Esophagus- og ventrikelcancer

– Patologi og stadieinddeling inkl. arvelig ventrikelcancer

Version 1.0

GODKENDT
Faglig godkendelse
29. januar 2025 (DEGC)

Administrativ godkendelse
19. marts 2025 (Sekretariatet for Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet)

REVISION
Planlagt: 31. januar 2026

INDEKSERING
Patologi, inkl. arvelig ventrikelcancer

Nyt siden sidst (ændringslog)

Retningslinjeafsnit	Beskrivelse af ændring
Titel	Tidligere titel: Esophagus- ventrikelcancer – Patologi diagnostiske metoder og stadieinddeling
Anbefalinger	Ad anbefaling 8d, og 9-21: Er fjernet
Litteratur- og evidensgennemgang	Klargjorde betydning ved omformulering uden fagligt tab. Den potentielle tilføjelse af nye metoder og markører i den nærmeste fremtid er nævnt med forbehold i fodnoten
Referencer	Inklusion af 11 nye referencer
Litteratursøgning	Den potentielle tilføjelse af nye metoder og markører i den nærmeste fremtid, og arvelige cancer: Jan 2020 til dec. 2024.
Formulering af anbefalinger	1. Ad anbefaling 4: Skiftet terminologi uden fagligt tab 2. Ad anbefaling 8b: Justering af aldersgrænser 3. Ad anbefaling 8b: Klargjorde anbefalingens betydning ved omformulering 4. Ad anbefaling 7: Klargjorde anbefalingens betydning ved omformulering
Høring og godkendelse	29.jan 2025
Forfattere	Inklusion af Morten Thorsteinsson for arvelig ventrikelcancer samt eksklusion af alle forfattere, som tidligere var involveret i afsnittet om diagnostiske metoder.
Bilag	Klargjorde betydning ved omformulering uden fagligt tab

Indholdsfortegnelse

1. Anbefalinger (Quick guide) 3
Esophagus - og ventrikelkarcinomer 3
2. Introduktion 4
3. Grundlag 5
Esophagus - og ventrikelkarcinomer 5
4. Referencer 21
5. Metode 25
6. Monitorering 27
7. Bilag 28
8. Om denne kliniske retningslinje 33

1. Anbefalinger (Quick guide)

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 eller MLH1 skal MLH1- methyleringsanalyse og evt. BRAF -genanalyse udføres (A)**

5. **Alle adenokarcinomer skal undersøges immunhistokemisk for HER2. Ved score på 2+ foretages in situ hybridisering (A)**

6. **Alle adeno og planocellulærekarcinomer 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, især i ikke forbehandlede tilfælde (B)**

8. **Arvelig ventrikelcancer:**

    a. **Alle patienter < 50 år med ventrikelcancer skal henvises til klinisk genetisk udredning for mulige arvelig cancer (B)**

    b. **Ved påvist patogen variant CDH1 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. **Hvis patienten ikke ønsker operation, bør vedkommende gastroskoperes årligt med mindst 30 biopsier (A)**

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)(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 selektere 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 (3).

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

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 eller MLH1 skal MLH1-methyleringsanalyse og evt. BRAF -genanalyse udføres (A)**

5. **Alle adenokarcinomer skal undersøges immunhistokemisk for HER2. Ved score på 2+ foretages in situ hybridisering (A)**

6. **Alle adeno og planocellulærekarcinomer 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, især i ikke forbehandlede tilfælde (B)**

8. **Arvelig ventrikelcancer:**

    a. **Alle patienter < 50 år med ventrikelcancer skal henvises til klinisk genetisk udredning for mulige arvelig cancer (B)**

    b. **Ved påvist patogen variant CDH1 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. **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:

Esophaguskarcinomer:

- Planocellulære karcinomer i esophagus er esophaguskarcinomer, 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 (A)

Ventrikelkarcinomer:

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

Ad anbefaling 2:

Esophaguskarcinomer skal TNM-klassificeres som esophaguscancer iht. UICC's 8. udgave

Ventrikelkarcinomer 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 esophaguskarcinomer med mindre tumors epicenter ligger mere end 2 cm distalt for GEJ, idet tumor her pTNM-klassificeres som ventrikelcancer (2, 4) (A)

Patologisk anatomi og stadieinddeling

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 (5).

