



Esophagus og ventrikel cancer

- Patologi, diagnostiske metoder og stadieinddeling

Version 1.0

GODKENDT

Faglig godkendelse

11. juni 2020 (DMCG)

Administrativ godkendelse

4. november 2020 (Sekretariatet for
Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet)

REVISION

Planlagt: 1. marts 2023

INDEKSERING

Diagnostik, patologi, endoskopi

Indholdsfortegnelse

1. Anbefalinger (Quick guide)	2
Patologi	2
Endoskopi og biopsi	3
PET/CT	3
Computer tomografi skanning (CT)	3
MR-skanning	4
EUS/EUS-FNA	4
Laparoskopi, laparoskopisk ultralydsskanning (LUS) og intraoperativ ultralydsskanning (IUS)	4
2. Introduktion	5
3. Grundlag	6
Patologi	6
Endoskopi og biopsi	18
PET/CT skanning	19
Computer tomografi skanning (CT)	21
MR-skanning	22
EUS/EUS-FNA	23
Laparoskopi, peritoneal washing, laparoskopisk ultralydsskanning (LUS) og intraoperativ ultralydsskanning (IUS)	24
4. Referencer	25
5. Metode	27
6. Monitoreringsplan	28
7. Bilag	29
8. Om denne kliniske retningslinje	31

1. Anbefalinger (Quick guide)

Patologi

Esophagus og ventrikelkarcinomer:

1. Det anbefales at klassificere tumorer i øvre GI ifølge WHO Digestive tumours 2019 mhp at kunne sammenligne behandlinger for de forskellige tumorer både nationalt og internationalt (A).
2. Det anbefales at anvende UICC's TNM klassifikation (nyeste udgave (8 udgave)) mhp behandlingsstrategi og virkning (A).
3. Alle karcinomer skal undersøges immunhistokemisk for mismatch repair proteiner (MMR) som er et indirekte udtryk for MSIh (A).
 - Dels mhp prognose
 - Dels mhp evt behandlingsstrategi
 - Og dels mhp arvelighed
4. Ved defekt MLH1 og PMS2 kan PCR-MLH1(A) udføres.
5. Alle adenokarcinomer skal undersøges immunhistokemisk for HER2. Ved scoring på 2 foretages FISH (A).
6. Ved fund af isolerede tumorceller i regionale lymfeknuder bør man skære dybere med 200 my's mellemrum x 3-5 med henblik på fund af reel metastase (B).

Arvelig ventrikelcancer:

7. Ved påvist CDH1 mutation anbefales profylaktisk ventrikelresektion, hvor man skal sikre sig at alt ventrikelvæv er fjernet evt ved frys af esophagus og duodenale resektionsrande (A).
8. Farvning med PAS+Amylase er tilstrækkelig til nemt at visualisere tumorcellerne (B).
9. Snit fra ventriklen bør kortlægges og signetringscelle foci, som regel pT1a foci, markeres (C).
10. Hvis patienten ikke ønsker operation bør vedkommende gastroskoperes årligt med

mindst 30 biopsier (A)

Endoskopi og biopsi

11. Endoskopi incl. biopsi skal foretages som førstevalgsundersøgelse ved diagnostik af øvre gastrointestinal cancer (B).
12. Ved endoskopisk mistanke om karcinom, men negative biopsier, skal endoskopi og biopsi gentages (D).
13. Ved fortsat mistanke om malignitet trods negativ re-biopsi, bør der foretages videre udredning med EUS og/eller endoskopisk mukosa resektion (EMR) (D).

PET/CT

14. PET/CT skal foretages hos potentielt kurable patienter med cancer i esophagus og GEJ med henblik på staging (B).
15. PET/CT skal foretages hos potentielt kurable patienter med cancer i ventriklen, men pga. varierende FDG-optagelse i forskellige histologiske cancertyper er sensitiviteten lavere end for esophaguscancer (D)
16. PET-positive fund bør i tvivlstilfælde histologisk verificeres eller verificeres med anden billedmodalitet – herunder ultralyd med kontrast eller MR. Bioptisk verifikation vil særligt være relevant ved mistanke om oligometastatisk sygdom (D).
17. 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)

18. CT af thorax og abdomen kan benyttes til stadieinddeling hos ikke operable patienter (B).
19. CT af thorax og abdomen skal benyttes til responsevaluering efter neoadjuverende onkologisk behandling (B).

MR-skanning

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

EUS/EUS-FNA

- 22. EUS bør anvendes i den præterapeutiske stadievurdering, hvis det har terapeutisk betydning (B).
- 23. EUS-FNA bør udføres, hvor et malignt resultat får konsekvens for den behandlingsmæssige strategi (C).

