </ol> <b>Ad anbefaling 20-21: Laparoskopi; Omformulering af afsnit</b>
Referencer	Hele referencen omstruktureres.
Litteratursøgning	Alle afsnit: Jan 2020 til dec. 2022, untagen afsnittet arvelig ventrikel cancer, og TRG: 2010 til dec. 2022
Høring og godkendelse	31. jan 2023
Forfattere	Inklusion af:  Rajendra Singh Garbyal, Katrine Stribolt, Tina Di Caterino, og Anne-Marie Jelsig
Monitorering	Omformulering
Bilag	Bilag 1 - 4

# 1. Anbefalinger (Quick guide)

## Patologi

### Esophagus - og ventrikelkarcinomer:

1. Det anbefales at klassificere tumorer i øvre GI ifølge "WHO Digestive System Tumours-2019" mhp. at kunne sammenligne behandlinger for de forskellige tumorer både nationalt og internationalt (D)
2. Det anbefales at anvende UICC's "TNM-classification of malignant tumours" (nyeste udgave: 8 udgave) mhp. behandlingsstrategi og virkning (D)
3. Alle karcinomer skal undersøges immunhistokemisk for mismatch repair proteiner (MMR) som er et indirekte udtryk for mikrosatellitstatus dvs. MSI eller MSS (A)
4. Ved tabt ekspression af MLH1/PMS2 og MLH1 skal MLH1- metyleringsanalyse og evt. BRAF -genmutationsanalys udføres (A)
5. Alle adenokarcinomer skal undersøges immunhistokemisk for HER2. Ved score på 2+ foretages in situ hybridisering (A)
6. Alle adeno og planocellulært karcinomer skal undersøges immunhistokemisk for PD-L1 (A)
7. Ved fund af isolerede tumorceller i regionale lymfeknuder bør man skære dybere med 200 µ mellemrum x 3-5 med henblik på fund af reel metastase (B)
8. Arvelig ventrikelcancer:
  - a) Alle patienter < 40 år med ventrikelcancer skal henvises til klinisk genetisk udredning for mulige arvelig cancer (B)
  - b) Ved påvist CDH1 - mutation anbefales profylaktisk total gastrektomi, hvor man skal sikre sig at alt ventrikelvæv er fjernet evt. ved frys af esophageal og duodenale resektionsrande (A)
  - c) Farvning med PAS+Amylase er tilstrækkelig til nemt at visualisere tumorcellerne (B)
  - d) Snit fra ventriklen bør kortlægges og signetringscelle foci, som regel pT1a

foci, markeres (C)

- e) Hvis patienten ikke ønsker operation, bør vedkommende gastroskoperes årligt med mindst 30 biopsier (A)

## Endoskopi og biopsi

9. Endoskopi inkl. biopsi (minimum 5-8 biopsi stykker) skal foretages som førstevalgsundersøgelse ved diagnostik af øvre gastrointestinal cancer (B). For tumores i GEJ angives Siewert type (D)
10. Ved endoskopisk mistanke om karcinom, men negative biopsier, skal endoskopi og biopsi gentages (D)
11. Ved fortsat mistanke om malignitet trods negativ re-biopsi, bør der foretages videre udredning med EUS eller endoskopisk mukosa resektion (EMR) eller operation (D)

## PET/CT

12. PET-CT skal udføres til staging af cancer i esophagus og ventrikel (B)
13. PET-positive fund bør i tvivlstilfælde histologisk verificeres eller verificeres med anden billedmodalitet – herunder ultralyd med kontrast eller MR (D)
14. PET/CT skal udføres med diagnostisk CT med IV-kontrast af hals, thorax, abdomen og pelvis, såfremt der ikke foreligger nylig diagnostisk CT af ovenstående områder (B)

## Computer tomografi skanning (CT)

15. CT af thorax og abdomen kan benyttes til stadieinddeling hos patienter der ikke er potentielt kurable (B)
16. CT af thorax og abdomen skal benyttes til responsevaluering efter neoadjuverende onkologisk behandling (B)

## MR-skanning

17. MR skal foretages i udredning af potentielt kurable patienter med cervikal esophagus cancer. Undersøgelsen skal udføres med IV-kontrast i flere planer (B)
18. MR-skanning kan udføres som supplement til udredning af uklare fund ved CT- eller PET/CT-skanning (B)

## EUS/EUS-FNA

19. EUS kan anvendes i den præterapeutiske stadievurdering (B)

## Laparoskopi

20. Hos patienter med lavt siddende øsofagus (Siewert 3) - og ventrikelcancer bør der foretages laparoskopi (B)
21. Peritoneal washing bør foretages hos patienter med ventrikelcancer af hensyn til prognosen (B)

## 2. Introduktion

Esophagus- og gastroesophageal (GEJ) cancer har tidligere i Danmark været opfattet som to forskellige sygdomme. Internationalt opfattes de dog som én sygdom jvf. TNM-klassifikation (TNM Classification of malignant tumours 8th Edition), hvorfor sygdommene fremover omtales under ét – esophaguscancer. Der diagnosticeres årligt i Danmark ca. 900 patienter med esophaguscancer (1). Medianalderen er omkring 70 år, og mænd rammes oftere end kvinder af sygdommen (2).

Ventrikelcancer er på verdensplan en hyppig cancerform, men er i Danmark en relativ sjælden sygdom med ca. 250 ny diagnosticerede tilfælde årligt (1). Medianalderen er omkring 70 år, og mænd rammes oftere end kvinder af sygdommen (2).

Op mod to-tredjedele af patienterne kan ikke tilbydes behandling med helbredende sigte, da de på diagnosetidspunktet enten har dissemineret sygdom eller er i for dårlig almen tilstand til at kunne gennemgå behandling. Behandlingen foregår i tæt samarbejde mellem kirurger og onkologer. Den operative behandling er belastende for patienterne umiddelbart postoperativt, og mange får betydelige senfølger. Selv patienter, der er kurativt intenderet behandlet har en relativ dårlig 5-års overlevelse. En præcis præoperativ vurdering af den enkelte patient er derfor vigtig for at selekttere de patienter, der vil have gavn af behandling. Behandlingen foregår på højtspecialerede enheder (p.t. i Aalborg, Aarhus, Odense og på Rigshospitalet).

### Formål

Forudsætning for et optimalt behandlingsforløb og tilfredsstillende resultat er en korrekt diagnose samt en detaljeret og skånsom præterapeutisk evaluering mhp. en korrekt TNM-klassifikation. 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). Disse forhold skal diskuteres ved multidisciplinær teamkonference (MDT) med deltagelse af abdominalkirurg, thoraxkirurg, onkolog, patolog, nuklearmediciner og radiolog, hvor behandlingsstrategien fastlægges (se retningslinjerne for kirurgisk og onkologisk behandling).

### Patientgruppe

Patienter med verificeret eller mistænkt cancer i esophagus og ventrikel.

Der henvises i øvrigt til Sundhedsstyrelsens "Pakkeforløb for kræft i spiserør, mavesæk og mavemund", 2023.

### 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.

## 3. Grundlag

### Patologi

#### Esophagus - og ventrikelkarcinomer:

1. Det anbefales at klassificere tumorer i øvre GI ifølge "WHO Digestive System Tumours-2019" mhp. at kunne sammenligne behandlinger for de forskellige tumorer både nationalt og internationalt (D)
2. Det anbefales at anvende UICC's "TNM-classification of malignant tumours" (nyeste udgave: 8 udgave) mhp. behandlingsstrategi og virkning (D)
3. Alle karcinomer skal undersøges immunhistokemisk for mismatch repair proteiner (MMR) som er et indirekte udtryk for mikrosatellitstatus dvs. MSI eller MSS (A)
4. Ved tabt ekspresion af MLH1/PMS2 og MLH1 skal MLH1- metyleringsanalyse og evt. BRAF -genmutationsanalys udføres (A)
5. Alle adenokarcinomer skal undersøges immunhistokemisk for HER2. Ved score på 2+ foretages in situ hybridisering (A)
6. Alle adeno og planocellulært karcinomer skal undersøges immunhistokemisk for PD-L1 (A)
7. Ved fund af isolerede tumorceller i regionale lymfeknuder bør man skære dybere med 200 µ mellemrum x 3-5 med henblik på fund af reel metastase (B)
8. Arvelig ventrikelcancer:
  1. Alle patienter < 40 år med ventrikelcancer skal henvises til klinisk genetisk udredning for mulige arvelig cancer (B)
  2. Ved påvist CDH1 - mutation anbefales profylaktisk total gastrektomi, hvor man skal sikre sig at alt ventrikelvæv er fjernet evt. ved frys af esophageal og duodenale resektionsrande (A)
  3. Farvning med PAS+Amylase er tilstrækkelig til nemt at visualisere tumorcellerne (B)



4. **Snit fra ventriklen bør kortlægges og signetringscelle foci, som regel pT1a foci, markeres (C)**
5. **Hvis patienten ikke ønsker operation, bør vedkommende gastroskoperes årligt med mindst 30 biopsier (A)**

## Litteratur og evidensgennemgang

### Definition af sygdomsområde

#### **Ad anbefaling 1:**

Karcinomerne i den øvre gastrointestinale region kan ifølge WHO 2019 inddeles i:

Esophaguskarinomer:

- Planocellulære karcinomer i esophagus er esophaguskarinomer, selvom de involverer GEJ.
- Adenokarcinomer, der involverer GEJ, hvor GEJ er defineret endoskopisk og anatomisk som det orale ophør af de gastriske folder på den ikke-distenderede ventrikel [5]

Ventrikelkarinomer:

- Karcinomer i ventriklen, der ikke involverer GEJ / hvor tumors epicenter er beliggende mere end 2 cm distalt for GEJ

#### **Ad anbefaling 2:**

Esophaguskarinomer skal TNM-klassificeres som esophaguscarcinom iht. UICC's 8. udgave

Ventrikelkarinomer skal TNM-klassificeres som ventrikelcancer iht. UICC's 8. udgave.

Det skal pointeres at GEJ-karcinomerne ikke længere har deres egen pTNM-klassifikation. Tumor pTNM-klassificeres som esophaguskarinomer med mindre tumors epicenter ligger mere end 2 cm distalt for GEJ, idet tumor her pTNM-klassificeres som ventrikelcancer (3) [5]

### Patologisk anatomi og stadietinddeling

Karcinom i ventrikel og esophagus forudgås som regel af dysplasi, der inddeles i low grade dysplasi og high grade dysplasi. Se kapitel 2 vedr. Barrett's dysplasi (4).

Karcinomerne inddeles i:

- Esophaguskarinomer
- Ventrikelkarinomer

Hvis der er mistanke om neuroendokrine neoplasi (cyto-histomorfologisk) i HE snit, kan immunhistokemiske farvninger (synaptofysin, chromogranin og INSM1) anvendes. Det tilrådeligt, at der skal være minimum 2 positive neuroendokrine markører til at klassificere storcellet neuroendokrint karcinom / MANEC med storcellet neuroendokrine komponent (4, 5) [5].

### Tumortyper i esophagus

Karcinomerne i esophagus inddeles efter WHO klassifikationen (4), som nedenfor anført.