Karcinomerne inddeles i:

- Esophaguskarcinomer
- Ventrikelkarcinomer

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 neuroendokrint karcinom (især storcellet subtype) / MiNEN med storcellet neuroendokine komponent (5, 6) (A).

<u>Tumortyper i esophagus</u>

Karcinomerne i esophagus inddeles efter WHO klassifikationen (5), som nedenfor anført.

- Adenokarcinom NOS

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

Tumortyper i ventrikel

Karcinomerne i ventrikel inddeles efter WHO klassifikationen(5), som nedenfor anført.

- Adenokarcinom NOS
  - Tubulært adenokarcinom
  - Parietalcelle karcinom
  - Adenokarcinom med blandede subtyper
  - Papillært adenokarcinom NOS
  - Mikropapillært karcinom NOS
  - Mucoepidermoidt karcinom
  - Mucinøst adenokarcinom
  - Signetringscelle karcinom
  - Poorly cohesive karcinom
  - Medullært karcinom med lymfoidt stroma
  - Hepatoidt adenokarcinom
  - Paneth cellekarcinom
- Planocellulære karcinom NOS
- Adenoskvamøst karcinom
- Karcinom, udifferentieret NOS

  - Large cell karcinom med rhabdoid fænotype
  - Pleomorft karcinom
  - Sarkomatoidt karcinom
- Karcinom med osteoklast lignende kæmpeceller
- Gastroblastom
- Neuroendokrint karcinom (NEC) NOS
  - Storcellet neuroendokrint karcinom
  - Småcellet neuroendokrint karcinom
- Blandet neuro-endokrin og non-neuroendokrin Neoplasi (MiNEN)

Ad anbefaling 3 og 4 (MMR/MSI)
Alle biopsier med karcinom skal have foretaget supplerende undersøgelse for mismatch repair proteiner (Bilag 2) [1b].

Ved manglende ekspression af MLH1 / PMS2 eller MLH1 skal der foretages undersøgelse for methylering af MLH1, og evt. BRAF -gens analyse. Se bilag 2 mhp. arvelighed [1b].
Da der er høj konkordans mellem dMMR og MSI-high behøver man ikke at supplere med PCR-MSI.

Resultatet af MMR-proteinerne har betydning for:

- Behandlingsstrategi
- Prognose
- Arvelighed

(7-10) (A) [1b].

Ad anbefaling 5 (HER2)
Alle biopsier med adenokarcinom skal testes 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 mammakarcinom. (Se Bilag 3)

Ved en positivitet der scores som 2+ foretages supplerende in-situ hybridisering undersøgelse (11-15) [1a].

Ad anbefaling 6 (PDL-1)
Alle biopsier med karcinom, både adenokarcinom og planocellulære karcinom, skal testes immunhistokemisk for PD-L1 status. Den præcise "combined positive score" (CPS) angives for både adenokarcinom og planocellulære karcinom, mens "tumor proportion score" (TPS) også skal angives for planocellulære karcinom.

Den anvendte klon anføres i patologibeskrivelsen. Resultatet af PD-L1 score har betydning for behandlingsstrategi (16-20) [1b].

* En ny PD-L1-scoringmetode, kaldet "tumor area positivity" (TAP) score (21), er blevet anvendt i flere fase 3 randomiserede studier til at evaluere effekten af tislelizumab hos patienter med esophagus planocellulært karcinom samt hos patienter med adenokarcinom i GEJ og ventriklen, hvor TAP-scoren er ≥ 5 %(22-24) [1b, A]. Derudover findes der studier, der dokumenterer overensstemmelsen mellem CPS- og TAP-scoringmetoderne (21, 25)[1b]

*To fase 3-studier (26, 27) har vist en signifikant effekt af zolbetuximab i kombination med kemoterapi som førstelinjebehandling til patienter med HER2- og PD-L1-negativt samt Claudin / CLDN18.2-positivt adenokarcinom i GEJ eller ventriklen. Positivitet defineres som moderate til stærke membranøse reaktioner i >75 % af tumorcellerne (1b, A).

** Ikke vurderet af danske myndigheder, venligst se DEGCs Onkologisk behandling af ikke-kurabel cancer i esophagus og ventrikel*

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, især i ikke forbehandlede tilfælde (28-30) [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 tumorers 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 (31, 32) [2b].