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

- 24. Hos patienter med lavtsiddende øsofagus- og ventrikelcancer skal der foretages laparoskopi (B).
- 25. Peritoneal washing kan foretages, men ved positiv peritoneal cytologi hos i øvrigt resektable patienter uden makroskopisk karcinomatose tilrådes fortsat kurativt intenderet resektion forudgået af neoadjuverende onkologisk behandling (B).

2. Introduktion

Indledning

Esophagus- og gastroesophageal (GEJ) cancer har tidligere i Danmark været opfattet som to forskellige sygdomme. Internationalt opfattes de dog som en 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. Medianalderen er omkring 70 år, og mænd rammes oftere end kvinder af sygdommen [2].

Ventrikeltumor er på verdensplan en hyppig cancerform, men er i Danmark en relativ sjælden sygdom med ca. 250 nydiagnosticerede tilfælde årligt. 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 har også 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

En forudsætning for et optimalt behandlingsforløb og tilfredsstillende resultat er en korrekt diagnose samt en detaljeret og skånsom præterapeutisk evaluering hvad angår 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, 2016".

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. Tumorer i øvre GI bør klassificeres ifølge WHO Digestive tumours 2019 mhp at kunne sammenligne behandlinger for de forskellige tumorer både nationalt og internationalt (A).
2. UICC's TNM klassifikation (nyeste udgave (8 udgave)) bør anvendes mhp behandlingsstrategi og virkning (A).
3. Alle karcinomer skal undersøges immunhistokemisk for mismatch repair proteiner (MMR) som er et indirekte udtryk for MSIh (A):
 - Dels mhp prognose
 - Dels mhp evt behandlingsstrategi
 - Og dels mhp arvelighed
4. Ved defekt MLH1 og PMS2 kan PCR-MLH1 udføres (A)
5. Alle adenokarcinomer skal undersøges immunhistokemisk for HER2. Ved scoring på 2 foretages FISH (A).
6. Ved fund af isolerede tumorceller i regionale lymfeknuder bør man skære dybere med 200 my's mellemrum x 3-5 med henblik på fund af reel metastase (B).

Arvelig ventrikelcancer

7. Ved påvist CDH1 mutation skal profylaktisk ventrikelresektion, hvor man skal sikre sig at alt ventrikelvæv er fjernet evt. ved frys af esophagus og duodenale resektionsrande, tilbydes (A).
8. Farvning med PAS+Amylase kan anvendes til at visualisere tumorcellerne (B).
9. Snit fra ventrikel bør kortlægges og signetringscelle foci , som regel pT1a foci, markeres (C).
10. 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 defineres ifølge WHO 2019 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)

•

Ad anbefaling 2: Disse tumorer skal TNM-klassificeres som esophaguscancer iht. IUCC's 8. udgave (dog hvis tumors epicenter er beliggende mere end 2 cm fra GEJ skal tumorerne TNM-klassificeres som ventrikelkarcinom.) (9) (A)

Ventrikelkarcinomer:

- *Adenokarcinomer* i ventriklen, der ikke involverer GEJ.

Disse tumorer skal TNM-klassificeres som ventrikelcancer iht. IUCC's 8. udgave.

Patologisk anatomi og stadieinddeling (herunder arvelig ventrikelcancer)

Karcinom i ventrikel og esophagus forudgås som regel af dysplasi, der inddeles i low grade dysplasi og high grade dysplasi. Se kapitel 6 vedr. Barrett's esophagus.

Karcinomerne inddeles i:

- Ventrikelkarcinomer
- Esophaguskarcinomer

Tumortyper i ventrikel

Karcinomerne i ventrikel kan inddeles i typer efter forskellige klassifikationer. Den hyppigst anvendte er WHO klassifikationen [2], som er den nedenfor anførte og den der vil blive anvendt her (A) [1a].

Specialfarvninger (synaptofysin og chromogranin) kan anvendes for at udelukke neuroendokrin neoplasi og MiNEN (Mixed neuroendokrin Non neuroendokrin Neoplasi)

- 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
- Adenoskvamøst karcinom
- Karcinom, udifferentieret NOS
 - Large cell karcinom med rhabdoidt fænotype
 - Pleomorft karcinom
 - Sarkomatoidt karcinom
 - Karcinom med osteoklast lignende kæmpeceller
- Gastroblastom

Tumortyper i esophagus

Karcinomerne i esophagus inddeles efter WHO klassifikationen (1), som er den nedenfor anførte.

- Adenokarcinom NOS
- Adenoidt cystisk karcinom
- Mucoepidermoidt karcinom
- Adenoskvamøst karcinom
- Planocellulære karcinom NOS
 - Verrukøst planocellulært karcinom
 - Basaloidt planocellulært karcinom
 - Spindlecelle planocellulært karcinom
- Karcinom, udifferentieret NOS
 - Lymfoepitheliomlignende karcinom

Gradering

Planocellulære- og adenokarcinomer graderes i

- Højt differentierede
- Middelhøjt differentierede og
- Lavt differentierede

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

Resektionsrande/flader:

Resektionsflader defineres som rande/flader, opstået som følge af kirurgens fjernelse (resektion) af organet.