- Adenokarcinom NOS
- Adenoidcystisk karcinom
- Mucoepidermoidt karcinom
- Adenoskvamøst karcinom
- Planocellulært karcinom NOS
  - Verrukøst planocellulært karcinom
  - Basaloidt planocellulært karcinom
  - Spindlecelle planocellulært karcinom
- Karcinom, udifferentieret NOS
  - Lymfoepitheliomlignende karcinom
- Neuroendokrint karcinom (NEC) NOS
  - Storcellet neuroendokrint karcinom
  - Småcellet neuroendokrint karcinom
- Blandet neuro-endokrin og non-neuroendokrint Neoplasi (MiNEN)

### Tumortyper i ventrikel

Karcinomerne i esophagus inddeles efter WHO klassifikationen (4), som nedenfor anført.

- Adenokarcinom NOS
  - Tubulært adenokarcinom
  - Parietal celle karcinom
  - Adenokarcinom med blandede subtyper
  - Papillært adenokarcinom NOS
  - Micropapillært karcinom NOS
  - Mucoepidermoidt karcinom
  - Mucinøst adenokarcinom
  - Signet-rings celle karcinom
  - Poorly cohesive karcinom

- Medullært karcinom med lymfoidt stroma
- Hepatoidt adenocarcinom
- Paneth cellekarcinom
- Planocellulært karcinom NOS
- Adenoskvamøst karcinom
- Karcinom, udifferentieret NOS
  - Large cell karcinom med rhabdoid fænotype
  - Pleomorft karcinom
  - Sarkomatoidt karcinom
- Karcinom med osteoklast lignende kæmpeceller
  - Large cell karcinom med rhabdoid fænotype
  - Pleomorft karcinom
  - Sarkomatoidt karcinom
  - Karcinom med osteoklast lignende kæmpeceller
- Gastroblastom
- Neuroendokrin karcinom (NEC) NOS
  - Storcellet neuroendokrin karcinom
  - Småcellet neuroendokrint karcinom
- Blandet neuro-endokrin og non-neuroendokrin Neoplasi (MiNEN)

## MMR/MSI

**Ad anbefaling 3 og 4:** Alle biopsier med karcinom skal have foretaget supplerende undersøgelse for mismatch repair proteiner (Bilag 1) [1b].

Ved manglende ekspression af MLH1 /PMS2, og MLH1 kan der foretages undersøgelse for methylering af MLH1, og evt. BRAF -genmutationsanalys. Se skema (Se bilag 1) mhp. arvelighed [1b].

Da der er høj konkordans mellem dMMR og MSIhigh behøver man ikke at supplere med PCR-MSI.

Resultatet af MMR-proteinerne har betydning for:

- Behandlingsstrategi
- Prognose
- Arvelighed

(6-9)(A) [1b].

## HER2

### **Ad anbefaling 5**

Alle biopsier med adenokarcinom skal testet immunhistokemisk for HER2 mhp. muligheden for senere trastuzumab behandling. Resultatet scores som 0,1+,2+ eller 3+, vær opmærksom på at øvre GI positivitet scores anderledes end ved mammacarcinom. (Se Bilag 2)

Ved en positivitet der scores som 2+ foretages supplerende in-situ hybridisering undersøgelse (10-14) [1a].

## PDL-1

### **Ad anbefaling 6**

Alle biopsier med karcinom, både adenokarcinom og planocellulært karcinom, skal testet immunhistokemisk for PD-L1 status. Den præcise "combined positive score" (CPS) angives for både adenokarcinom og planocellulært karcinom, mens "tumor proportion score" (TPS) også skal angives for planocellulært karcinom. Den anvendte klon anføres i patologibeskrivelsen. Resultatet af PD-L1 score har betydning for behandlingsstrategi (15-19) [1b].

### **Ad anbefaling 7**

For lymfeknuderne gælder det generelt, at fund af isolerede tumorceller (ITC) skal klassificeres som pN0. ITC defineres som enkelte tumorceller, der ikke måler mere end 0,2 mm i største diameter eller som en ansamling på mindre end 200 tumorceller. Et studie viser at ved dybere skæring af lymfeknuder med isolerede tumorceller bliver næsten 50 % til reelle metastaser, man bør derfor skære dybere med 200 µ mellemrum x 3-5 ved fund af lymfeknuder med ITC (20-22) [2b].

Hvis man i pTNM 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. pTNM forholder sig kun til ITC.

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

## Esophagus

### **Anatomi**

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

### **Neoplasi**

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

### **Klassifikation**

TNM-klassifikation for esophaguskarcinomer.

pTNM for esophagus.

- T Primær tumor:
- Tx Primær tumor kan ikke vurderes
- T0 Primær tumor kan ikke erkendes
- Tis Carcinoma in situ/high- grade dysplasia
- 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, v.azygos, diaphragma eller peritoneum.
  - 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 klassificere 14 eller flere lymfeknuder for at vurdere N0 sygdom (23, 24) [2b].

Alle de udtagne regionale lymfeknuder bør mikroskoperes for at bestemme den patologiske N-kategori. Antal lymfeknuder og antal lymfeknudemetastaser skal rapporteres og diagnosekodes.

Man bør som minimum stile efter 14 lymfeknuder. Genundersøgelse af restvæv bør overvejes hvis antallet af lymfeknuder påvist er lavere end anbefalingen. Såfremt der ikke påvises lymfeknudemetastaser, men anbefalede antal lymfeknuder ikke er opnået klassificeres stadig som pN0

Fund af isolerede tumorinfiltrater i fedtvæv fra lymfeknudestationerne, uden rest af lymfoidtvæv kan repræsentere: Metastase, perinodal vækst, tumor satellit eller direkte spredning. Klassifikation beror på bedste morfologiske skøn.

Paraesophageale lymfeknuder på halsen er regionale, mens supraclaviculære lymfeknuder er fjernmetastaser.

M Fjernmetastaser:

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

### Præparation

Kirurgen afmærker orale resektionsrand med lang sutur svarende til lille kurvaturesiden  
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

Man kan med fordel tuschmarkere resektatets yderside ud for tumor for bedre at kunne visualisere tumors relation til profunde flade. 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. Hvis der er tale om et lavt differentierede adenokarcinom / poorly kohæsive karcinom / signetringcelle karcinom, skal hele anal resektionsrand indstøbes. 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 esophagusslimhinde.

Overgang fra tumor til slimhinde oralt og analt skal være repræsenteret ligesom tumors dybeste vækst med relation til profund flade og, hvis 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 evt. andre forandringer i resektatet og fra relevante suturmarkeringer.

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

Alle lymfeknuder fra separat tilsendte lymfeknudestationer undersøges

Hele lymfeknuder skal indstøbes, og hvis lymfeknuden er > 5 mm, skal den deles i 2 og begge halvdele skal indstøbes, mens lymfeknuder < 5 mm kan indstøbes uden at skære dem i to.

Gastroesophagale overgang (GEJ)

**Anatomi**

GEJ defineres som begyndelsen af de gastriske folder på den ikke-distenderede ventrikel.

**Neoplasi**

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

**Klassifikation**

GEJ-karcinomerne har ikke deres egen pTNM-klassifikation. Tumor pTNM-klassificeres som esophaguskarcinomer med mindre tumors epicenter ligger mere end 2 cm fra GEJ, idet tumor her pTNM-klassificeres som ventrikelcancer. Se pTNM klassifikation for denne.

**Præparation, Makroskopisk beskrivelse, og udsæringsprocedure:** *Se afsnit esophagus*

**Ventrikel****Anatomi**

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

**Neoplasi**

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

**Klassifikation**

Ventriklens TMN-klassifikation anvendes på:

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

pTNM for ventrikel

T Primær tumor:

- Tx Primær tumor kan ikke vurderes
- T0 Ingen tegn på primær tumor
- Tis Carcinoma in situ: intraepithelial tumor uden invasion af lamina propria, high grade dysplasia
- 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 subserosa
- T4 Tumor perforerer serosa eller invaderer naboorganer
  - T4a Tumor perforerer serosa
  - T4b Tumor invaderer nabostukturer

## N Regionale lymfeknuder:

- Nx Regionale lymfeknuder kan ikke vurderes
- N0 Ingen regionale lymfeknudemetastaser
- N1 Metastaser i 1 til 2 regionale lymfeknuder
- N2 Metastaser i 3 til 6 regionale lymfeknuder
- N3 Metastaser i 7 eller flere regionale lymfeknuder
  - N3a Metastaser i 7 til 15 regionale lymfeknuder
  - N3b Metastaser i 16 eller flere regionale lymfeknuder

Histologiske undersøgelser skal klassificere 16 eller flere lymfeknuder for at vurdere N0 sygdom.

Alle de udtagne regionale lymfeknuder bør mikroskoperes for at bestemme den patologiske N-kategori. Antal lymfeknuder og antal lymfeknudemetastaser skal rapporteres og diagnosekodes.

Man bør som minimum stille efter 16 lymfeknuder. Genundersøgelse af restvæv bør overvejes hvis antallet af lymfeknuder påvist er lavere end anbefalingen. Såfremt der ikke påvises lymfeknudemetastaser, men anbefalede antal lymfeknuder ikke er opnået klassificeres stadig som pN0

Fund af isolerede tumorinfiltrater i fedtvæv fra lymfeknudestationerne, uden rest af lymfoidtvæv kan repræsentere: Metastase, perinodal vækst, tumor satellit eller direkte spredning. Klassifikation beror på bedste morfologiske skøn.

Paraesophageale lymfeknuder på halsen er regionale, mens supraclaviculære lymfeknuder er fjernmetastaser

## M Fjernmetastaser:

- M0 Ingen fjernmetastaser (anvendes kun efter obduktion)
- M1 Fjernmetastaser (histologisk påvist) (3) [5].

**Præparation:** Se afsnit esophagus

## Makroskopisk beskrivelse

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

## Udskæringsprocedure

Man kan med fordel tuschmarkere serosafladen på resektatet ud for tumor for bedre at kunne visualisere tumors relation til serosa og evt. sutur markerede resektionsfladen. Der udtages snit fra de dele af resektionsranden i ventriklen, hvor afstanden til tumor er mindre end 6 cm. Hvis der er tale om et lavt differentierede adenokarcinom / poorly kohæsive karcinom / signetringcelle karcinom skal hele anale resektionsrand indstøbes.

Ved partielle ventrikelresektater anbefales et totalt længdesnit af resektatet gennem centrum af tumor, hvorved man får to overgangssnit fra tumor til mucosa, vinkelrette snit fra 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 mindst 2 yderligere snit til vurdering af mest profunde vækst af tumor. I øvrigt tages snit fra andre forandringer af slimhinden og fra specielt suturmærkede områder.

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

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

Alle lymfeknuder fra separat tilsendte lymfeknudestationer undersøges

Hele lymfeknuder skal indstøbes, og hvis lymfeknuden er > 5 mm, skal den deles i 2 og begge halvdele skal indstøbes, mens lymfeknuder < 5 mm kan indstøbes uden at skære dem i to.