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

Man bør sikre, at der identificeres mindst 14 lymfeknuder. Hvis færre end 14 lymfeknuder identificeres, bør restvævet fra alle de udtagne stationer indstøbes. Såfremt der ikke påvises lymfeknudemetastaser, men det anbefalede antal på 14 lymfeknuder stadig ikke opnås, selv efter genundersøgelse af det resterende indstøbte væv fra alle stationer, klassificeres det fortsat 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 markerer orale resektionsrand med lang sutur svarende til lille kurvatursiden
Kirurgen markerer 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 markeringer 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 tumorens relation til den profunde flade. Hele den orale og anale resektionsrand, hvis lokaliseret i esophagus, indstøbes, medmindre resektionsrandene er blevet erklæret tumorfri ved frysesnitsundersøgelse. 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, der inkluderer tumor, herunder at udtage rigeligt væv oralt for tumor for derved at kunne vurdere længden af tumorvækst op under normal esophagusslimhinde.

Overgang fra tumor til slimhinden oralt og analt skal være repræsenteret ligesom tumors dybeste vækst med relation til profunde flade og, hvis relevant, serosa.

Hvis tumor i de udtagne snit ikke gennemvokser tunica muscularis (pT2), 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, 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 distalt fra GEJ, idet tumor her pTNM-klassificeres som ventrikelcancer. Se pTNM klassifikation for denne.

Præparation, Makroskopisk beskrivelse, og udskæringsprocedure*: 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 anbefaling 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 påvises 16 eller flere lymfeknuder for at vurdere N0 sygdom.
Alle de udtagne regionale lymfeknuder bør undersøges mikroskopiskfor at bestemme den patologiske N-kategori. Antal af lymfeknuder og antal af lymfeknudemetastaser skal både rapporteres og angives med diagnosekoder.
Man bør sikre, at der identificeres mindst 16 lymfeknuder. Hvis færre end 16 lymfeknuder identificeres, bør restvævet fra alle de udtagne stationer indstøbes. Såfremt der ikke påvises lymfeknudemetastaser, men det anbefalede antal på 16 lymfeknuder stadig ikke opnås, selv efter genundersøgelse af det resterende indstøbte væv fra alle stationer, klassificeres det fortsat 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.

M Fjernmetastaser:

- M0 Ingen fjernmetastaser (anvendes kun efter obduktion)
- M1 Fjernmetastaser (histologisk påvist) (4)[A].

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 resektionsflade. 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 differentieret adenokarcinom / poorly kohæsive karcinom / signetringcelle karcinom skal hele anale resektionsranden 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, evt. tumor infiltration under normal slimhinde. 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, 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 (33).

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

Forskellige præfixer til TNM klassifikationen kan være praktiske at anvende:

- cTNM angiver den kliniske TNM-vurdering

- pTNM angiver den patologiske TNM efter vurdering af resektatet.
- y præfixet kan anvendes på resektatet, hvis patienten inden operationen har fået kemo-og/eller strålebehandling. For eksempel angiver ypT0N1, at primærtumor er forsvundet ved den præoperative behandling, men at der stadig fandtes en lymfeknude med metastatisk tumorvæv (4) [A].

Resektionsrande / flader

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

Den profunde resektionsflade bør ikke betragtes som en egentlig kirurgisk resektionsflade (især ved esophagusresektioner, da den repræsenterer områder hvor esophagus peroperativt løsnes fra diverse lymfeknude stationer der fremsendes separat til mikroskopisk vurdering). Ved tumorindvækst i naboorganer opstår der en kirurgisk resektionsflade der skal sutur markeres (af kirurgen) 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 (34) 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 (35) som ikke inkluderer responsevaluering af lymfeknudestationerne og primært var udviklet til vurdering af planocellulære karcinomer.

Et internationalt studie fra 2021 The Delphi consensus survey (36, 37) 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 Udskæring

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 4)

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: (38-40)[2b].

- Tumors makroskopisk og histologisk diameter
- Forekomst af lavt differentierede tumor komponent, ulceration, lymfekar og kar 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), ≥ 0, 5 mm – 1 mm (Sm2) og > 1 mm (Sm3) under lamina muscularis mucosa (fra den profund side af). (Se bilag 5)

Arvelig ventrikel cancer

Ad anbefaling 8
Familiær 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 (41-43) [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 (41, 44) [3a]

Hereditær diffus ventrikelcancer (HDGC)

Det hyppigste arvelige cancersyndrom, der medfører betydelig øget risiko for ventrikelcancer, er *hereditær diffus ventrikelcancer* (HDCG), 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(41). Dertil kommer, at kvinder har en livstidsrisiko på ca. 55 % for at udvikle lobulær mammacancer (44) [3a].