Reelle resektionsrande er således den orale og anale rand af organet. I tilfælde af tumorindvækst i andre organer, hvor resektatet må afskæres fra dette, opstår der en kirurgisk resektionsflade, som så skal markeres med sutur. Den efterladte resektionsflade bør i så fald biopteres peroperativt.

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

Dybdevæksten af tumor er imidlertid en vigtig oplysning, som skal med i den histologiske rapport. Vækst igennem peritoneum er således ikke tegn på resektionsflade involvering. R1 resektion defineres som efterladt mikroskopisk tumorvæv. R0 defineres endvidere som R0 +/- tumorvæv indenfor 1 mm. R0 definitionen er således upræcis og derfor er definitionen af R1 gældende som transsected mikroskopisk tumorvæv.

MMR / MSI

Ad anbefaling 3 og 4: Der skal foretages undersøgelse for mismatch repair proteiner (se flowskema (Bilag 1)) (B) [2b].

Ved manglende expression af MLH1 /PMS2 kan der foretages undersøgelse for methylering af MLH1 (se skema (Se bilag 1)) mhp arvelighed.

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

Resultatet af MMR proteinerne har betydning for:

- Arvelighed
- Prognose og
- Behandlingsstrategi [3, 4] (B) [2b].

Klassifikation

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

pM1 anvendes ved histologisk påvist fjerne metastase(r).

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

Forskellige præfixer til TNM klassifikationen kan være praktiske at anvende:

- *cTNM* angiver den kliniske TNM vurdering
- *pTNM* angiver den patologiske TNM efter vurdering af resektatet.
- *y præfixet* kan anvendes på resektatet, hvis patienten inden operationen har fået kemo-og/eller strålebehandling. For eksempel angiver ypT0N1, at primærtumor er forsvundet ved den præoperative behandling, men at der stadig fandtes en lymfeknude med metastatisk tumorvæv [5]. (A) [1a].

HER2.

Ad anbefaling 5: Alle biopsier med adenokarcinom bliver testet for HER2 mhp. senere Herceptin behandling. Som for makkarcinom foretages først immunundersøgelse, hvor resultatet scores som 0,1+,2+ eller 3+, men i øvre GI scores positiviteten anderledes.

Ved en positivitet der scores som 2+ foretages supplerende FISH undersøgelse [6-9] (A) [1a].

Ad anbefaling 6: For lymfeknuderne gælder det generelt, at isolerede tumorceller (ITC), defineret som enkelte tumorceller eller små grupper af tumorceller, der ikke måler mere end 0,2 mm i største diameter eller som en lille ansamling på mindre end 200 tumorceller, skal klassificeres som pN0. Et studie viser at ved

dybere skæring af lymfeknuder med isolerede tumorceller bliver næsten 50 % til reelle metastaser [10-12]. (B) [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.

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.

M Fjernmetastaser:

- M0 Ingen fjernmetastaser (anvendes kun efter obduktion)
- M1 Fjernmetastaser (histologisk påvist) A 1a [5].

Præparation

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

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

Kirurgen afmærker orale resektionsrand med lang sutur svarende til lille kurvaturesiden. Kirurgen afmærker områder på resektatets yderside, hvor tumor har været adhærent til eller 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 serosafladen på resektatet ud for tumor for bedre at kunne visualisere tumors relation til peritoneum og resektionsfladen. Der udtages snit fra de dele af resektionsranden i ventriklen, hvor afstanden til tumor er mindre end 6 cm.

Ved partielle ventrikelsektater 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 der er lymfeknuder i resektatet, indstøbes disse, en i hver kapsel, med angivelse af lokalisation (lille kurvatur, store kurvatur, paraesophagealt, etc.). Hvis tumor ikke vokser igennem tunica muscularis, må hele tumor indstøbes.

Alle lymfeknuder fra separat tilsendte lymfeknudestationer undersøges

Dybere udskæring af lymfeknuder, hvori der er fundet isolerede tumorceller bør foretages (B) [2b]. Kirurgen bør markere resektionsflade om muligt på lymfeknudestationerne

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

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

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

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

Kirurgen afmærker områder på resektatets yderside, hvor tumor har været adhærent til eller 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 svarende til tumor for bedre at kunne visualisere tumors relation til peritoneum og resektionsfladen. Hele orale resektionsrand indstøbes, med mindre den er blevet erkendt tumorfri ved frysesnit. Der udtages snit fra de dele af resektionsranden i ventriklen, hvor afstanden til tumor er mindre end 6 cm.