## Mikroskopi (esophagus og ventrikel karcinomer)

### Tumorgradering

Planocellulære- og adenokarcinomer i esophagus graderes i henhold til WHO som:

- Høj differentierede
- Middelhøjt differentierede
- Lavt differentierede

Adenokarcinom (kun tubulært og tubulo-papillært) i ventrikel graderes i henhold til WHO som:

- Høj differentierede
- Lavt differentierede

Der graderes alt efter, hvor meget strukturen af karcinomet afviger fra den normale slimhinde. Se WHO (25).

### TNM Klassifikation af esophagus og ventrikel karcinomer

Tumorerne klassificeres efter TNM 8. udgave "TNM Classification of malignant tumors" (se TNM for de enkelte områder).

pM1 anvendes ved histologisk påvist fjermetastase.

Iht. til klassifikationen anvendes pM0 principielt kun, når der ved obduktionsundersøgelsen ikke er påvist fjermetastaser. 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 ypTON1, at primærtumor er forsvundet ved den præoperative behandling, men at der stadig fandtes en lymfeknude med metastatisk tumorvæv (3) [5].

## Resektionsrande / flader

**Mikroskopisk radikalitet** (=mikroradikalitet) er synonymt med at resektatet har makro- og mikroskopisk verificerede frie oral og anal resektionsrand.

**Den profunde resektionsflade** er en ikke af kirurgen produceret flade og skal ikke opfattes som en resektionsflade (især i esophagus resektioner). I tilfælde af tumorindvækst i andre organer, hvor resektatet må afskæres fra dette, opstår der en kirurgisk resektionsflade, som så skal markeres med sutur og vurderes mikroskopisk.

## Tumors regressionsgrader

På nuværende tidspunkt er det forskelligt i hvilket omfang onkologerne i de respektive centre efterspørger responsvurdering som en del af den histopatologiske beskrivelse af operationspræparater, som et parameter i prognosticeringen af patienterne.

Der er i litteraturen beskrevet flere systemer til responsvurdering (26) oftest med hovedvægt på responsgradering af primær tumor, frem for primærtumor i kombination med lymfeknuder. Den mest benyttede metode i Danmark på nuværende tidspunkt er Mandard (27) som ikke inkluderer responsevaluering af lymfeknudestationerne og primært var udviklet til vurdering af planocellulære karcinomer.

Et internationalt studie fra 2021 The Delphi consensus survey (28, 29) anbefaler en modificeret Becker som et 4-radet graderingssystem af primærtumor, i kombination med 3-radet graderingssystem af lymfeknuder, som reproducerbart system for regressionsvurdering af adenokarcinomer uanset erfaringsniveau hos undersøgeren.

Imens der afventes studier der afklarer den prognostiske værdi af responsgraderingen af lymfeknuder ved esophagus-, GEJ- og gastriske cancere, er der ikke grundlag for at anbefale et specifikt evalueringssystem. Det anbefales at hvert center i dialog med samarbejdspartnere hos kirurger og onkologer fastsætter den histopatologiske rapportering af operationpræparater efter neoadjuverende terapi, samt at anvendte evalueringssystem fremgår af patologibesvarelsen.

## Endoskopiske sub-mukosal dissektion (ESD) / Endoskopiske mukosal resektion (EMR) præparater

### ESD / EMR Udsikring

Resektatet modtages opspændt som regel med markering sv t kl. 12.

Hvis resektatet er suturmarkeret kan det markeres på følgende vis:

Kl. 12-03: Blå

Kl. 03-06: Gul

Kl. 06-09: Grøn

Kl. 09-12: Rød

Bund: Sort

Fotograferes

Herefter skæres resektatet fra kl. 03-09 i tynde parallelle skiver, der indstøbes i hver sin kapsel. Der kan med fordel laves krydsnit svarende til den første og den sidste (mest laterale, dvs. kl. 9 og 3) skive mhp. korrekt vurdering af tumors afstand til resektionsrand og evt -flade. (Se bilag 3)

Hvis skiven er for lang, må den deles til 2 kapsler.

Mikroskopi: Ved dysplasi eller karcinom sv til resektionsranden, angives hvor forandringen befinder sig.

Ved invasiv vækst skal følgende patologiske risikofaktorer angives idet de har prognostisk og behandlingsmæssig betydning: (30-32) [2b].

- Tumors makroskopisk og histologi og diameter
- Forekomst af lavt differentierede tumor komponent, ulceration og vaskulær invasion
- Afstand i mm til profunde resektionsflade og resektionsrand
- TNM-klassifikationen
- I tilfælde af pT1b, angives den præcise nedvækst i mm i.e.  $< 0,5$  mm (Sm1),  $\geq 0,5$  mm – 1 mm (Sm2) og  $> 1$  mm (Sm3) under lamina muscularis mucosa (fra den profund side af). (Se bilag 4)

### Arvelig ventrikel cancer

#### Ad anbefaling 8

Familier ophobning findes hos ca. 10 % med ventrikelcancer og i ca. 3% af tilfældene kan der ved genetisk undersøgelse påvises et monogent cancerprædispositionssyndrom.

Førstegradsslægtninge har 2-3 gange øget forekomst af ventrikelcancer (33-35) [3b].

Det antages, at man hos ca. 3% af patienter med ventrikelcancer ved genetisk analyse kan påvise en monogen disposition som led i et cancerprædispositionssyndrom. Disse omfatter *hereditær diffus ventrikelcancer* (HDCG), hvor man kan påvise patogene varianter i *CDH1*, men også en række sjældnere syndromer (se forneden). Hertil kommer, at man hos yderligere 7-10% ser en ophobning af ventrikelcancer i familien uden at man kan påvise en eventuel genetisk årsag (33, 36) [3a]

#### Hereditær diffus ventrikelcancer (HDGC)

Det hyppigste arvelige cancersyndrom, der medfører betydelig øget risiko for ventrikelcancer, er *hereditær diffus ventrikelcancer* (HDGC), hvor man kan påvise patogene varianter i *CDH1* eller – i få tilfælde – i *CTNNA1* *CDH1*, er et tumorsupressor gen, der koder for E-Cadherin. Arvegangen er autosomal dominant med nedsat penetrans. Det anslås, at patienter med HDGC har en livstidsrisiko for at udvikle ventrikelcancer på ca. 40% for mænd og

ca.30% for kvinder (33). Dertil kommer, at kvinder har en livstidsrisiko på ca. 55 % for at udvikle lobulær mammacancer (36) [3a].

Manifestationsformen er diffust spredende signetringscellekarcinom (linitis plastica). Gennemsnitsalder ved debut af ventrikelcancer er 38 år. Hvis der påvises en patogen variant i *CDH1* kan andre i familien genetisk undersøges og tilbydes forebyggende kontrolprogram. Hvis der *ikke* påvises en patogen variant, kan man overveje om diagnosen HDCG alligevel skal stilles og kontrolprogram tilbydes til familien. Det er vanskeligt at opstille kriterier for en klinisk HDCG-diagnose, og anbefalinger varierer i litteraturen. Men jf. de nyeste retningslinjer (2020) fra the International Gastric Linkage Consortium (37) bør man overveje kontrolprogram for patienter og familiemedlemmer, hvor genetisk analyse af *CDH1* og *CTNNA1* er negativ, hvis følgende er opfyldt: [5]

- To eller flere tilfælde af ventrikelcancer uanset alder blandt 1. eller 2. grads slægtninge, hvoraf den ene ventrikelcancer skal være diffus.

Eller

- En patient med diffus ventrikelcancer uanset alder, og en 1. eller 2.gradsslægtning med lobulær mamma cancer under 70 år.

Tilfælde af læbe-gane-spalte i familien og en histologisk diagnose med signetringcelle karcinom in situ og/eller pagetoid spredning af signetceller kan støtte diagnosen. Beslutningen om en klinisk HDCG-diagnose i en familie, hvor det ikke er muligt at påvise en patogen variant, bør optimalt foregå i MDT-sammenhæng med deltagelse af relevante specialer, herunder klinisk genetiker samt mave-tarm kirurger.

### Diagnostik

Hvis der er mistanke om HDGC bør der foretages genetisk undersøgelse af *CDH1* og *CTNNA1*, som oftest ud fra en blodprøve (38). Hvis der påvises en patogen variant, kan andre i familien undersøges. Familieudredning bør foregå i forbindelse med genetisk rådgivning på en afdeling for klinisk genetik.

### Behandling

Patienter med en patogen variant i *CDH1* tilrådes som udgangspunkt profylaktisk total gastrektomi fra 20-30 årsalderen, men anbefalingerne kan variere i forhold til alder ved diagnose og forekomst af ventrikelcancer og/eller mammacancer i familien. Anbefaling om gastrektomi kan være særlig vanskelig i familier, hvor der på anden indikation end ventrikelcancer er påvist en patogen *CDH1* variant, men hvor der ikke ses ventrikelcancer i familien. Gastroskopisk overvågning med multiple biopsier (>30) er ikke sufficient til at udelukke tidlig sygdom men kan tilbydes årligt, hvis patienten ikke ønsker profylaktisk gastrektomi. Gastroskopi bør dog altid udføres præoperativt for at diagnosticere evt. allerede manifesteret sygdom. Multiple tidlige signetringscelle-cancer foci (T1aN0) findes hos næsten 100% af profylaktiske gastrektomier hos patienter, der bærer en patogen *CDH1*-variant. Kvindelige bærere af en patogen *CDH1* variant anbefales desuden forebyggende brystkontrol fra 30-års alderen med årlig MR-scanning fra 30-årsalderen og mulighed

for risikoreducerende profylaktisk mastektomi (DSMG: National guideline for estimering af kvinders risiko for mammacancer). I familier, hvor man stiller en klinisk HDCG-diagnose (genetisk test er negativ), anbefales årlig gastroskopi med multiple biopsier samt for kvinder årlig mammografi fra 30-årsalderen.

### **Profylaktisk total gastrektomi**

#### **Selektion og forberedelse**

Beslutning om indgrebet skal træffes i fællesskab med personen efter grundig risikovurdering (medicinsk, onkologisk og psykologisk) og korrektion af tilstande der vil komplicere forløbet efter gastrektomi (diæt, tobak, alkohol). Man bør om muligt undlade det operative tilbud til personer med alvorlige spiseforstyrrelser (anorexi, bulimi) og med andre svære psykiatriske tilstande der har en stor indflydelse på ens daglige tilværelse.

Der bør foreligge en præoperativ gastroskopi for at udelukke makroskopisk tilstedeværende neoplasi hvilket ville indicere det yderligere diagnostiske forarbejde. Endoskopi kan ligeledes påvise andre relevante patologiske fund, Barrett's forandringer i esofagus, for eksempel.

#### **Kirurgi**

Profylaktisk total gastrektomi bør foretages på de kirurgiske centre der til dagligt beskæftiger sig med ventrikelcancer-kirurgi.

Den operative teknik er ikke afgørende, hvor minimal invasiv procedure (laparoskopisk, robotassisteret) er at foretrække grundet fordele på kort sigt efter operationen, men ikke i det lange løb, sammenlignet med åben kirurgi.

Peroperativt skal man sikre sig, at der er esofagus-pladeepitel i den orale- og duodenal slimhinde den anale resektionsrand.

