

Ventrikkelcancer (kreft i magesekken)

Overordnet mål for retningslinjene:

- Sørge for faglig god og likeverdig behandling for alle pasienter i Norge, uavhengig av alder, kjønn og bosted.

Handlingsprogrammet omfatter alle pasienter med mistenkt og bekreftet diagnose magekreft. Målgrupper for programmet er leger i primærhelsetjenesten, spesialister innen medisin, kirurgi, onkologi, radiologi og patologi som behandler pasienter med magekreft, samt pasienter med interesse for sykdommen.

Handlingsprogrammet er godkjent av Styringsgruppen i Norsk Gastrointestinal Cancer Gruppe (NGICG).

Behov for oppdatering av handlingsprogrammet blir kontinuerlig vurdert av NGICG.

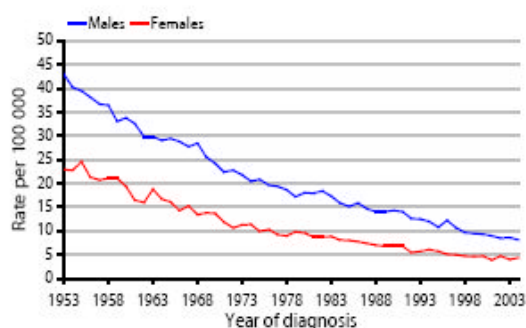
Forfattere: Egil Johnsson, Asgaut Viste og Gunilla Frykholm

Epidemiologi

Det oppdages i Norge ca. 570 nye tilfeller med ventrikkelcancer årlig, og frekvensen er raskt avtagende. For 20 år siden var det 1100 nye tilfelle årlig. Gjennomsnittlig alder er 75 år, og 61% av pasientene er menn¹. Det er i hovedsak to ulike typer ventrikkelcancer: intestinal og diffus type (Lauréns klassifikasjon²), og det er vesentlig den intestinale formen som avtar i hyppighet. Kjente risikofaktorer er infeksjon med *Helicobacter Pylori*, røyking og tidligere gjennomgått operasjon for ulcus pepticum^{3,4}.

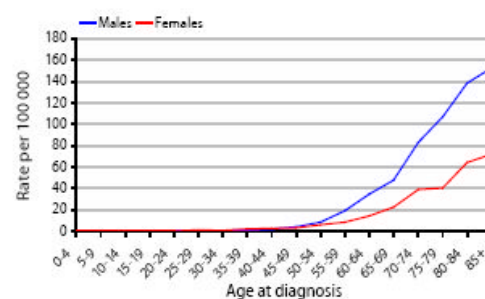
Innsidens av ventrikkelcancer i Norge:

Fig. 3.1.5 Age-adjusted incidence rates - 1953-2004



(Kreftregistret¹)

Fig. 3.2.5 Age-specific incidence rates - 2000-2004



Histopatologi

95 % av maligne svulster i magesekk er adenokarsinomer, mens resten fordeles mellom lymfomer, GIST (gastro-intestinal-stroma-tumor) og andre sjeldne former. adenocarcinomene kan histologisk klassifiseres etter vekst- og spredningsmønster etter i

intestinal, diffus og blandet type². Intestinal type er hyppig i endemiske områder med ventrikkelcancer. Insidensen er sterkt fallende, i motsetning til diffus type, som i noen studier rapporteres å øke. Ved intestinal type danner tumorcellene kjertellignende eller papillære strukturer, med varierende slimproduksjon. Disse svulstene vokser typisk ekspansivt med varierende intraluminal og infiltrerende komponent. Ved diffus form vokser tumorcellene enkeltvis eller i små cellegrupper med induksjon av rikelig bindevev, og oftest har tumorcellene slim i cytoplasma (signetringceller). Disse svulstene infiltrerer diffust i ventrikkelveggen og fører karakteristisk til ”linitis plastica”, de metastaserer tidlig til submucosa, transmuralt og lymfogent. Diffus type er muligens relatert til genetisk etiologi samt infeksjon med Ebstein Barr virus. Intraperitoneale metastaser er hyppig forekommende og prognosen er dårligere ved diffus type sammenlignet med intestinal type⁵.