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

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

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

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

Alle lymfeknuder fra resektatet indstøbes med angivelse af lokaliseringen. Dybere skæring af lymfeknuder, hvori der er fundet isolerede tumorceller bør foretages (B) [2b]. Der bør markeres resektionsflade om muligt på lymfeknudestationerne.

ESD Udskæring

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

Farves med tusch:

12-03: Blå

03-06: Gul

06-09: Grøn

09-12: Rød

Bund : Sort

Fotograferes

Herefter skæres resektatet fra kl 03-09 i tynde strimler, der indstøbes i hver sin kapsel.

Hvis strimlen 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 man huske TNM klassifikationen.

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 dysplasi
- T1 Tumor invaderer lamina propria, muscularis mucosae, eller submucosa
 - T1a Tumor invaderer lamina propria eller muscularis mucosae
 - T1b Tumor invaderer submucosa
- T2 Tumor invaderer muscularis propria
- T3 Tumor invaderer adventitia
- T4 Tumor invaderer nabostrukturer
 - T4a Tumor invaderer pleura, pericardium, 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 7 eller flere lymfeknuder for at vurdere N0 sygdom.

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

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

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

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

Kirurgen afmærker områder på resektatets yderside, hvor tumor har været adhærent til eller 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 resektionsfladen. Hele orale og anale resektionsrand, hvis denne er i esophagus, indstøbes med mindre resektionsrandene er blevet erklæret tumorfri ved frysesnitsundersøgelse under operationen. Er anale resektionsrand i ventriklen, udtages snit fra de dele af resektionsranden, hvor afstanden til tumor målt in situ er mindre end 6 cm. Det anbefales at tage et længdesnit gennem hele resektatet gennem tumor, eller i hvert tilfælde at sørge for at tage rigeligt ud oralt for tumor for derved at kunne vurdere længden af tumorvækst op under normal esophagusslimhinde.

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

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

Hvis resektatet inkluderer GEJ, tages snit herfra til illustration af evt. intestinal metaplasi og Helicobacter, etc. Der tages snit fra andre forandringer i resektatet og fra relevante suturmarkeringer. Lymfeknuder i resektatet indstøbes alle med angivelse af lokalisation. Alle lymfeknuder fra separat tilsendte lymfeknudestationer indstøbes. Dybere udskæring af lymfeknuder, hvori der er fundet isolerede tumorceller bør foretages (B) [2b]. Der bør markeres resektionsflade om muligt på lymfeknudestationerne.

Arvelig ventrikel cancer

Ad anbefaling 7-10: Familiær ophobning findes hos ca 10 % af ventrikel cancer tilfælde. Førstegradsslæggtninge har 2-3 gange øget forekomst af ventrikelcancer (12,13) (B) [2b].

Hereditær diffuse ventrikelcancer (HDGC)

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

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

Manifestationsformen er som diffust spredende signetringscellekarcinom (linitis plastica). Gennemsnitsalder ved debut af cancersygdommen er 38 år og samtidigt er der en livstidsrisiko for udvikling af lobulær mammacancer hos kvinder på 40 % [2].

Diagnostiske kliniske kriterier for HDGC [2].

- To eller flere tilfælde af diffus ventrikeltumor blandt 1. og 2. grads slægtninge med mindst et tilfælde diagnosticeret før 50 års alderen.
- Tre eller flere tilfælde af diffus ventrikeltumor hos 1. og 2. gradsslægtninge uanset alder.
- En patient med diffus ventrikeltumor før 40 års alderen
- En patient eller en familie med både diffus ventrikeltumor og lobulær mammacancer, hvoraf mindst en er opstået før 50 års alderen

Understøttende kliniske kriterier

- Familier med bilaterale eller multiple tilfælde af lobulær mammacancer
- Familier med ophobning af diffus gastrisk cancer og læbe-gane-spalte tilfælde
- Enhver patient der er diagnosticeret med signetrings celle karcinom in situ og/eller pagetoid spredning af signetceller

Diagnostik

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

Behandling

Profylaktisk total gastrektomi hos individer med påvist sygdomsfremkaldende CDH1-mutation tilrådes fra 18-20-årsalderen. Gastroskopi overvågning med multiple biopsier (>30) er ikke sufficient til at udelukke tidlig sygdom men kan tilbydes årligt, hvis personen ikke ønsker profylaktisk gastrektomi. Gastroskopi bør dog altid udføres præoperativt for at diagnosticere evt. allerede manifest sygdom.

Multiple tidlige signetringscelle-cancer foci (T1aN0) er fundet hos næsten 100% af profylaktiske gastrektomier hos CDH1-positive medlemmer.

Kvindelige CDH1-mutationpositive medlemmer anbefales desuden årlig mammografi og MR-skanning mhp. lobulær mamma-cancer. Mutationsundersøgelse er kun positiv i 25-50% af familierne.