Da lymfeknudemetastasering ved ikke manifesteret malignitet er yderst usandsynlig, er perigastrisk D1 lymfeknudedissektion tilstrækkelig ved profylaktisk gastrektomi.

### **Endoskopisk Overvågning**

Hvis man udsætter eller vælger profylaktisk gastrektomi fra, bør man tilbydes en endoskopisk overvågning. Man skal oplyse om de begrænsninger man har ved at visualisere de tidlige stadier af diffus ventrikelcancer endoskopisk. Man kan ikke forudsige progressionshastighed og dermed kan diagnoseforsinkelse forekomme. Derudover har man ikke tilstrækkelig viden om overvågningsstrategi har indvirkning på overlevelsen. Aldersgrænse for hvornår man vil ophøre overvågningsprogram bør være lige med personens operabilitet for gastrektomi.

Årlige overvågningsendoskopier bør foretages i de specialiserede ventrikelcancer centre, gerne protokolleret. Nyere data fra ekspertcentre viser et positivt fund af signet ringceller i biopsierne fra baseline endoskopi hos 40-61% af CDH1 variant bærere (37).

Der bør foretages multiple målrettede og random biopsier ved overvågningsendoskopi. Mindst 30 random biopsier, fem fra hvert sted (cardia, fundus, corpus, angulus, antrum), anbefales.

#### **Andre genetiske cancersyndromer**

Man har kendskab til få andre cancerprædispositionssyndromer, der øget risikoen for ventrikelcancer.

Gastric Adenocarcinoma and Proximal Polyposis of the Stomach (GAPPS) er en sjælden tilstand, hvor der kan påvises patogene varianter i promotor 1B i APC – disse patienter har ofte corpus fundus polypose i ventrikenl, men fravær af andre karakteristiske manifestationer forbundet med APC (Familiær Adenomatøs Polypose) (39, 40). Man ser en øget risiko for adenokarcinomer i ventriklen på 12-20% om end risikoen er behæftet med usikkerhed (41). Der er set ventrikelcancer i alderen 20-75 år. Tilstanden er autosomal dominant med ukendt penetrans.

En øget risiko for adenokarcinomer i ventriken er også velbeskrevet ved Juvenil Polypose syndrom, og fortrinsvist hos patienter, der bærer patogene varianter i SMAD4 (42, 43). Risikoen for ventrikelcancer er ukendt, men er beskrevet hos ca. 3-4% af patienter med juvenil polypose med en gennemsnitsalder ved cancerdiagnose på ca. 40 år). Juvenil polypose syndrom er desuden forbundet med forekomsten af ofte multiple juvenile (hamartomatøse) polypper i både colon/rectum samt i ventrikenl, der ofte medfører gastrektomi (44). Tilstanden er autosomal dominant og alle vil opleve at få symptomer på tilstanden i løbet af livet (100% penetrans).

Dertil kommer at man ved Lynch Syndrom også ser en øget risiko for øvre GI-cancer om end der ikke tilbydes kontrol for dette som standard. Familier med Lynch syndrom er ofte domineret af colorektal- og endometriecancer, som der er høj risiko for at udvikle. Der kan ved Lynch Syndrom påvises patogene varianter i MLH1, MSH2, MSH6, PMS2 eller EPCAM og ofte også manglende ekspresion ved IHC på tumurvæv. Ved manglende IHC, der ikke kan forklares på anden vis, bør der henvises til genetisk udredning.

#### Genetisk udredning

Der kan være indikation for genetisk udredning hos især yngre patienter med ventrikelcancer samt hos patienter med diffust spredende ventrikelcancer uanset alder.

Genetisk udredning anbefales ved: (33, 35, 36) (B) [3b].

- Ventrikelcancer under 40 år uanset histologisk subtype
- Diffus spredende ventrikelcancer uanset alder
- 2 tilfælde af ventrikelcancer blandt 1. gradsslægtninge uanset alder
- Manglende eller nedsat ekspresion af MMR-proteiner ved IHC som ikke er forklaret af MLH1 promotor methylering
- Ventrikelcancer hos en patient, der også har eller har haft hamartomatøse polypper i tynd eller tyktarm.
- En patient der er diagnosticeret med signetringscellekarcinom in situ og/eller pagetoid spredning af signetceller

Genetisk udredning foretaget i dag oftest som et genpanel, hvor flere gener relateret til forhøjet risiko for at udvikle kræft (og ikke kun ventrikelcancer), undersøges. Det bør bemærkes, at promotoren i APC associeret til GAPPS ikke undersøges ved et standardgenpanel, men ved Whole Genome Sequencing

#### Udskæringsprocedure for profylaktisk gastrektomi

Det anbefales at hele ventrikenl indstøbes efter at først hele orale og anale resektionsrande indstøbes (eventuelt som fryseundersøgelse).

Resektionsrandene skal sikre, at alt ventrikelvæv er reseceret og skal således bestå af henholdsvis esophagealvæg og duodenalvæg. Herefter indstøbes hele ventriklen systematisk efter skema med indtegnning af individuelle snit og ved mikroskopi med markering på tegningen af foci med signetringscelle-karcinom. Disse foci visualiseres bedst ved farvning for PAS+amylase (33, 45) [2b].

#### Patientværdier og – præferencer

Ikke angivet.

#### Rationale

Ovenstående anbefalinger tager udgangspunkt i anerkendt national praksis i Danmark i flere år samt internationale retningslinjer for diagnostik af esophagus og ventrikelcancer. Man følger WHO's internationale anbefalinger, der opdateres regelmæssigt og UICC's anbefalede TNM klassifikation, der opdateres i takt med WHO's klassifikation.

#### Bemærkninger og overvejelser

Ej angivet.

## Endoskopi og biopsi

9. **Endoskopi incl. biopsi (minimum 5-8 biopsi stykker) foretages som førstevalgsundersøgelse ved diagnostik af øvre gastrointestinal cancer. For tumores i GEJ angives Siewert type (D)**
10. **Ved endoskopisk mistanke om karcinom, men negative biopsier, skal endoskopi og biopsi gentages (D)**
11. **Ved fortsat mistanke om malignitet trods negativ re-biopsi, bør der foretages videre udredning med EUS eller endoskopisk mukosa resektion (EMR) eller operation (D)**

#### Litteratur og evidensgennemgang

##### **Ad anbefaling 9**

Ved mistanke om karcinomer i øvre GI skal der foretages endoskopi med biopsi (46, 47) [5]

##### **Ad anbefaling 10 og 11**

Ved endoskopisk mistanke om karcinom men negative biopsier, skal endoskopi og biopsi gentages. Hvis der herefter fortsat er mistanke om malignitet trods negativ re-biopsi, bør der foretages videre udredning med EUS og/eller endoskopisk mucosa resektion (EMR) eller operation (3, 47) [5].

- En endoskopisk undersøgelse bør beskrive:
- Tumors nøjagtige beliggenhed målt i cm fra tandrækken og (øvre og nedre) relationer til GEJ og evt. øvre sphincter
- Eventuelle mukøse skip-lesions
- Eventuel ventrikelretention

### Patientværdier og – præferencer

Ikke angivet.

### Rationale

Ovenstående anbefalinger tager udgangspunkt i anerkendt national praksis i Danmark gennem flere år samt internationale retningslinjer for klinisk praksis for diagnostik af esophagus- og ventrikelcancer (48) [3]. Der findes ikke randomiserede undersøgelser som specifikt viser at endoskopi er bedst til førstevalgsdiagnostik, men videre behandling og vurdering af prognose af afhængig af præcis histologisk diagnose.

### Bemærkninger og overvejelser

Ej angivet.

## PET/CT-skanning

**12. PET-CT skal udføres til staging af cancer i esophagus og ventrikel (B)**

**13. PET-positive fund bør i tvivlstilfælde histologisk verificeres eller verificeres med anden billedmodalitet – herunder ultralyd med kontrast eller MR (D)**

**14. PET/CT skal udføres med diagnostisk CT med IV-kontrast af hals, thorax, abdomen og pelvis, såfremt der ikke foreligger nylig diagnostisk CT af ovenstående områder (B)**

### Litteratur og evidensgennemgang

Litteratursøgningen bygger på internationale retningslinjer (46-51), suppleret med ad hoc søgninger i PubMed. For PET/CT foreligger der et stort antal kohortestudier, samt flere metaanalyser svarende til evidensniveau (52-60) [2a].

#### **Ad anbefaling 12**

PET/CT-skanning med glucoseanalogen 18F-Fluoro-2-deoxyglucose (FDG) og diagnostisk CT med intravenøs (IV)-kontrast anbefales i internationale guidelines til primær staging af patienter, der er kandidater til operation for cancer i esophagus/GEJ (46-48) [2a].

Undersøgelsen kan også anvendes ved ventrikelcancer, men pga. varierende FDG-optagelse i forskellige histologiske cancertyper er sensitiviteten lavere end for esophaguscancer (49-51) [3a].



I et studie, hvor man undersøgte FDG-optagelsen i ventrikelcancer, fandt man således øget FDG-optagelse i 65% af cohesive adenokarcinomer (herunder papillær- tubulær- og solid type adenokarcinomer), mens kun 14% af poorly cohesive adenokarcinomer (herunder signetringscellekarcinomer) havde øget optagelse (60).

### **T-stadie**

#### **Ad anbefaling 12, 13 og 14**

Til vurdering af T-stadiet benyttes primært CT-delen. T1 og T2 tumorer kan på CT ofte kun ses som en diskret asymmetrisk vægfortykkelse, og i klinisk praksis findes disse tumorer kun sjældent uden brug af PET. De enkelte lag i væggen kan ikke afgrænses med CT som ved EUS, og man kan således ikke med CT skelne mellem T1- og T2-stadie. I esophagus er sløring af det peritumorale fedtvæv tegn på invasion af adventitia (T3-sygdom), men det kan være vanskeligt at skelne mellem T2 og T3. Ventriklen er beklædt med serosa, og her regnes tumorindvækst i det peritumorale fedtvæv for T4a-sygdom. CT regnes som den mest sikre metode til vurdering af indvækst i nabostrukturer. Indvækst i diafragma, pleura, vena azygos eller perikardie regnes som T4a (resektabel), mens indvækst i andre mediastinale strukturer som luftveje, columna eller aorta klassificeres som T4b (ikke-resektabel). Sensitivitet og specificitet for indvækst i mediastinale strukturer ved præoperativ CT er angivet til 88%-100% og 85%-100% (57) [2a].

### **N-stadie**

#### **Ad anbefaling 12, 13 og 14**

I henhold til TNM Classification of Malignant Tumors, 8th Edition er regionale lymfeknuder angivet som følger:

- Cancer i esophagus og GEJ: alle paraoesophageale lymfeknuder fra hals til truncus coeliacus. Supraklavikulære lymfeknudemetastaser regnes som fjerne metastaser.
- Ventrikelcancer: perigastriske lymfeknuder, lymfeknuder langs a.gastrica sinistra, a. hepatica communis, a. splenica, truncus coeliacus samt i ligamentum hepatoduodenale.