Manifestationsformen er diffust spredende signetringscellekarcinom (der klinisk præsenterer sig som 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 (45) bør man overveje kontrolprogram for patienter og familiemedlemmer, hvor genetisk analyse af *CDH1* og *CTNNA1* er negativ, hvis følgende er opfyldt: [A]

- 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(46). 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 (45).
Der bør foretages multiple målrettede og random biopsier ved overvågningsendoskopi. Mindst 30 random biopsier, fem fra hvert sted (cardia, fundus, corpus, angulus, antrum og præpylorisk) anbefales. Den endoskopiske procedure og bioptering bør udføres iht. enten Bethesda eller Cambridge protokollen (47, 48).

Andre genetiske cancersyndromer
Man har kendskab til få andre cancerprædispositionssyndromer, der øger 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) (49, 50). Man ser en øget risiko for adenokarcinomer i ventriklen på 12-20% om end risikoen er behæftet med usikkerhed (51). Der er set ventrikelcancer i alderen 20-75 år. Tilstanden er autosomal dominant med ukendt penetrans.
En øget risiko for adenocarcinomer i ventriklen er også velbeskrevet ved Juvenil Polypose syndrom, og fortrinsvist hos patienter, der bærer patogene varianter i *SMAD4* (52, 53). 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 ventriklen, der ofte nødvendiggør gastrektomi (54). Tilstanden er autosomal dominant og alle vil opleve at få symptomer på tilstanden i løbet af livet (100% penetrans).
Ved Lynch Syndrom ser man også 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* (deletioner) og ofte også manglende ekspression ved IHC på tumorvæv. 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 poorly-cohesive/signetringscellekarcinom uanset alder.

Genetisk udredning anbefales ved: (41, 43, 44, 55)(B) [3b].

- Ventrikelcancer under 50 år uanset histologisk subtype
- Poorly cohesive/signetringscellekarcinom uanset alder
- 2 tilfælde af ventrikelcancer blandt 1. gradsslægtninge uanset alder
- Manglende eller nedsat ekspression 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 signetringceller.

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*, der er associeret til GAPPS ikke altid undersøges ved et standardgenpanel, men kan påvises ved Whole Genome Sequencing

Udskæringsprocedure for profylaktisk gastrektomi
Det anbefales at hele ventriklen 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. Tumor foci og in-situ forandringer visualiseres bedst ved farvning for PAS+amylase (41, 56) [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.

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. Sundhedsstyrelsen. Pakkeforløb for kræft i spiserør og mavesæk. København S: Sundhedsstyrelsen; 2023 maj 2023.
4. James D.Brierley (editor) MKG, Christian Wittekind. . The TNM Classification of Malignant Tumours. ,. UICC International Union Against Cancer. 2017;8th Edition.
5. Board. WCoTE. Endocrine and neuroendocrine tumours. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer. (WHO classification of tumours series, 5th ed; vol 10) https://publicationsiarcfr. 2022.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. Smyth EC, Nilsson M, Grabsch HI, van Grieken NC, Lordick F. Gastric cancer. Lancet. 2020;396(10251):635-48.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. 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 Archiv : an international journal of pathology. 2010;457(3):299-307.
14. 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.
15. Subasinghe D, Acott N, Kumarasinghe MP. A survival guide to HER2 testing in gastric/gastroesophageal junction carcinoma. Gastrointest Endosc. 2019;90(1):44-54.
16. 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.
17. Medicinrådet. Pembrolizumab (Keytruda) i kombination med platin- og fluoropyrimidinbaseret kemoterapi. 2022.
18. Medicinraadet. Nivolumab (Opdivo) i kombination med fluoropyrimidin- og platinbaseret kemoterapi. 2022.
19. 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 >/=10. Clin Cancer Res. 2021;27(7):1923-31.