I CDH1-negative familier anbefales årlig gastroskopi med multiple biopsier samt for kvinder mammografi og MR-skanning af mammae [2].

Udskæringsprocedure

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 øsofagusvæg 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 [13, 14]. (B) [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.

Endoskopi og biopsi

11. Endoskopi incl. biopsi skal foretages som førstevalgsundersøgelse ved diagnostik af øvre gastrointestinal cancer. (B)
12. Ved endoskopisk mistanke om karcinom, men negative biopsier, skal endoskopi og biopsi gentages. (D)
13. Ved fortsat mistanke om malignitet trods negativ re-biopsi, bør der foretages videre udredning med EUS og/eller endoskopisk mucosa resektion (EMR). (D)

Litteratur og evidensgennemgang

Ad anbefaling 11: Ved mistanke om karcinomer i øvre GI skal der foretages endoskopi med biopsi [15] (B) [2b].

Ad anbefaling 12 og 13: 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). [15] (B) [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 [16] (B) [5]. 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.

PET/CT skanning

14. PET/CT skal foretages hos potentielt kurable patienter med cancer i esophagus og GEJ med henblik på staging (B).
15. PET/CT skal foretages hos potentielt kurable patienter med cancer i ventriklen, men pga. varierende FDG-optagelse i forskellige histologiske cancertyper er sensitiviteten lavere end for esophaguscancer (D)
16. PET-positive fund bør i tvivlstilfælde histologisk verificeres eller verificeres med anden billedmodalitet – herunder ultralyd med kontrast eller MR. Bioptisk verifikation vil særligt være relevant ved mistanke om oligometastatisk sygdom (D).
17. 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

Ad anbefaling 14: 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 [15-17] (B) [2a].

Ad anbefaling 15: Undersøgelsen kan også anvendes ved ventrikelcancer, men pga. varierende FDG-optagelse i forskellige histologiske cancertyper er sensitiviteten lavere end for esophaguscancer [18-20] (B) [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 [21].

T-stadie

Ad anbefaling 16, 17 og 18: 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% [22] [2a].

N-stadie

Ad anbefaling 16, 17 og 18: 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 fjernmetastaser.
- 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 [23-25] [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 [26]. 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 [27].

M-stadie

Ad anbefaling 16, 17 og 18: Fordelen ved PET/CT sammenlignet med CT alene er overvejende ved påvisning af fjernmetastaser og eventuelle synkrone 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 [28] [2a]. PET/CT ændrer stadie og/eller behandlingsstrategi hos op til 40% af patienter med esophaguscancer, som er vurderet potentielt kurable ved andre undersøgelser [29, 30] [3b]. Overfor dette rapporteres falsk positive fund hos 7-10% [31] [3b]. Derfor kan det være nødvendigt at be- eller afkræfte PET-positive metastasesuspekter fund med anden billeddiagnostik (CT, ultralyd eller MR) eller evt. biopsi, hvilket særligt vil være relevant ved mistanke om oligometastatisk sygdom [5].

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

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 [32] [2b]. Malignitetssuspekter forandringer < 1cm bør følges op med CT kontrol, mens større processer bør udredes med finnålsbiopsi. I visse situationer kan det anbefales at CT skanningen vurderes på multidisciplinær lunge tumor konference.

Litteratursøgningen bygger på internationale retningslinjer [15-20], suppleret med ad hoc søgninger i pubmed. For PET/CT foreligger der et stort antal kohortestudier, samt flere metaanalyser svarende til evidensniveau [21, 22, 24-30] [2a].

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 ventrikeltumor, 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.

Computer tomografi skanning (CT)

- 18. CT af thorax og abdomen kan benyttes til stadieinddeling hos ikke-operable patienter (B).**
- 19. CT af thorax og abdomen skal benyttes til responseevaluering efter neoadjuverende onkologisk behandling (B).**

Litteratur og evidensgennemgang

Ad anbefaling 19 og 20: 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 i.v. kontrast og esophagus/ventrikeldistension med 500-1000 ml. vand og omfatte thorax, abdomen og pelvis [15-20] [2a].

Litteratursøgningen bygger på internationale retningslinjer [15-20] suppleret med ad hoc søgning i pubmed. Litteraturen består primært af mindre kohortestudier svarende til evidensniveau 2 og 3.

Patientværdier og – præferencer

Ikke angivet

Rationale

Ikke angivet

MR-skanning

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

Litteratur og evidensgennemgang

Ad anbefaling 21: 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 (19) [2b]. MR er ligeværdig med CT, hvad angår påvisning af lokale lymfeknudemetastaser, men pga af 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 22: 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 (20) [2a]

Litteraturremsøgningen bygger på internationale retningslinjer [15-20] suppleret med ad hoc søgning i pubmed. Litteraturen består primært af mindre kohortestudier svarende til evidensniveau 2 og 3.