I litteraturen er der angivet varierende diagnostisk værdi af PET/CT til N-staging (55, 56, 61) [2a].

Specificiteten er generelt høj sammenlignet med CT alene, mens sensitiviteten er lavere pga. en lav spatial opløsning og problemer med at vurdere aktiviteten i lymfeknuder, som ligger tæt på primær tumor. I en metaanalyse fra 2013 er sensitiviteten og specificiteten for PET/CT ved esophaguscancer opgivet til 62% og 96% beregnet på lymfeknudestationer (58). CT-mæssigt er det muligt at visualisere forstørrede lymfeknuder, som radiologisk kan opfattes som lymfeknudemetastaser, men sensitiviteten er kun ca. 50 %, da CT ikke er i stand til at skelne mellem malignt og benignt forstørrede lymfeknuder og ikke kan påvise metastatiske lymfeknuder, der ikke er forstørrede (54).

### **M-stadie**

#### **Ad anbefaling 12, 13 og 14**

Fordelen ved PET/CT sammenlignet med CT alene er overvejende ved påvisning af fjernmetastaser og eventuelle synkroner tumorer. I en metaanalyse fra 2008 angives sensitivitet og specificitet for fjernmetastaser fra esophaguscancer at være 71% og 93% for PET og 52% og 90% for CT (59) [2a]. PET/CT ændrer stadie og/eller behandlingsstrategi hos op til 40% af patienter med esophaguscancer, som er vurderet potentielt kurable ved andre undersøgelser (52, 53) [3b]. Overfor dette rapporteres falsk positive fund hos 7-10% (62) [3b]. Derfor kan det være nødvendigt at be- eller afkræfte PET-positive metastasesuspekterede fund med anden billeddiagnostik (CT, ultralyd eller MR) eller evt. biopsi, hvilket særligt vil være relevant ved mistanke om oligometastatisk sygdom [3b].

Meget små levermetastaser og karcinoselementer mindre end 5-10 mm kan ikke sikkert identificeres med PET/CT, og her vil diagnostisk laparoskopi kunne bidrage til stadieinddelingen.

CT og PET-CT er de mest sensitive metoder til identifikation af lungemetastaser, men erfaringsmæssigt påvises også mange uspecifikke lungeforandringer. Fundet af små, ikke sikkert maligne noduli må ikke forsinke behandlingen (49) [2b]. Malignitetssuspekterede forandringer < 1 cm bør følges op med CT kontrol, mens større processer bør udredes med finnålsbiopsi. I visse situationer kan det anbefales at CT-skanningen vurderes på multidisciplinær lungetumor-konference.

#### Patientværdier og – præferencer

Ikke angivet.

#### Rationale

Flere internationale retningslinjer anbefaler CT skanning som førstevalg til staging og PET/CT til patienter der er kandidater til kurativ behandling for esophagus- og GEJ-cancer. For at fremskynde udredningsforløbet maksimalt anbefaler vi derfor, at der laves PET/CT umiddelbart efter en malign diagnose er stillet ved endoskopi (medmindre almentilstanden ikke tillader kurativ behandling). Vi anbefaler også PET/CT hos patienter med ventrikelcancer, selvom sensitiviteten er lavere end ved esophagus- og GEJ-cancer, da undersøgelsen hos nogle patienter vil påvise ikke-erkendte fjernmetastaser og desuden kan påvise bifund (f.eks. synkron cancer), som kan have betydning for behandlingsstrategien.

#### Bemærkninger og overvejelser

Ej angivet.

## Computer tomografi skanning (CT)

- 15. CT af thorax og abdomen kan benyttes til stadieinddeling hos patienter der ikke er potentielt kurable (B)**
- 16. CT af thorax og abdomen skal benyttes til responsevaluering efter neoadjuverende onkologisk behandling (B).**

### Litteratur og evidensgennemgang

Litteraturrevisningen bygger på internationale retningslinjer (15-19, 22) suppleret med ad hoc søgning i PubMed. Litteraturen består primært af mindre kohortestudier svarende til evidensniveau 2 og 3.

Ad anbefaling 15 og 16: CT-skanning kan foretages hos ikke-operable patienter med histologisk påvist eller stærk mistanke om cancer i esophagus eller ventrikel.

Endvidere kan CT benyttes til responseevaluering efter neoadjuverende behandling.

CT-skanningen skal udføres med IV kontrast og esophagus/ventrikeldistension med 500-1000 ml. vand og omfatte thorax, abdomen og pelvis (46-51) [2a].

### Patientværdier og – præferencer

Ikke angivet.

### Rationale

Ikke angivet.

### Bemærkninger og overvejelser

Ej angivet.

## MR-skanning

- 17. MR skal foretages i udredning af potentielt kurable patienter med cervikal esophagus cancer. Undersøgelsen skal udføres med IV-kontrast i flere planer (B)**
- 18. MR-skanning kan udføres som supplement til udredning af uklare fund ved CT- eller PET/CT-skanning (B)**

### Litteratur og evidensgennemgang

Litteraturrevisningen bygger på internationale retningslinjer (46-51) suppleret med ad hoc søgning i PubMed. Litteraturen består primært af mindre kohortestudier svarende til evidensniveau 2 og 3.

#### Ad anbefaling 17

MR kan påvise og gradere tidlige tumorstadier med større nøjagtighed end CT, mens der ikke er signifikant forskel ved T3 eller T4, og EUS er bedre end MR til vurdering af T-stadie (51) [2b]. MR er ligeværdig med CT, hvad angår påvisning af lokale lymfeknudemetastaser, men pga. et begrænset scanfelt er undersøgelsen ikke velegnet til N- og M-staging. Da MR er mere tidskrævende end andre modaliteter, og da en del patienter erfaringsmæssigt kan forventes ikke at kunne medvirke til MR-skanning, kan MR ikke anbefales som primær modalitet til staging. MR-skanning bør dog udføres ved udredning af cervikale esofagus-cancere pga mere

nøjagtig visualisering af anatomen i denne region end CT. Undersøgelsen skal udføres med IV kontrast i flere planer.

### Ad anbefaling 18

I øvrigt kan MR-skanning benyttes til udredning af uklare fund ved CT- eller PET/CT, idet MR anses som den mest nøjagtige metode til påvisning af eksempelvis levermetastaser (51) [2a]

### Patientværdier og – præferencer

Ikke angivet

### Rationale

Da MR er mere tidskrævende end andre modaliteter, og da en del patienter erfaringsmæssigt kan forventes ikke at kunne medvirke til MR-skanning, kan MR ikke anbefales som primær modalitet.

### Bemærkninger og overvejelser

Ej anført.

## EUS/EUS-FNA

### 19. EUS kan anvendes i den præterapeutiske stadiевurdering (B)

#### Litteratur og evidensgennemgang

Litteraturrensøgningen bygger på internationale retningslinjer (1, 2, 4, 5, 7, 63) (1-6) suppleret med ad hoc søgning i PubMed.

Litteraturen består primært af mindre kohortestudier svarende til evidensniveau 2 og 3.

### Ad anbefaling 19

Ved karcinom i esophagus og GEJ fandt Puli et al. i 2008 i en større metaanalyse en poollet sensitivitet for vurdering af T-stadie bedømt ved EUS på 81%-90%, mens specificiteten lå noget højere på 99% (50) [2b]. Dette tal synes reproducerbart både med hensyn til adenokarcinomer og planocellulære karcinomer og uanset tumorlokalisering (49) [2b]. Resultaterne ved karcinom i ventriklen synes at ligge noget lavere (60) [2b]. Hvis N-stadium vurderingen af karcinom i esophagus og ventrikel baseres udelukkende på ultrasoniske kriterier, opnås ved EUS en sensitivitet og specificitet på henholdsvis 85 % og 86 % (50) [2b]. På baggrund af den relativt høje sensitivitet for EUS-bedømmelsen af N-stadiet uden brug af biopsi, anbefales EUS-vejledt finnåls biopsi (FNA) kun anvendt, såfremt et malignt svar vil ændre patientens behandling.

I sammenlignende studier er TN-stadium evalueringen signifikant bedre ved EUS end ved CT og PET-CT [2b], og TN-stadiet bedømt ved EUS relaterer sig signifikant til overlevelsen [2b]. EUS er mere sensitiv end PET

med hensyn til diagnosticering af locoregionale lymfeknudemetastaser hos patienter med cancer i esophagus mens specificiteten er noget lavere.

EUS er således den metode, der har højst accuracy med hensyn til TN-stadievurdering, men da hovedparten af operable patienter har sygdomsstadie, hvor de skal tilbydes resektion, er den kliniske betydning af at udføre EUS på alle patienten begrænset. EUS bør således kun rutinemæssigt anvendt ved overfladiske tumorer, hvor endoskopisk terapi kan være en mulig behandling.

### Patientværdier og – præferencer

Ikke angivet

### Rationale

Ikke angivet.

### Bemærkninger og overvejelser

Ej anført.

## Laparoskopi

- 20. Hos patienter med lavt siddende esophagus (Siewert 3) - og ventrikelcancer bør der foretages laparoskopi (B).**
- 21. Peritoneal washing bør foretages hos patienter med ventrikelcancer af hensyn til prognosen. (B) [2b]**

### Litteratur og evidensgennemgang

#### Ad anbefaling 20

Efter udredning med non-invasive metoder må det forventes, at op mod 20 % af patienterne kan have mere fremskreden sygdomsstadie. Dette skyldes udbredt lymfeknudemetastasing, karcinose, levermetastaser eller direkte indvækst i non-resektable strukturer. Derfor er laparoskopi, primært med henblik på at finde ellers ikke diagnosticeret peritoneal karcinose, indiceret (51, 64) [2a]. Laparoskopi har høj sensitivitet for peritoneal karcinose. Fundet af M1 sygdomsstadie ved laparoskopi (undtagen positiv cytologi ved peritoneal washing alene) vil nedsætte antallet af unødvendige laparotomier og dermed reducere morbiditet og mortalitet i gruppen af non resektable patienter.

#### Ad anbefaling 21

I internationale guidelines anføres positiv peritoneal cytologi uden makroskopisk karcinose som uafhængig, negativ prognostisk faktor og klassificeres som M1-sygdom (64-66) [2b]. Disse patienter tilbydes dog fortsat en kurativt intenderet behandling. Anvendelse af neoadjuverende onkologisk behandling har vist at op mod 50% af patienter, som havde M1 sygdom på grund af positiv peritoneal cytologi alene, bliver cytologi negative. Dette medfører signifikant forbedret overlevelse (47, 67) [2b].

*Da hovedparten af de danske øsofagus- og ventrikelcancer patienter modtager neoadjuværende onkologisk behandling, vil rutinemæssig anvendelse af peritoneal wash ikke ændre behandlingsstrategien hos disse, i øvrigt resektable patienter. Undersøgelsen kan dog være interessant i prognostisk og forskningsmæssig sammenhæng.*

#### Patientværdier og – præferencer

Ikke angivet

#### Rationale

Ikke angivet

#### Bemærkninger og overvejelser

Ej anført.