20. 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.
21. Liu C, Fang F, Kong Y, ElGabry EA. Tumor Area Positivity (TAP) score of programmed death-ligand 1 (PD-L1): a novel visual estimation method for combined tumor cell and immune cell scoring. Diagnostic Pathology. 2023;18(1):48.
22. Qiu MZ, Oh DY, Kato K, Arkenau T, Tabernero J, Correa MC, et al. Tislelizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy as first line treatment for advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma: RATIONALE-305 randomised, double blind, phase 3 trial. Bmj. 2024;385:e078876.
23. Shen L, Kato K, Kim SB, Ajani JA, Zhao K, He Z, et al. Tislelizumab Versus Chemotherapy as Second-Line Treatment for Advanced or Metastatic Esophageal Squamous Cell Carcinoma (RATIONALE-302): A Randomized Phase III Study. J Clin Oncol. 2022;40(26):3065-76.
24. Xu J, Kato K, Raymond E, Hubner RA, Shu Y, Pan Y, et al. Tislelizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy as first-line treatment for advanced or metastatic oesophageal squamous cell carcinoma (RATIONALE-306): a global, randomised, placebo-controlled, phase 3 study. Lancet Oncol. 2023;24(5):483-95.
25. Klempner SJ, Cowden ES, Cytryn SL, Fassan M, Kawakami H, Shimada H, et al. PD-L1 Immunohistochemistry in Gastric Cancer: Comparison of Combined Positive Score and Tumor Area Positivity Across 28-8, 22C3, and SP263 Assays. JCO Precis Oncol. 2024;8:e2400230.
26. Shah MA, Shitara K, Ajani JA, Bang YJ, Enzinger P, Ilson D, et al. Zolbetuximab plus CAPOX in CLDN18.2-positive gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma: the randomized, phase 3 GLOW trial. Nat Med. 2023;29(8):2133-41.
27. Shitara K, Lordick F, Bang YJ, Enzinger P, Ilson D, Shah MA, et al. Zolbetuximab plus mFOLFOX6 in patients with CLDN18.2-positive, HER2-negative, untreated, locally advanced unresectable or metastatic gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (SPOTLIGHT): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial. Lancet. 2023;401(10389):1655-68.
28. 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.
29. 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.
30. 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.
31. 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.
32. 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.
33. WHO. Classification of Tumours 5th Edition: Digestive System Tumours. International Agency for Research on Cancer. 2018.

34. Rupert Langer KB, Virchows Arch Tumor regression grading of gastrointestinal cancers after neoadjuvant therapy,. Virchows Archiv : an international journal of pathology. 2018.
35. A.M. Mandard FD, J.C. Mandard et al. . Pathologic assessment og tumor regression after preoperative chemoradiotherapy of esopheal carcinoma. Clinicopathologic correlations. 1994.
36. Andrianos Tsekrekos MVea. Interobserver agreement of gastric adenocarcinoma tumor regression grading system that incorporates assessment of lymph nodes. Human Pathology. 2021;116, 94-101.
37. 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.
38. Dhingra S BF, May SB, Othman MO. . Clinicopathologic correlations of superficial esophageal adenocarcinoma in endoscopic submucosal dissection specimens. Diagn Pathol. 2021.
39. 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.
40. 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.
41. Rustgi SD CC, Kastrinos F. . Inherited Predisposition to Gastric Cancer. Gastrointest Endosc Clin N Am. 2021.
42. 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.
43. 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.
44. 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.
45. 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.
46. 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.
47. Asif B, Sarvestani AL, Gamble LA, Samaranayake SG, Famiglietti AL, Fasaye GA, et al. Cancer surveillance as an alternative to prophylactic total gastrectomy in hereditary diffuse gastric cancer: a prospective cohort study. Lancet Oncol. 2023;24(4):383-91.
48. Curtin BF, Gamble LA, Schueler SA, Ruff SM, Quezado M, Miettinen M, et al. Enhanced endoscopic detection of occult gastric cancer in carriers of pathogenic CDH1 variants. J Gastroenterol. 2021;56(2):139-46.
49. 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.
50. 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.
51. Foretová L NM, Svoboda M, Grell P, Nemec L, Sirotek L, Obermannová R, Novotný I, Sachlova M, Fabian P, Kroupa R, Vasickova P, Házová J, Sťahlová 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.

52. 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.
53. 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].
54. 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.
55. Blair VR, McLeod M, Carneiro F, Coit DG, D'Addario JL, van Dieren JM, et al. Hereditary diffuse gastric cancer: updated clinical practice guidelines. Lancet Oncol. 2020;21(8):e386-e97.
56. 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.