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.

EUS/EUS-FNA

22. EUS bør anvendes i den præterapeutiske stadievurdering, hvis det har terapeutisk betydning (B).
23. EUS-FNA bør udføres, hvor et malignt resultat får konsekvens for den behandlingsmæssige strategi (C).

Litteratur og evidensgennemgang

Ad anbefaling 23 og 24: 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% (19) [2b]. Dette tal synes reproducerbart både med hensyn til adenokarcinomer og planocellulære karcinomer og uanset tumorlokalisering [33] [2b]. Resultaterne ved karcinom i ventriklen synes at ligge noget lavere (21) [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 % (19) [2b]. På baggrund af den relativt høje sensitivitet for EUS-bedømmelsen af N-stadiet uden brug af biopsi er det usikkert, hvorvidt EUS-FNA vil kunne øge sensitiviteten yderligere. På den baggrund, samt begrundet i et øget tids-og ressourceforbrug i forbindelse med rutine bioptering af flere lymfeknuder, anbefaler man, at EUS-FNA kun udføres i de kliniske situationer, hvor malignt svar vil ændre patientens 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 (13).

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.

Litteraturrefsøgningen bygger på internationale retningslinjer (1-6) suppleret med ad hoc søgning i pubmed. Litteraturen består primært af mindre kohortestudier svarende til evidensniveau 2 og 3.

Patientværdier og – præferencer

Ikke angivet

Rationale

Ikke angivet

Laparoskopi, peritoneal washing, laparoskopisk ultralydsskanning (LUS) og intraoperativ ultralydsskanning (IUS)

24. Hos patienter med lavtsiddende øsofagus- og ventrikelcancer skal der foretages laparoskopi (B).
25. Peritoneal washing kan foretages, men ved positiv peritoneal cytologi hos i øvrigt resektable patienter uden makroskopisk karcinomatose tilrådes fortsat kurativt intenderet resektion forudgået af neoadjuverende onkologisk behandling (B).

Litteratur og evidensgennemgang

Ad anbefaling 25: Efter udredning med non-invasive metoder må det forventes, at op mod 20 % af patienterne kan have mere fremskreden sygdomsstadie. Dette skyldes udbredt lymfeknudemetastaser, karcinose, levermetastaser eller direkte indvækst i non-resektable strukturer. Derfor er laparoskopi, primært med henblik på at finde ellers ikke diagnosticeret peritoneal karcinose, indiceret [20, 34] [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 26: I internationale guidelines anføres positiv peritoneal cytologi uden makroskopisk karcinose som uafhængig, negativ prognostisk faktor og klassificeres som M1-sygdom [34-36] [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 [37] [2b].

Da hovedparten af de danske øsofagus- og ventrikelcancer patienter modtager neoadjuverende 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

4. Referencer

1. <http://decv.gicancer.dk/>
2. WHO. Classification of Tumours 5th Edition: Digestive System Tumours. International Agency for Research on Cancer. 2018.
3. Pietrantonio, F., 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): p. 3392-3400.
4. Zhao, P., et al., *Mismatch repair deficiency/microsatellite instability-high as a predictor for anti-PD-1/PD-L1 immunotherapy efficacy*. J Hematol Oncol, 2019. **12**(1): p. 54.
5. J Brierley (editor), M.G.e.a.C.W.e., *The TNM Classification of Malignant Tumours*,. UICC International Union Against Cancer, 2016. **8th Edition**.
6. Hofmann, M., et al., *Assessment of a HER2 scoring system for gastric cancer: results from a validation study*. Histopathology, 2008. **52**(7): p. 797-805.
7. Ruschoff, J., et al., *HER2 diagnostics in gastric cancer-guideline validation and development of standardized immunohistochemical testing*. Virchows Arch, 2010. **457**(3): p. 299-307.
8. Ruschoff, J., et al., *HER2 testing in gastric cancer: a practical approach*. Mod Pathol, 2012. **25**(5): p. 637-50.
9. Subasinghe, D., N. Acott, and M.P. Kumarasinghe, *A survival guide to HER2 testing in gastric/gastroesophageal junction carcinoma*. Gastrointest Endosc, 2019. **90**(1): p. 44-54.
10. Lutken, C.D., et al., *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): p. 849-854.
11. Fiehn, A.K., et al., *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**: p. 90-96.
12. Songun, I., et al., *Surgical treatment of gastric cancer: 15-year follow-up results of the randomised nationwide Dutch D1D2 trial*. Lancet Oncol, 2010. **11**(5): p. 439-49.
13. van der Post, R.S., 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.
14. Bardram, L., et al., *Prophylactic total gastrectomy in hereditary diffuse gastric cancer: identification of two novel CDH1 gene mutations-a clinical observational study*. Fam Cancer, 2014. **13**(2): p. 231-42.
15. Khin, M.O., et al., *Assessment and management of oesophago-gastric cancer: summary of NICE guidance*. Bmj, 2018. **360**: p. k213.
16. Ajani, J.A., et al., *Esophageal and Esophagogastric Junction Cancers, Version 2.2019, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology*. J Natl Compr Canc Netw, 2019. **17**(7): p. 855-883.
17. Lordick, F., et al., *Oesophageal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*. Ann Oncol, 2016. **27**(suppl 5): p. v50-v57.
18. Ajani, J.A., et al., *Gastric Cancer, Version 3.2016, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology*. J Natl Compr Canc Netw, 2016. **14**(10): p. 1286-1312.
19. Coburn, N., et al., *Staging and surgical approaches in gastric cancer: A systematic review*. Cancer Treat Rev, 2018. **63**: p. 104-115.
20. Smyth, E.C., et al., *Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*. Ann Oncol, 2016. **27**(suppl 5): p. v38-v49.