## 4. Referencer

1. Gruppe DEC, (DEGC) d. Årsrapport 2021. 2022.
2. WHO. Classification of Tumours 5th Edition: Digestive System Tumours. . International Agency for Research on Cancer 2019.
3. James D.Brierley (editor) MKG, Christian Wittekind. . The TNM Classification of Malignant Tumours. . UICC International Union Against Cancer. 2017;8th Edition.
4. Board. WCoTE. Endocrine and neuroendocrine tumours. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer. (WHO classification of tumours series, 5th ed; vol 10) <https://publicationsiarcrf.2022>.
5. Rindi G, Mete O, Uccella S, Basturk O, La Rosa S, Brosens LAA, et al. Overview of the 2022 WHO Classification of Neuroendocrine Neoplasms. *Endocr Pathol.* 2022;33(1):115-54.
6. Chao J, Fuchs CS, Shitara K, Tabernero J, Muro K, Van Cutsem E, et al. Assessment of Pembrolizumab Therapy for the Treatment of Microsatellite Instability-High Gastric or Gastroesophageal Junction Cancer Among Patients in the KEYNOTE-059, KEYNOTE-061, and KEYNOTE-062 Clinical Trials. *JAMA Oncol.* 2021;7(6):895-902.
7. Pietrantonio F, Miceli R, Raimondi A, Kim YW, Kang WK, Langley RE, et al. Individual Patient Data Meta-Analysis of the Value of Microsatellite Instability As a Biomarker in Gastric Cancer. *J Clin Oncol.* 2019;37(35):3392-400.
8. Smyth EC, Nilsson M, Grabsch HI, van Grieken NC, Lordick F. Gastric cancer. *Lancet.* 2020;396(10251):635-48.
9. Zhao P, Li L, Jiang X, Li Q. Mismatch repair deficiency/microsatellite instability-high as a predictor for anti-PD-1/PD-L1 immunotherapy efficacy. *J Hematol Oncol.* 2019;12(1):54.
10. Haffner I, Schierle K, Raimundez E, Geier B, Maier D, Hasenauer J, et al. HER2 Expression, Test Deviations, and Their Impact on Survival in Metastatic Gastric Cancer: Results From the Prospective Multicenter VARIANZ Study. *J Clin Oncol.* 2021;39(13):1468-78.
11. Hofmann M, Stoss O, Shi D, Buttner R, van de Vijver M, Kim W, et al. Assessment of a HER2 scoring system for gastric cancer: results from a validation study. *Histopathology.* 2008;52(7):797-805.
12. Ruschoff J, Dietel M, Baretton G, Arbogast S, Walch A, Monges G, et al. HER2 diagnostics in gastric cancer-guideline validation and development of standardized immunohistochemical testing. *Virchows Arch.* 2010;457(3):299-307.
13. Ruschoff J, Hanna W, Bilous M, Hofmann M, Osamura RY, Penault-Llorca F, et al. HER2 testing in gastric cancer: a practical approach. *Mod Pathol.* 2012;25(5):637-50.
14. Subasinghe D, Acott N, Kumarasinghe MP. A survival guide to HER2 testing in gastric/gastroesophageal junction carcinoma. *Gastrointest Endosc.* 2019;90(1):44-54.
15. Doki Y, Ajani JA, Kato K, Xu J, Wyrwicz L, Motoyama S, et al. Nivolumab Combination Therapy in Advanced Esophageal Squamous-Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* 2022;386(5):449-62.
16. Medicinrådet. Pembrolizumab (Keytruda) i kombination med platin- og fluoropyrimidinbaseret kemoterapi. 2022.
17. Medicinrådet. Nivolumab (Opdivo) i kombination med fluoropyrimidin- og platinbaseret kemoterapi. 2022.
18. Wainberg ZA, Fuchs CS, Tabernero J, Shitara K, Muro K, Van Cutsem E, et al. Efficacy of Pembrolizumab Monotherapy for Advanced Gastric/Gastroesophageal Junction Cancer with Programmed Death Ligand 1 Combined Positive Score  $\geq 10$ . *Clin Cancer Res.* 2021;27(7):1923-31.
19. Janjigian YY SK, Moehler M, et al. First-line nivolumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced gastric, gastro-oesophageal junction, and oesophageal adenocarcinoma (CheckMate 649): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet.* 2021;398(10294):27-40.

20. Fiehn AK, Jepsen DNM, Achiam MP, Ugleholdt H, Federspiel B. Isolated tumor cells in regional lymph nodes in patients with adenocarcinoma of the esophagogastric junction might represent part of true metastases. *Hum Pathol.* 2019;93:90-6.
21. Jepsen DNM, Fiehn AK, Svendsen B, Achiam MP, Federspiel B. Isolated tumor cells in the regional lymph nodes in patients with squamous cell carcinoma of the esophagus are rarely observed but often represent part of a true metastasis. *Ann Diagn Pathol.* 2020;45:151478.
22. Lutken CD, Fiehn AK, Federspiel B, Achiam MP. Impact of isolated tumor cells in regional lymph nodes in adeno-and squamous cell carcinoma of the esophagus and the esophagogastric junction-A systematic review. *Pathol Res Pract.* 2019;215(5):849-54.
23. Dong Tian H-XL, Yu-Shang Yang, Hao-Ji Yan, Kai-Yuan Jiang, Yin-Bin Zheng, Zheng-Dong Zong, Han-Lu Zhang, Xiao-Guang Guo, Hong-Ying Wen, Long-Qi Chen. . The minimum number of examined lymph nodes for accurate nodal staging and optimal survival of stage T1-2 esophageal squamous cell carcinoma: A retrospective multicenter cohort with SEER database validation. *International Journal of Surgery.* 2022;Volume 104.
24. Yeung JC BM, Barbetta A, Nobel T, DeMeester SR, Louie BE, Orringer MB, Martin LW, Reddy RM, Schlottmann F, Molena D. How Many Nodes Need to be Removed to Make Esophagectomy an Adequate Cancer Operation, and Does the Number Change When a Patient has Chemoradiotherapy Before Surgery? *Ann Surg Oncol.* 2020;(4):1227-1232.
25. WHO. Classification of Tumours 5th Edition: Digestive System Tumours. International Agency for Research on Cancer. 2018.
26. Rupert Langer KB, Virchows Arch Tumor regression grading of gastrointestinal cancers after neoadjuvant therapy,. *Virchows Arch.* 2018.
27. A.M. Mandard FD, J.C. Mandard et al. . Pathologic assessment og tumor regression after preoperative chemoradiotherapy of esophageal carcinoma. *Clinicopathologic correlations.* 1994.
28. Andrianos Tsekrekos MVe. Interobserver agreement of gastric adenocarcinoma tumor regression grading system that incorporates assessment of lymph nodes. *Human Pathology.* 2021;116, 94-101.
29. G. Saliba SD, F. Carneiro et al. . Tumor regression grading after neoadjuvant treatment of esophageal and gastroesophageal junction adenocarcinoma: result of an international Delphi consensus survey. *Human Pathology.* 2021;108, 60-67.
30. Dhingra S BF, May SB, Othman MO. . Clinicopathologic correlations of superficial esophageal adenocarcinoma in endoscopic submucosal dissection specimens. *Diagn Pathol.* 2021.
31. Marginean EC DJ. Pathologic assessment of endoscopic resection specimens with superficial carcinoma of the esophagus: current practice and practical issues. 2020. *Ann N Y Acad Sci.* 2020;1482(1):130-145.
32. Ono H YK, Fujishiro M, Oda I, Uedo N, Nimura S, Yahagi N, Iishi H, Oka M, Ajioka Y, Fujimoto K. . Guidelines for endoscopic submucosal dissection and endoscopic mucosal resection for early gastric cancer (second edition). *Dig Endosc.* 2021.
33. Rustgi SD CC, Kastrinos F. . Inherited Predisposition to Gastric Cancer. *Gastrointest Endosc Clin N Am.* 2021.
34. Yaghoobi M M-BJ, Bijarchi R, Hunt RH. . What is the quantitative risk of gastric cancer in the first-degree relatives of patients? A meta-analysis. *World J Gastroenterol.* 2017.
35. Van der Post RS, et al. . Hereditary diffuse gastric cancer: updated clinical guidelines with an emphasis on germline CDH1 mutation carriers. *J Med Genet.* 2015;52(6): p. 361-74.
36. Roberts ME RJ, Marshall ML, et al. . Comparison of CDH1 Penetrance Estimates in Clinically Ascertained Families vs Families Ascertained for Multiple Gastric Cancers. *JAMA Oncol.* 2019;5(9):1325–1331.
37. Vanessa R Blair MM, Fátima Carneiro, et al. . Hereditary diffuse gastric cancer: updated clinical practice guidelines. *The Lancet Oncology.* 2020;Volume 21, Issue 8, Pages e386-e397.



38. Lobo S BP, Coulet F, Boussemart L, Golmard L, Spier I, Hüneburg R, Aretz S, Colas C, Oliveira C. . Cancer predisposition and germline CTNNA1 variants. *Eur J Med Genet.* 2021;64(10):104316.
39. Li J WS, Healey S, Beesley J, Chen X, et al. . Point Mutations in Exon 1B of APC Reveal Gastric Adenocarcinoma and Proximal Polyposis of the Stomach as a Familial Adenomatous Polyposis Variant. *Am J Hum Genet.* 2016;98(5):830-842.
40. Worthley DL PK, Wayte N, Schrader KA, Healey S, Kaurah P, Shulkes A, Grimpen F, Clouston A, Moore D, Cullen D, Ormonde D, Mounkley D, Wen X, Lindor N, Carneiro F, Huntsman DG, Chenevix-Trench G, Suthers GK. . Gastric adenocarcinoma and proximal polyposis of the stomach (GAPPS): a new autosomal dominant syndrome. *Gut.* 2012.
41. Foretová L NM, Svoboda M, Grell P, Nemeč L, Sirotek L, Obermannová R, Novotný I, Sachlova M, Fabian P, Kroupa R, Vasickova P, Házová J, Šťahlová EH, Machackova E. . GAPPS - Gastric Adenocarcinoma and Proximal Polyposis of the Stomach Syndrome in 8 Families Tested at Masaryk Memorial Cancer Institute - Prevention and Prophylactic Gastrectomies. *Klin Onkol.* 2019;109-117.
42. Blatter RH PM, Wenzel F, Gokaslan ST, Terracciano L, Ashfaq R, Heinimann K. Somatic alterations in juvenile polyps from BMPR1A and SMAD4 mutation carriers. *Genes Chromosomes Cancer.* 2015.
43. Larsen Haidle J MS, Howe JR. Juvenile Polyposis Syndrome. Adam MP, Everman DB, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Gripp KW, Amemiya A, editors. . Juvenile Polyposis Syndrome. *GeneReviews.* 2003 [updated 2022 Feb 3].
44. Jelsig A M QN, Bertelsen B et al. . Distinct gastric phenotype in patients with pathogenic variants in SMAD4: A nationwide cross-sectional study. *Endoscopy international open.* 2022.
45. Bardram L, Hansen TV, Gerdes AM, Timshel S, Friis-Hansen L, Federspiel B. Prophylactic total gastrectomy in hereditary diffuse gastric cancer: identification of two novel CDH1 gene mutations-a clinical observational study. *Fam Cancer.* 2014;13(2):231-42.
46. Khin MO, Bromham N, Harrison M, Eadon H. Assessment and management of oesophago-gastric cancer: summary of NICE guidance. *Bmj.* 2018;360:k213.
47. Lordick F, Mariette C, Haustermans K, Obermannova R, Arnold D. Oesophageal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2016;27(suppl 5):v50-v7.
48. Ajani JA, D'Amico TA, Bentrem DJ, Chao J, Corvera C, Das P, et al. Esophageal and Esophagogastric Junction Cancers, Version 2.2019, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2019;17(7):855-83.
49. Ajani JA, D'Amico TA, Almhanna K, Bentrem DJ, Chao J, Das P, et al. Gastric Cancer, Version 3.2016, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2016;14(10):1286-312.
50. Coburn N, Cosby R, Klein L, Knight G, Malthaner R, Mamazza J, et al. Staging and surgical approaches in gastric cancer: A systematic review. *Cancer Treat Rev.* 2018;63:104-15.
51. Smyth EC, Verheij M, Allum W, Cunningham D, Cervantes A, Arnold D. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2016;27(suppl 5):v38-v49.
52. Barber TW, Duong CP, Leong T, Bressel M, Drummond EG, Hicks RJ. 18F-FDG PET/CT has a high impact on patient management and provides powerful prognostic stratification in the primary staging of esophageal cancer: a prospective study with mature survival data. *J Nucl Med.* 2012;53(6):864-71.
53. Blencowe NS, Whistance RN, Strong S, Hotton EJ, Ganesh S, Roach H, et al. Evaluating the role of fluorodeoxyglucose positron emission tomography-computed tomography in multi-disciplinary team recommendations for oesophago-gastric cancer. *Br J Cancer.* 2013;109(6):1445-50.
54. Foley KG, Christian A, Fielding P, Lewis WG, Roberts SA. Accuracy of contemporary oesophageal cancer lymph node staging with radiological-pathological correlation. *Clin Radiol.* 2017;72(8):693.e1-e7.
55. Hu J, Zhu D, Yang Y. Diagnostic value of 18F-fluorodeoxyglucose positron-emission tomography/computed tomography for preoperative lymph node metastasis of esophageal cancer: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2018;97(50):e13722.