5. Metode

Litteratursøgning

Litteratursøgningen for jan. 2022 til dec. 2024 i alle afsnit undtagen afsnittet arvelig ventrikel cancer, og tumorregression efter neoadjuverende terapi, hvor hele litteratursøgningen for perioden 2010 til 2024 indgår

International Guideline Library December 2024: ” esophageal cancer” og ”gastric cance

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 2023. Arbejdsgruppen har desuden fremsøgt internationale retningslinjer og den nyeste litteratur på området og revideret materialet i konsensus.

Interessentinvolvering

Patienter har ikke været direkte involveret i udarbejdelsen af denne kliniske retningslinje

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 29 jan. 2025

Administrativ godkendelse:
19. marts 2025

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 stadieinddeling.

Forfattere og habilitet

- Rajendra Singh Garbyal, overlæge, Patologiafdeling, Rigshospitalet. Ingen interessekonflikter.
- Katrine Stribolt, overlæge Patologisk Institut, Aarhus Universitetshospital. Ingen interessekonflikter.
- Tina Di Caterino, overlæge, Afdeling for Klinisk Patologi, Odense Universitetshospital. Ingen interessekonflikter
- Morten Thorsteinsson, overlæge, Afdeling for Transplantation og Sygdomme i Fordøjelsessystemet, Rigshospitalet. Ingen interessekonflikter
- Anne-Marie Jelsig, Afdelingslæge, Klinisk Genetisk 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

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 Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstitut blevet sikret kliniske retningslinjer af mere ensartet karakter.

Retningslinjen opdateres i DEGC regi i 2026.

Version af retningslinjeskabelon

Retningslinjen er udarbejdet i version 10 af skabelonen.

6. Monitorering

Udvikling af kvaliteten på dette område understøttes af viden fra DEGC i regi af Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstitut, idet indikatorerne i databasen skal belyse relevante kliniske retningslinjer.

Den kliniske kvalitetsdatabases styregruppe har mandatet til at beslutte databasens indikatorsæt, herunder hvilke specifikke processer og resultater der monitoreres i databasen.

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 ressourcetilførelse opgraderet til at kunne monitorere samtlige anbefalinger.

7. Bilag

Bilag 1 – Ændringslog fra tidligere versioner

Nyt siden version 1.0

Retningslinjeafsnit	**Beskrivelse af ændring** *Beskriv kort de udførte ændringer ud for det relevante afsnit, så det er tydeligt, hvilke ændringer der er foretaget og hvorfor)*
Anbefalinger	1. Inklusion af PD-L1 **(anb. Nr. 6)** status for eventuel immunterapi. 2. Inklusion af **anb. Nr. 8a** for arvelig ventrikelcancer udredning. 3. **Anb.3** MMR-status: Ny sproglig formulering uden ændringer i indholdet. 4. PET/CT: **Anb. Nr. 12-14** ny formulering 5. EUS/EUS-FNA: **Anb. Nr.19** for den præterapeutiske stadievurdering 6. Laparoskopi: **Anb. 21** ny formulering
Litteratur- og evidensgennemgang	1. Generelt er hele afsnittet blevet omstruktureret for et overskueligt og bedre overblik uden at ændre på det faglige indhold **2.** Inklusion af **Ad anbefaling 6** om PD-L1 **3.** Omformulering i afsnit **Resektionsrande / flader** **4.** Inklusion af afsnit **Tumors regressionsgrader** **5.** Inklusion af afsnit Endoskopiske sub-mukosal dissektion **(ESD)** / Endoskopiske mukosal resektion **(EMR)** præparater **6. Ad anbefaling 8:** Helt nyt afsnit af arvelig gastrisk cancer (HDGC), inkl. diagnostik, behandling og andre genetiske cancersyndromer og deres udredning er inkluderet **7. Ad anbefaling 12-14:** PET/CT: Omformulering af afsnit **8. Ad anbefaling 15-16:CT;** Omformulering af afsnit **9. Ad anbefaling 19: EUS / FNA:** Omformulering af afsnit **Ad anbefaling 20-21: Laparoskopi;** Omformulering af afsnit
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