21. Yamada, A., et al., *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): p. 597-604.
22. Kim, T.J., et al., *Multimodality assessment of esophageal cancer: preoperative staging and monitoring of response to therapy*. Radiographics, 2009. **29**(2): p. 403-21.
23. Goense, L., 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): p. 645-651.
24. Hu, J., D. Zhu, and Y. Yang, *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): p. e13722.
25. Jiang, C., et al., *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): p. 6066-6076.
26. Shi, W., et al., *Meta-analysis of 18FDG PET-CT for nodal staging in patients with esophageal cancer*. Surg Oncol, 2013. **22**(2): p. 112-6.
27. Foley, K.G., et al., *Accuracy of contemporary oesophageal cancer lymph node staging with radiological-pathological correlation*. Clin Radiol, 2017. **72**(8): p. 693.e1-693.e7.
28. van Vliet, E.P., et al., *Staging investigations for oesophageal cancer: a meta-analysis*. Br J Cancer, 2008. **98**(3): p. 547-57.
29. Barber, T.W., et al., *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): p. 864-71.
30. Blencowe, N.S., 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): p. 1445-50.
31. Heeren, P.A., et al., *Detection of distant metastases in esophageal cancer with (18)F-FDG PET*. J Nucl Med, 2004. **45**(6): p. 980-7.
32. Dellaportas, D., et al., *Clinical significance of pulmonary nodules in decision-making and management of patients diagnosed with esophageal cancer*. Dis Esophagus, 2019.
33. Puli, S.R., et al., *Staging accuracy of esophageal cancer by endoscopic ultrasound: a meta-analysis and systematic review*. World J Gastroenterol, 2008. **14**(10): p. 1479-90.
34. Leake, P.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**: p. S38-47.
35. *Japanese gastric cancer treatment guidelines 2014 (ver. 4)*. Gastric Cancer, 2017. **20**(1): p. 1-19.
36. Leake, P.A., et al., *A systematic review of the accuracy and utility of peritoneal cytology in patients with gastric cancer*. Gastric Cancer, 2012. **15 Suppl 1**: p. S27-37.
37. Mezhir, J.J., et al., *Positive peritoneal cytology in patients with gastric cancer: natural history and outcome of 291 patients*. Ann Surg Oncol, 2010. **17**(12): p. 3173-80.

5. Metode

Litteratursøgning billediagnostik

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 2019: "esophageal cancer" og "gastric cancer".

Inklusionskriterier: Engelsk eller dansk sprog, primær artikler, 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 2017. 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 og godkendelse

Processen i revisionen har været, at retningslinjen er blevet udformet til DMCG's kliniske retningslinjer efter DMCG's retningslinjeskabelon-og metode. Den er sendt til høring DEGC's onkologiudvalg og efter accept herefter til godkendelse i DEGC styregruppe. Endelig godkendelse af retningslinjen var den 11. juni 2020.

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 fortsat behov for diagnostiske metoder til tidlig opsporing og nøjagtig stadieinddeling.

Forfattere

- Alan Patrick Ainsworth, kirurgi, overlæge, Kirurgisk Afdeling, Odense Universitetshospital. Ingen interessekonflikter.
- Birgitte Federspiel, patologi, overlæge, Patologiafdelingen, Rigshospitalet. Ingen interessekonflikter.
- Daniel W. Kjær, kirurgi, overlæge, Kirurgisk Afdeling, Aarhus Universitetshospital. 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.

6. Monitoreringsplan

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

Hidtil har processen for opdatering af de kliniske retningslinjer under DEGC ikke været systematisk og ensartet. Fremover vil opdateringsprocessen blive 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 resourcetilførelse opgraderet til at kunne monitorere samtlige anbefalinger.