På diagnosetidspunkt finnes 25 % av svulstene lokalisert til ventrikkelvegg, 35 % har lymfeknutemetastaser og 40 % har fjernmetastaser⁶.

TNM-klassifikasjonen og stadielinndeling for ventrikkelcancer basert på AJCC (American Joint Committee on Cancer) sist revidert i 1997⁷:

TNM-klassifikasjon

Tis = Carcinoma in situ, intraepitelial tumor uten infiltrasjon i lamina propria

T1 = Infiltrasjon i lamina propria eller submucosa

T2 = Infiltrasjon i muscularis propria eller subserosa

T3 = Infiltrasjon gjennom serosa (viscerale peritoneum), men ikke inn i andre organer/strukturer

T4 = Infiltrasjon i andre organer eller strukturer

NX = Regionale lymfeknuter kan ikke vurderes

N0 = Ingen regionale lymfeknutemetastaser

N1 = Metastaser til 1-6 regionale lymfeknuter

N2 = Metastaser til 7-15 regionale lymfeknuter

N3 = Metastaser til minst 16 regionale lymfeknuter

MX = Fjernmetastaser kan ikke vurderes

M0 = Ingen fjernmetastaser

M1 = Fjernmetastaser

Stadieinndeling

Stadium 0/IA	Tis/T1	N0	M0
Stadium IA/IB	T1	N0/N1	M0
Stadium II	T1/T2/T3	N2/N1/N0	M0
Stadium IIIA	T2/T3/T4	N2/N1/N0	M0
Stadium IIIB	T3	N2	M0
Stadium IV	T1/T2/T3/T4	N0/N1	M1

Symptomer

Ved ventrikkelcancer mangler spesifikke symptomer tidlig i forløpet av sykdommen.

De vanligste symptomene er dyspepsi, og vage øvre abdominalsmerter. Ved mer avansert sykdom foreligger tretthet, appetittløshet, tidlig metthet, oppkast, vekttap og anemi. Typisk er at smertene ikke lindres ved matinntak. Ved proksimale svulster som omfatter cardia foreligger dysfagi og ved distale svulster i antrum og mot pylorus kan pasienten få ventrikkelretensjon. Om lag 40 % og 15 % av pasientene får henholdsvis anemi og hematemese⁸. Senmanifestasjoner av ventrikkelcancer er ascites, palpabel tumor i fossa Douglasi, i ovariet (Krukenbergs tumor) og i fossa supraclavicularis (Virchows glandel). Da sykehistorie og funn kan være diffuse ved ventrikkelcancer er det av stor betydning at henvisningsskriv er så nøyaktig og strukturert som mulig.

Diagnose

Allmennpraktiker bør henvise pasienter med mistanke om ventrikkelcancer ved:

- Nyoppstått dyspepsi hos personer over 40 år.
- Residiverende dyspepsiplager hos personer over 40 år.
- Langvarig kvalme, nedsatt matlyst, vekttap, svekket allmenntilstand blir å betrakte som alarmsymptomer.

Pasienten skal henvises med tanke på **gastroskopiundersøkelse** innen 4 uker.

Preoperativ utredning

Gastroskopi med biopsier av tumorsuspekterte forandringer og ventrikkelsår gir diagnosen. Ved multiple biopsier ligger diagnostisk treffsikkerhet på 98 %. Ved stiv ventrikkelvegg med redusert peristaltikk kan diffust infiltrerende cancer mistenkes (linitis plastica). EUS kan vise veggfortykkelse og evt. utvasking av vegglag og muliggjør også submucosale biopsier. Ved gastroskopi kan stor biopsitang benyttes og evt. kan også biopsi i biopsi-sår gjøres for å få dypere materiale. Endoskopisk ultralydundersøkelse (EUS) kan gi nyttig informasjon om stadieinndeling av tumor, og er av praktisk betydning for å skille ut tidligere cancere som evt. ikke skal tilbys neoadjuvant cytostaticabehandling⁹.

Opererende kirurg bør vanligvis ha utført gastroskopi på pasienten, slik at en kan danne seg et så nøyaktig bilde som mulig av svulstens lokalisasjon og utbredelse.