56. Jiang C, Chen Y, Zhu Y, Xu Y. Systematic review and meta-analysis of the accuracy of 18F-FDG PET/CT for detection of regional lymph node metastasis in esophageal squamous cell carcinoma. *J Thorac Dis.* 2018;10(11):6066-76.
57. Kim TJ, Kim HY, Lee KW, Kim MS. Multimodality assessment of esophageal cancer: preoperative staging and monitoring of response to therapy. *Radiographics.* 2009;29(2):403-21.
58. Shi W, Wang W, Wang J, Cheng H, Huo X. Meta-analysis of 18FDG PET-CT for nodal staging in patients with esophageal cancer. *Surg Oncol.* 2013;22(2):112-6.
59. van Vliet EP, Heijenbrok-Kal MH, Hunink MG, Kuipers EJ, Siersema PD. Staging investigations for oesophageal cancer: a meta-analysis. *Br J Cancer.* 2008;98(3):547-57.
60. Yamada A, Oguchi K, Fukushima M, Imai Y, Kadoya M. Evaluation of 2-deoxy-2-[18F]fluoro-D-glucose positron emission tomography in gastric carcinoma: relation to histological subtypes, depth of tumor invasion, and glucose transporter-1 expression. *Ann Nucl Med.* 2006;20(9):597-604.
61. Goense L, Meziani J, van Rossum PSN, Wessels FJ, Meijer GJ, Lam M, et al. Limited additional value of cervical ultrasonography over a negative 18F-FDG PET/CT for diagnosing cervical lymph node metastases in patients with esophageal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Nucl Med Commun.* 2018;39(7):645-51.
62. Heeren PA, Jager PL, Bongaerts F, van Dullemen H, Sluiter W, Plukker JT. Detection of distant metastases in esophageal cancer with (18)F-FDG PET. *J Nucl Med.* 2004;45(6):980-7.
63. James D. Brierley (editor) MKG, Christian Wittekind. . *The TNM Classification of Malignant Tumours.* . UICC International Union Against Cancer 2017; 8th Edition.
64. Leake PA, Cardoso R, Seevaratnam R, Lourenco L, Helyer L, Mahar A, et al. A systematic review of the accuracy and utility of peritoneal cytology in patients with gastric cancer. *Gastric Cancer.* 2012;15 Suppl 1:S27-37.
65. cancer Jg. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2014 (ver. 4). *Gastric Cancer.* 2017;20(1):1-19.
66. Leake PA, Cardoso R, Seevaratnam R, Lourenco L, Helyer L, Mahar A, et al. A systematic review of the accuracy and indications for diagnostic laparoscopy prior to curative-intent resection of gastric cancer. *Gastric Cancer.* 2012;15 Suppl 1:S38-47.
67. Mezhir JJ, Shah MA, Jacks LM, Brennan MF, Coit DG, Strong VE. Positive peritoneal cytology in patients with gastric cancer: natural history and outcome of 291 patients. *Ann Surg Oncol.* 2010;17(12):3173-80.

## 5. Metode

### Litteratursøgning

Litteratursøgningen for jan. 2020 til dec. 2022 i alle afsnit undtagen afsnittet arvelig ventrikel cancer, og tumorregression efter neoadjuverende terapi, hvor hele litteratursøgningen for perioden 2010 til 2022 indgår

International Guideline Library december 2022: "esophageal cancer" og "gastric cancer".

PubMed-søgning december 2019:

1. (((("Neoplasm Staging"[Mesh]) AND "Esophageal Neoplasms"[Mesh])) AND (((("Radiology"[Mesh]) OR "Positron Emission Tomography Computed Tomography"[Mesh]) OR "Tomography, X-Ray Computed"[Mesh]) OR "Endosonography"[Mesh])
2. (((("Neoplasm Staging"[Mesh]) AND "Stomach Neoplasms"[Mesh])) AND (((("Radiology"[Mesh]) OR "Positron Emission Tomography Computed Tomography"[Mesh]) OR "Tomography, X-Ray Computed"[Mesh]) OR "Endosonography"[Mesh])

International Guideline Library december 2020: "esophageal cancer" og "gastric cancer".

Inklusionskriterier: Engelsk eller dansk sprog, primærartikler, reviews, metaanalyser og guidelines, som omhandler diagnostik og staging.

### Litteraturgennemgang

Den eksisterende litteratur vedrørende diagnostik af cancer i øvre gastrointestinalkanal omfatter case-control studier og prospektive kohorte studier (level 2 og 3). Arbejdsgruppens anbefalinger er baseret på internationale guidelines, der er brugt som grundlag for adaption til de danske retningslinjer. For uddybende information er desuden inkluderet udvalgte originalartikler og reviews i referencelisten.

### Formulering af anbefalinger

Anbefalingerne bygger på nationale retningslinjer for karcinom i ventrikel, gastroesophageale overgang og esophagus fra 2020. Arbejdsgruppen har desuden fremsøgt internationale retningslinjer og den nyeste litteratur på området og revideret materialet i konsensus.

### Interessentinvolvering

Denne udgave af retningslinjer for diagnostiske metoder og stadieinddeling har ikke været diskuteret med interessegrupper

## Høring

Ej anført.

## Godkendelse

Faglig godkendelse:

Processen i revisionen har været, at retningslinjen er blevet udformet til DMCG's kliniske retningslinjer efter DMCG's retningslinjeskabelon-og metode og godkendt i DEGC styregruppe. Endelig godkendelse af retningslinjen var den 31. jan. 2023.

Administrativ godkendelse:

27. februar 2023.

## Anbefalinger, der udløser betydelig merudgift

Anbefalingerne afspejler allerede gængs praksis og vil derfor ikke udløse merudgifter

## Behov for yderligere forskning

Sygdommen har en alvorlig prognose, og der er forsat behov for diagnostiske metoder til tidlig opsporing og nøjagtig stadietinddeling.

## Forfattere og habilitet

- Alan Patrick Ainsworth, kirurgi, overlæge, Kirurgisk Afdeling, Odense Universitetshospital. Ingen interessekonflikter.
- Rajendra Singh Garbyal, overlæge, Patologiafdelingen, Rigshospitalet. Ingen interessekonflikter.
- Katrine Stribolt, overlæge Patologisk Institut, Aarhus Universitetshospital. Ingen interessekonflikter.
- Tina Di Caterino, overlæge, Afdeling for Klinisk Patologi, Odense Universitetshospital. Ingen

## Interessekonflikter.

- Anne-Marie Jelsing, Afdelingslæge, Klinisk Genetisk klinik, Rigshospitalet. Ingen interessekonflikter
- Michael Achiam, kirurgi, overlæge, Kirurgisk Afdeling, Rigshospitalet. Ingen interessekonflikter.
- Sarunas Dikinis, kirurgi, overlæge, Klinik for Kirurgi og Kræftbehandling, Aalborg Universitetshospital. Ingen interessekonflikter.
- Stine Kramer, klinisk fysiologi og nuklearmedicin, overlæge, Nuklearmedicin og PET, Århus Universitetshospital. Ingen interessekonflikter.
- Thomas Kristensen, radiologi, overlæge, Radiologisk Klinik, 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

Esophagus- og ventrikel-kræft i Danmark har siden 2001 været tæt monitoreret gennem resultater samlet i DECVs database med indrapportering til hospitalsledelsessystemet og årlige offentlige rapporter.

### Plan for audit og feedback

Opdateringsprocessen er systematiseret ved en årlig audit af retningslinjen i forhold til behov for opdatering i henhold til nytilkommet klinisk evidens. Samtidig er der gennem den aktuelle proces i regi af RKKP blevet sikret kliniske retningslinjer af mere ensartet karakter. Der foregår årlig audit af DEGC-databasen. Databasen ønskes via LPR opkobling samt ressource tilførelse opgraderet til at kunne monitorere samtlige anbefalinger.

## 7. Bilag

### Bilag 1. Undersøgelse for mismatch repair deficiency

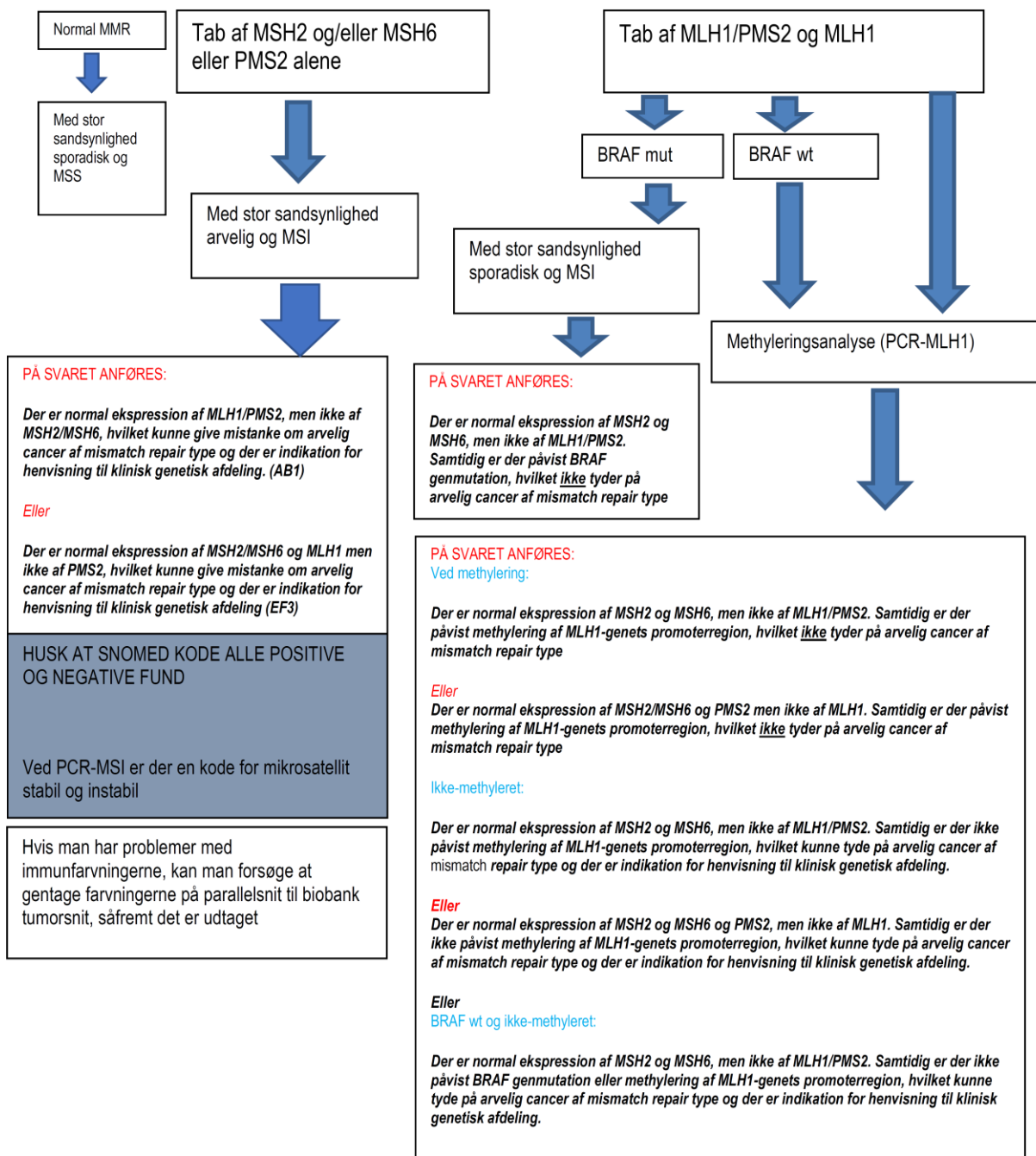
#### **UNDERSØGELSE FOR MISMATCH REPAIR DEFICIENCY**

Der laves immunhistokemisk undersøgelse for de fire mismatch repair proteiner MLH1, PMS2, MSH2 og MSH6 på alle adenokarcinomer og planocellulære karcinomer samt varianter heraf fra esophagus, GEJ, og ventrikel så vidt muligt på den diagnostiske biopsi up-front.

Der laves immunhistokemisk undersøgelse for de fire mismatch repair proteiner MLH1, PMS2, MSH2 og MSH6 og PCR-MSI på tumorvæv til genetisk udredning på foranledning af klinisk genetisk afdeling.

Ved manglende ekspresion af MLH1/PMS2 eller MLH1 alene bestilles metyleringsundersøgelse (PCR-MLH1).

Rutinesvarene påføres tekster efter nedenstående diagram. For genetisk udredning beskrives og kodes fundene.



## Bilag 2. HER2 test algoritme

Score	Operationspræparater	Biopsier	HER2 tolkning
0	Ingen reaktion eller membranfarvning i < 10% af tumorceller	Ingen reaktion eller membranfarvning i tumorceller	negativ
1+	Svag/knapt erkendelig membran reaktion i <10% af tumorcellerne. Reaktionen er kun inkomplet til stede	Ansamlinger af tumorceller (<5) med svag/knapt erkendelig membranfarvning, uanset andel tumorceller med reaktion	Negativ
2+	Svag til moderat komplet, basolateral eller lateral membranfarvning i $\geq 10\%$ af tumorcellerne	Grupper af tumorceller ( $\geq 5$ ) med svag til moderat komplet, basolateral eller lateral membran reaktion, uanset andel tumorceller med reaktion	Borderline*
3+	Kraftig komplet, basolateral eller lateral membranfarvning i $\geq 10\%$ af tumorcellerne	Grupper af tumorceller med kraftig komplet, basolateral, eller lateral membranfarvning uanset andel tumorceller med reaktion	Positiv

\*suppleres med in situ hybridisering.

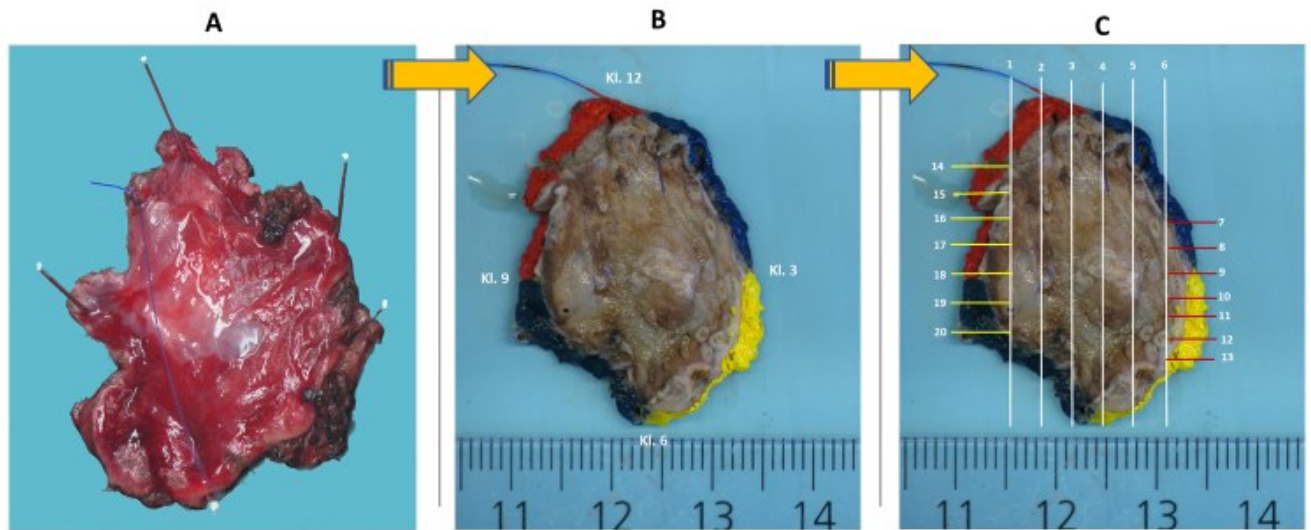
Kilde: World Journal of Gastroenterology. HER2 testing in gastric cancer: An update. May 21, 2016, Vol. 22, issue 19



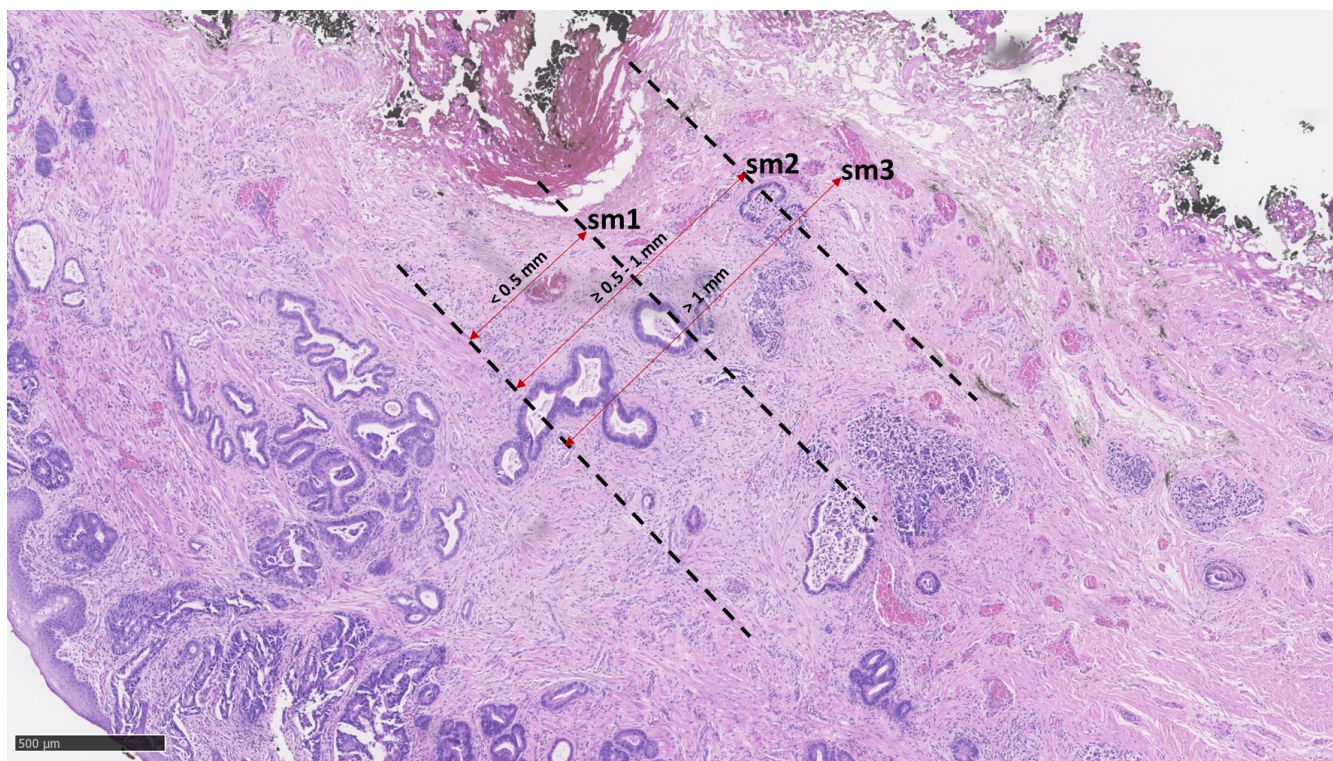
### Bilag 3. Endoskopiske sub-mukosal dissektion (ESD) / Endoskopiske mukosal resektion (EMR) præparater

Modtages opspændt med markering sv t kl. 12 (se. A). Farves med tusch (se B), og fotograferes.

Resektatet skæres fra kl. 03-09 i tynde skiver. Den første og den sidste (mest laterale, dvs. kl. 9 og 3) skiver laves krydsnit. (se C)



Bilag 4. I tilfælde af pT1b tumor; angives præcise dybt af invasion i.e. < 0,5 mm (Sm1), 0,5 – 1 mm (Sm2) og > 1 mm (Sm3)



## 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](http://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.