Bilag 2 - Undersøgelse for mismatch repair defiency

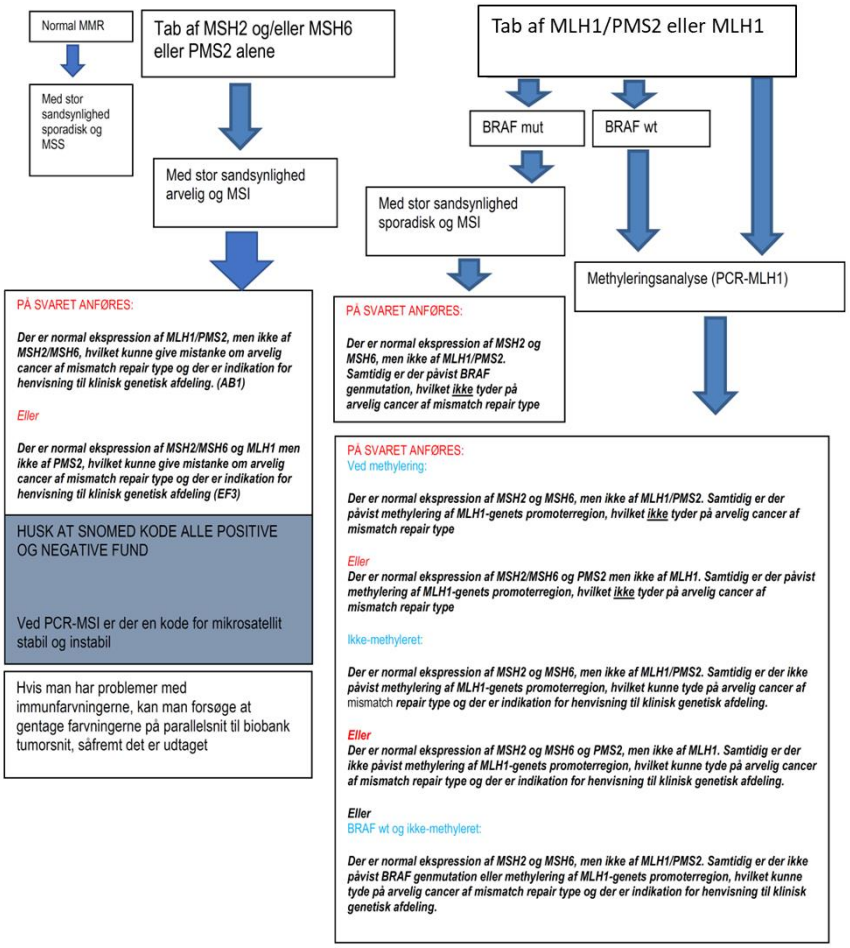
UNDERSØGELSE FOR MISMATCH REPAIR DEFIENCY

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 ekspression af MLH1/PMS2 eller MLH1 alene bestilles methyleringsundersøgelse (PCR-MLH1).

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



Bilag 3 - 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 ≥10% af tumorcellerne	Grupper af tumorceller (≥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 ≥ 10% af tumorcellerne	Grupper af tumorceller med kraftig komplet, basolateral, eller lateral membranfarvning uanset andel tumorceller med reaktion	Positiv

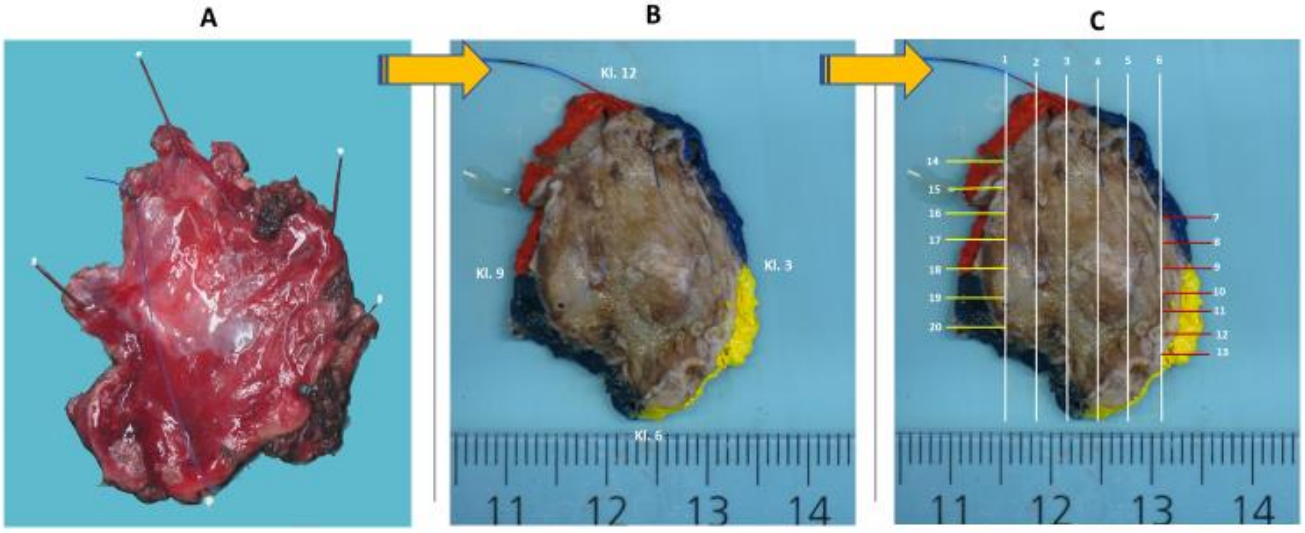
*suppleres med in situ hybridisering.