Ved preoperativ laparoskopi kan en forvente å spare ca. 15 % av pasientene for en eksplorativ laparotomi¹⁰.

Radiologisk utredning:

Rtg. thorax eller CT thorax tas på alle pasienter. Sistnevnte har betydelig bedre sensitivitet for metastaser i lungeparenchym og i mediastinale lymfeknuter, og bør alltid utføres ved cancer lokalisert til øvre 1/3 av ventrikkelen. Undersøkelsen kombineres med CT lever og CT ventrikkel.

CT, MR og/eller ultralyd lever: Metodevalg avhenger av lokal kompetanse. CT lever med optimal protokoll og i riktig kontrastfase kan påvise metastaser ned til under 5 mm, målt mot preoperativ palpasjon og preoperativ ultralyd som gullstandard¹¹. Dedisert MR lever har minst like høy sensitivitet¹², men brukes i ulik grad, i praksis mest som problemløser i enkelte tilfeller. Ultralyd lever har svært varierende, bruker- og utstyrsavhengig sensitivitet for deteksjon av metastaser, men gir ofte et nyttig supplement for karakterisering av påviste lesjoner. Ultralydveiledet biopsi kan imidlertid ofte avklare funn påvist ved CT eller MR.

CT ventrikkel utført med spiral teknikk og optimal protokoll er en god metode for å definere tumors lokale utbredelse og relasjon til andre organer¹³. Vann pr os og spasmolyticum iv. (Buscopan) gir distensjon av ventrikkelen. Tynne snitt og tette rekonstruksjoner gir god fremstilling av ventrikkelen og nabostrukturene i alle ønskede plan. Multiplanar fremstilling er særlig nyttig i overgangen øsofagus/ventrikkel. Undersøkelsen bør ved endoscopisk verifisert malignitet utføres ved avdeling med kompetanse på diagnostikk og behandling av ventrikkelcancer, basert på multi-disiplinær tilnærming¹⁴. Etter spiral CT kan påviste suspekterte lymfeknuter evt. nåes med mer målrettet transcutan eller endoscopisk ultralydveiledet biopsi (FNA). Positron emisjonstomografi (PET-undersøkelse) har vist større sensitivitet enn CT- og MR-undersøkelse i deteksjon av fjernmetastaser¹², mens deteksjonsraten ikke er bedre enn CT for T- og N-staging¹³. Konvensjonell røntgenundersøkelse ("rtg. ø+v+d") har i dag ingen plass som primær diagnostisk metode, og kan forsinke utredningen. Undersøkelsen brukes kun i enkelte tilfeller som supplement etter scopi og CT for vurdering av funksjonelle forhold ved mistanke om linitis plastica eller ved høygradig stenose.

Blodprøver:

Ingen spesifikke blodprøver.

Tverrfaglig team

Det anbefales at behandlingsopplegget diskuteres i tverrfaglig team bestående av radiolog, kirurg og onkolog, - aller helst også av patolog. Dette er en viktig kvalitetsikring for senere behandling.

Kriterier for inoperabilitet

Innvekst av svulsten til bakre bukvegg, mot aorta og pancreas, metastaser til lever, lunge og peritoneum og/eller påvisning av større mengder ascites er kriterier for inoperabilitet.

Referanser

1. Kreftregistret. Kreft I Norge 2004. Oslo 2006.
2. Laurén P. The two histological main types of gastric carcinoma: Diffuse and so-called intestinal-type carcinoma. An attempt at a histo-clinical classification. Acta Pathol Microbiol Scand 1965;64:31-49.
3. Larsson SC, Bergkvist L, Wolk A. Fruit and vegetable consumption and incidence of gastric cancer: a prospective study. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2006 Oct;15(10):1998-2001.
4. Forman D, Burley VJ. Gastric cancer: global pattern of the disease and an overview of environmental risk factors. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2006;20(4):633-49.

5. Viste A, Eide GE, Halvorsen K, Maartmann-Moe H, Søreide O. The prognostic value of Laurén's histopathological classification system and ABO blood groups in patients with stomach carcinoma. *Eur J Surg Oncol* 1986;12:135-141.
6. Viste A, Svanes K, Janssen CW, Maartmann-Moe H, Søreide O. Prognostic significance of radical lymphadenectomy in curative resections for gastric cancer. *Eur J Surg* 1994;160:497-502.
7. Sobin LH, Wittenkind CH, eds. International Union Against Cancer. TNM Classification of Malignant Tumors. 6th ed. New York: John Wiley-Liss, 2002.
8. Sabiston Textbook of Surgery. Courtney M. Townsend (Ed.) 1302-11. Saunders 2004.
9. Kelly S, Harris KM, Berry E, Hutton J, Roderick P, Cullingworth J, Gathercole L, Smith MA. A systematic review of the staging performance of endoscopic ultrasound in gastroesophageal carcinoma. *Gut* 2001; 49: 534-39.
10. Gretschel S, Siegel R, Estevez-Schwarz L, Hunerbein M, Schneider U, Schlag PM. Surgical strategies for gastric cancer with synchronous peritoneal carcinomatosis. *Br J Surg* 2006;93:1530-1535
11. van Erkel AR, Pijl MEJ, van den Berg-Huysmans AA., Wasser MNJM., van de Velde CJH, Bloem JL. Hepatic Metastases in Patients with Colorectal Cancer: Relationship between Size of Metastases, Standard of Reference, and Detection Rates. *Radiology* 2002;224:404-409
12. Kinkel K, Lu Y, Both M, Warren RS, Thoeni RF. Detection of hepatic metastases from cancers of the gastrointestinal tract by using noninvasive imaging methods (US, CT, MR imaging, PET): A meta-analysis. *Radiology* 2002; 24: 748-56.
13. Wei WZ, Yu JP, Li J, Liu CS, Zheng XH. Evaluation of contrast-enhanced helical hydro-CT in staging gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2005;11:4592-4595.
14. Barry JD, Edwards P, Lewis WG, Dhariwal D, Thomas GV. Special interest radiology improves the perceived preoperative stage of gastric cancer. *Clin. Radiol.* 2002; 57: 984-8.
15. Yeung HW, Macapinlac H, Karpeh M, Finn RD, Larson SM. Accuracy of FDG-PET in Gastric Cancer. Preliminary Experience. *Clin Positron Imaging.* 1998;1:213-221.
16. Mijin Yun, Joon Seok Lim, Sung Hoon Noh, Woo Jin Hyung, Jae Ho Cheong, Jung Kyun Bong, Arthur Cho, Jong Doo Lee. Lymph Node Staging of Gastric Cancer Using ¹⁸F-FDG PET: A Comparison Study with CT. *J Nucl Med* 2005; 46:1582-1588.
17. Siewert JR, Feith M, Stein HJ. Biologic and clinical variations of adenocarcinoma at the esophago-gastric junction: relevance of a topographic-anatomic subclassification. *J*

Surg Oncol. 2005;90:139-46.

18. Koufuji K, Shirouzu K, Aoyagi K, Yano S, Miyagi M, Imaizumi T, Takeda J. Surgery and clinicopathological features of gastric adenocarcinoma involving the esophago-gastric junction. *Kurume Med J.* 2005;52(3):73-9

19. Hallissey MT, Jewkes AJ, Dunn JA, Ward L, Fielding JWL. Resection-line involvement in gastric cancer: a continuing problem. *Br J Surg* 1993;80:1418-20.

20. Liedman B, Bosaeus I, Hugosson I, Lundell L. Long-term beneficial effects of a gastric reservoir on weight control after total gastrectomy: a study of potential mechanisms. *Br J Surg* 1998;85:542-7.

21. Viste A, Haugstvedt T, Eide GE, Soreide O. Postoperative complications and mortality after surgery for gastric cancer. *Ann Surg.* 1988;207:7-13.

22. Cuschieri A, Weeden S, Fielding J, Bancewicz J, Craven J, Joypaul V, Sydes M and for the Surgical Co-operative Group. Patient survival after D₁ and D₂ resections for gastric cancer: long-term results of the MRC randomized surgical trial. *British Journal of Cancer* 1999;79:1522-1530.

23. Hartgrink HH, van de Velde CJ, Putter H et al. Extended lymph node dissection for gastric cancer: who may benefit? Final results of the randomized Dutch Gastric Cancer Group Trial. *J Clin Oncol* 2004;22:2069-2077.

24. McCulloch P, Niita ME, Kazi H, Gama-Rodrigues JJ. Gastrectomy with extended lymphadenectomy for primary treatment of cancer. *Br J Surg* 2005; 92:5-13.

25. Hohenberger P, Gretschel S. Gastric cancer. *Lancet* 2003; 362: 305-15.

26. Haugstvedt T, Viste A, Eide GE, Soreide O. The survival benefit of resection in patients with advanced stomach cancer: the Norwegian multicenter experience. *Norwegian Stomach Cancer Trial. World J Surg* 1989;13:617-21

27. Halm EA, Lee C, Chassin MR. Is volume related to outcome in health care? A systematic review and methodologic critique of the literature. *Ann Intern Med* 2002;137:511-20.

28. Killeen SD, O'Sullivan MI, Coffey JC, Kirwan WO, Redmond HP. Provider volume and outcomes for oncological procedures. *Br J Surg* 2005;92:389-402.

29. Viste A, Rygh AB, Soreide O. Cancer of the stomach - is a follow-up program of any importance for the patient? *Clin Oncol.* 1984;10:325-32.

30. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, Thompson MC et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med* 2006;355:11-20.
31. Sumpter K, Harper-Wynne C, Cunningham D, Rao S et al. Report of two protocol planned interim analyses in a randomised multicentre phase III study comparing capecitabine with fluorouracil and oxaliplatin with cisplatin in patients with advanced oesophagogastric cancer receiving ECF. *Br J Cancer*. 2005;92:1976-83.
32. Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, Hundahl SA, Estes NC et al. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N Engl J Med* 2001;345:725-30.
33. Kim S, Lim DH, Lee J, Kang WK, Macdonald JS et al. An observational study suggesting clinical benefit for adjuvant postoperative chemoradiation in a population of over 500 cases after gastric resection with d2 nodal dissection for adenocarcinoma of the stomach. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;63:1279-85
34. Handlingprogram ved strålebehandling ved ventrikkelcancer. (under utarbeidelse i NGICG og KVIST, Statens strålevern)
35. Rougier P, Lasser P, Ducreux M, Mahjoubi M et al. Preoperative chemotherapy of locally advanced gastric cancer. *Ann Oncol*. 1994;5 Suppl 3:59-68. Review.
36. Waters J, Norman A, Cunningham D, Scarffe JH, Webb A et al. Long-term survival after epirubicin, cisplatin and fluorouracil for gastric cancer: results of a randomized trial. *Br J Cancer* 1999;80:269-72.
37. Janunger KG, Hafstrom L, Nygren P, Glimelius B; SBU-group. Swedish Council of Technology Assessment in Health Care. A systematic overview of chemotherapy effects in gastric cancer. *Acta Oncol* 2001;40:309-26.
38. Newman E, Marcus S, Potmesil M, Sewak S, Yee H et al. Neoadjuvant chemotherapy with CPT-11 and cisplatin downstages locally advanced gastric cancer. *J Gastrointest Surg* 2002;6:212-23.
39. Louvet C, Andre T, Tigaud JM, Gamelin E, Douillard JY. Phase II study of oxaliplatin, fluorouracil, and folinic acid in locally advanced or metastatic gastric cancer patients. *J Clin Oncol*. 2002 Dec 1;20(23):4543-8.
40. van Cutsem E, Moiseyenko V, Tjulandin S, Majlis A, Constenla M et al. Phase III study of docetaxel and cisplatin plus fluorouracil as first-line therapy for advanced gastric cancer: A report of the V325 study group. *J Clin Oncol* 2006;24:4991-7.
41. Wagner A, Grothe W, Behl S, Kleber G et al. Chemotherapy for advanced gastric cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005 Apr 18;(2):CD004064.

42. Wilson D, Hiller L, Geh JI. Review of second-line chemotherapy for advanced gastric adenocarcinoma. *Clin Oncol* 2005; 17(2): 81-90.