7. Bilag

Bilag 1 – Undersøgelse for mismatch repair deficiency

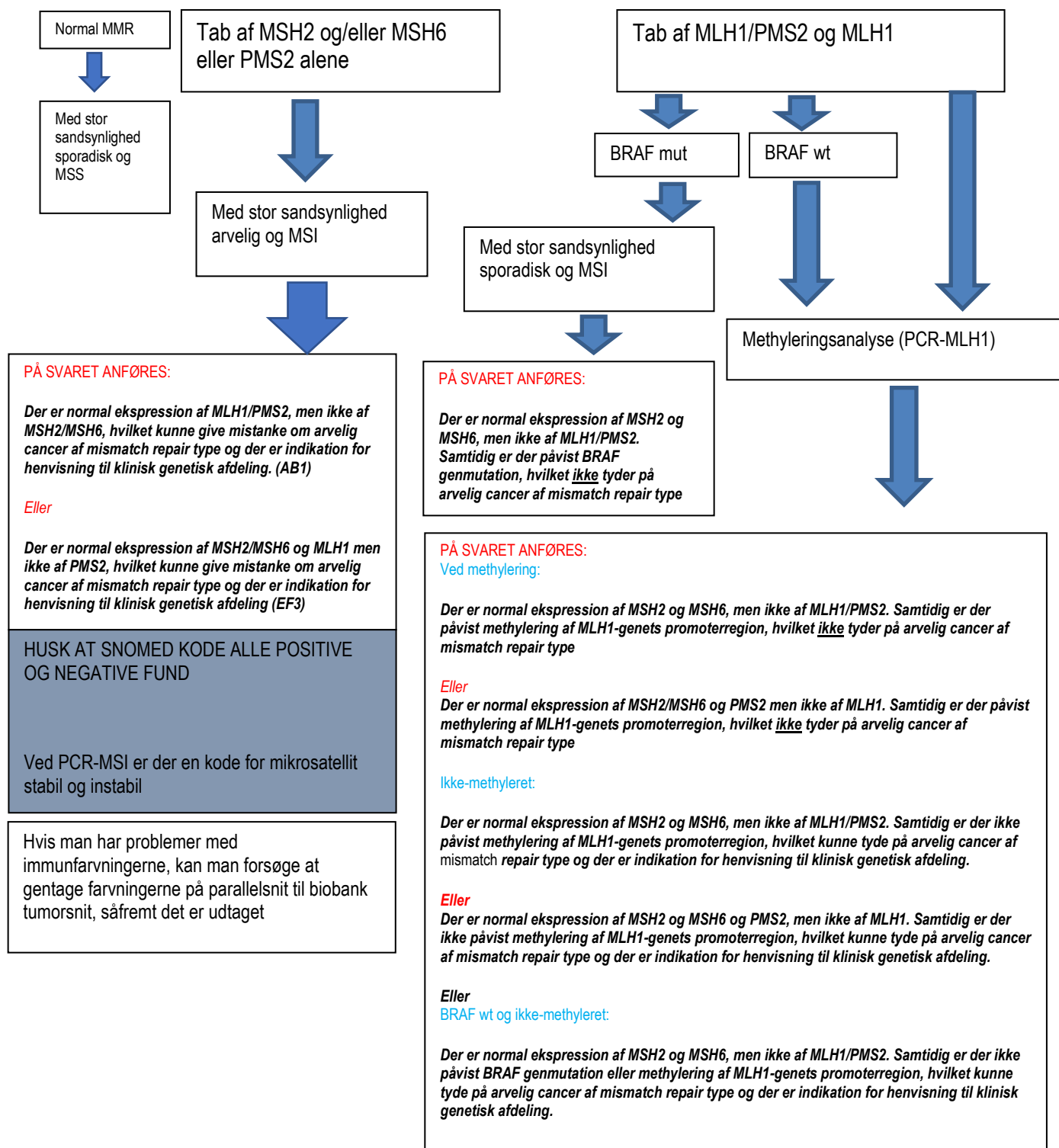
UNDERSØGELSE FOR MISMATCH REPAIR DEFICIENCY

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

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



8. Om denne kliniske retningslinje

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

www.dmcg.dk/kliniske-retningslinjer

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

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

Retningslinjen indeholder, udover de centrale anbefalinger (kapitel 1), en beskrivelse af grundlaget for anbefalingerne – herunder den tilgrundliggende evidens (kapitel 3+4). Anbefalinger mærket A er stærkest, Anbefalinger mærket D er svagest. 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: http://www.dmcg.dk/siteassets/kliniske-retningslinjer--skabeloner-og-vejledninger/oxford-levels-of-evidence-2009_dansk.pdf

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

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.