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

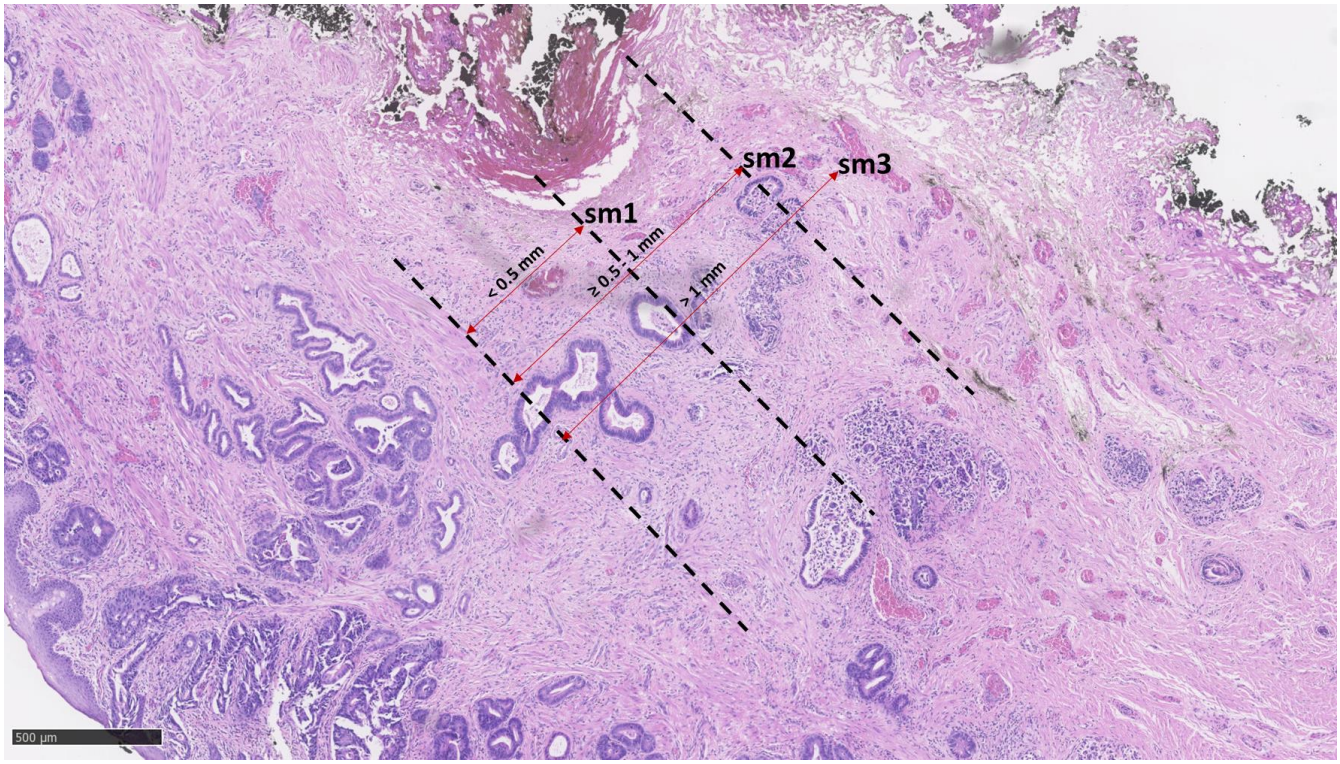
Bilag 4 - Endoskopiske sub-mukosal dissektion (ESD) / Endoskopiske mukosal resektion (EMR) præparater

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 5 - 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 Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstitut. 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 Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstitut.