

Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av kreft i magesekken (ventrikkelkreft)

Heftets tittel: Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer
for diagnostikk, behandling og oppfølging av kreft i
magesekken (ventrikkelkreft)

Utgitt: 06/2018

Bestillingsnummer: IS-2643

ISBN-nr. 978-82-8081-504-0

Utgitt av: Helsedirektoratet
Kontakt: Avdeling sykehustjenester
Postadresse: Pb. 7000 St Olavs plass, 0130 Oslo
Besøksadresse: Universitetsgata 2, Oslo

Tlf.: 810 20 050
Faks: 24 16 30 01
www.helsedirektoratet.no

Nettadresse: <http://www.helsedirektoratet.no>

Tidligere versjoner: 2007: IS-1527
2013: IS-2085
2014: IS-2224
2015: IS-2361

Forord

Mange medisinske faggrupper har i en årrekke lagt ned et betydelig arbeid for å komme frem til konsensusbaserte faglige anbefalinger for diagnostikk og behandling av ulike typer kreft. Som ledd i Nasjonal strategi for kreftområdet (2006-2009) fikk Helsedirektoratet i oppdrag å videreutvikle og oppdatere faggruppens anbefalinger til nasjonale handlingsprogrammer for kreftbehandling, i nært samarbeid med fagmiljøene, de regionale helseforetakene, Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten, og andre relevante myndigheter. De nasjonale handlingsprogrammene representerer en videreføring og en formalisering av faggruppens anbefalinger.

Nasjonale handlingsprogrammer for kreftbehandling skal bidra til at det offentlige tilbudet i kreftomsorgen blir av god kvalitet og likeverdig over hele landet. Målgrupper for retningslinjene er spesialister innen medisin, kirurgi, onkologi, radiologi og patologi. De vil også være av interesse for allmennleger, pasienter og pårørende. Handlingsprogrammet vil etter hvert suppleres med veiledning for allmennpraktikere, sykepleiere og andre faggruppers arbeid med kreftpasienter. Målet er å dekke hele pasientforløpet.

Nasjonale retningslinjer fra Helsedirektoratet er å betrakte som anbefalinger og råd, basert på oppdatert faglig kunnskap som er fremskaffet på en systematisk, kunnskapsbasert måte. De nasjonale retningslinjene gir uttrykk for hva som anses som god praksis på utgivelsestidspunktet og er ment som et hjelpemiddel ved de avveininger tjenesteyterne må gjøre for å oppnå forsvarlighet og god kvalitet i tjenesten. Nasjonale retningslinjer er ikke direkte rettslig bindende for mottagerne, men bør langt på vei være styrende for de valg som skal tas. Ved å følge oppdaterte nasjonale retningslinjer vil fagpersonell bidra til å oppfylle kravet om faglig forsvarlighet. Dersom en velger løsninger som i vesentlig grad avviker fra de nasjonale retningslinjene, skal en dokumentere dette og være forberedt på å begrunne sine valg. Sykehusenes eiere og ledelse bør tilrettelegge virksomheten slik at de nasjonale retningslinjene kan følges.

Helsedirektoratet takker forfatterne for stor innsats i utarbeidelsen av de nasjonale retningslinjene. Vi håper retningslinjene vil være et nyttig arbeidsredskap for spesialister som behandler pasienter med kreft i magesekken.

Innholdet i de nasjonale retningslinjer for kreft i magesekken vil vurderes årlig og om nødvendig oppdateres. Oppdateringen utføres av en redaksjonskomité som består av representanter fra fagmiljøet, Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten og Helsedirektoratet.

Disse nasjonale retningslinjene for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med kreft i magesekken er publisert 15.06.2018.



Bjørn Guldvog
Helsedirektør

Innhold

1	Innledning.....	5
1.1	Endringer i foreliggende 5. utgave av handlingsprogrammet utgitt 15.06.2018	5
2	Epidemiologi	5
2.1	Forekomst.....	5
2.2	Overlevelse	6
3	Forebygging	8
4	Arvelig ventrikkelcancer	9
4.1	Hereditær diffus ventrikkelcancer (HDGC).....	9
5	Forløpstider	10
5.1	Om Pakkeforløp for kreft.....	10
5.2	Forløpstider for magekreft.....	11
6	Diagnose og utredning	12
6.1	Symptomer.....	12
6.2	Utredning	12
6.3	Stadieinndeling.....	14
7	Behandling av lokalisert sykdom / Kurativ behandling.....	17
7.1	Tidligcancer.....	17
7.2	Kirurgisk behandling.....	18
7.3	Onkologisk behandling	22
7.4	Lokalisert primært ikke-resektabel cancer	29
7.5	Anbefaling.....	29
8	Oppfølging og kontroll etter avsluttet kurativ behandling	30
8.1	Seneffekter.....	30
9	Behandling av metastaserende sykdom/Livsforlengende og palliativ behandling	31
9.1	Kirurgi som livsforlengende behandling ved langt fremskredet sykdom.....	31
9.2	Kirurgi ved palliative inngrep	32
9.3	Strålebehandling	32
9.4	Medikamentell behandling	32
9.5	Supplerende behandling	36
10	Prosess og metode for utarbeiding av retningslinjene.....	37
10.1	Hva er nasjonale retningslinjer?	37
10.2	Kunnskapsbasert prosess	37
10.3	Gradering av kunnskapsgrunnlaget.....	38
10.4	Bakgrunn og arbeidsprosess	39
10.5	Habilitet.....	39
10.6	Ressursmessige konsekvenser	39
10.7	Oppdatering av retningslinjene	39

11 Referanser41

1 Innledning

1.1 Endringer i foreliggende 5. utgave av handlingsprogrammet utgitt 15.06.2018

Nytt kapittel om arvelig ventrikkcancer:

Diagnose og utredning:

- Ny tekst om diagnostisk laparoskopi
- Ny TNM-klassifisering er lagt inn, inkludert en klassifisering for klinisk stadium.

Behandling av lokalisert sykdom

- Delkapittelet om medikamentell behandling er skrevet om.

Behandling av metastaserende sykdom

- Nytt kapittel om kirurgi som livsforlengende behandling ved langt fremskreden sykdom
- Delkapittelet om medikamentell behandling er skrevet om.

Sammendrag av retningslinjene

Retningslinjer	Kunnskapsgrunnlagets evidensgrad
Utredning	
Ved mistanke om ventrikkelcancer skal pasienten gis time til gastroskopi innen to uker. For avklaring av tidligcancer skal EUS utføres.	D
Ved påvist ventrikkelcancer skal pasienten utredes bildediagnostisk med tanke på stadieinndeling med CT thorax og øvre abdomen	B
Behandling av lokalisert sykdom / Kurativ behandling	
Pasienter med ventrikkelcancer bør evalueres og behandling planlegges av tverrfaglig team med radiolog, kirurg, onkolog, gastroenterolog og helst også patolog.	D
Kirurgisk behandling	
Pasienter med tidligcancer bør vurderes for endoskopisk behandling.	D
Endoskopisk behandling av tidligcancer bør sentraliseres til få sykehus.	D
Cardiacancer (Siewert type III) behandles med total gastrectomi	D
Splenektomi vurderes ved proksimal tumor og lokalisasjon mot ventrikkelens majorside, og samtidig mistanke om metastatiske lymfeknuter i milthilus eller direkte innvekst av tumor i milten	B
Ved intestinal type cancer i corpus og antrum kan det utføres distal reseksjon.	A
Ved diffus type må det enten utføres total gastrektomi eller ventrikkelreseksjon forutsatt fri reseksjonskant ved frysesnitt	A
Ved cancer i distale del utføres reseksjon uten splenektomi	A

Distal reseksjon (subtotal gastrektomi) bør foretas hvor man kan oppnå fri proksimal reseksjonsrand på minst 6 cm.	A
Ved total gastrectomi skal det alltid utføres frysesnitt av reseksjonsranden.	D
Resultatene ved laparoskopisk kirurgi synes så langt likeverdige med åpen tilgang.	B
Ved kurativ kirurgi utføres modifisert D2 lymfeknudedisseksjon.	A
Onkologisk behandling	
For pasienter med operabel ventrikkeltumor i stadium Ib (T1N1) – III, som er under 75 år og i god allmenntilstand, WHO/ECOG 0-1, anbefales neoadjuvant og adjuvant cytostatikabehandling med ECX- eller EOX-regimet eller FLOT-regimet	A
Postoperativ kombinert radio-kjemoterapi kan vurderes ved ufriske reseksjonsreiser eller til pasienter som er operert uten neoadjuvant kjemoterapi ved stadium Ib-III ventrikkeltumor.	D
Ved primær ikke-resektabel tumor anbefales tre cytostatika kurer før ny evaluering for kirurgi.	D
For pasienter under 75 år, i god almenntilstand og WHO 0-1 anbefales EOX regimet eller ECX regimet, annet platinium/5-Fu, eller FLOT regimet.	B
For pasienter over 75 år eller yngre pasienter med redusert almenntilstand anbefales FLOX/FLV-regimet.	D
Oppfølging og kontroll etter avsluttet kurativ behandling	
Postoperativ kontroll er viktig for å sikre adekvat ernæringstilstand	D
Postoperativ kontroll er ikke indisert med tanke på å oppdage tilbakefall av sykdommen.	D
Behandling av metastaserende sykdom / Livsforlengende og palliativ behandling	

Ved obstruksjon må reseksjon, gastrojejunostomi eller stent vurderes. Gastrektomi kan vurderes i utvalgte tilfeller. Ved fjerne metastaser og primærsvulst uten stenosesymptomer er reseksjon ikke indisert.	C
Ved lokale symptomer fra primærtumor bør strålebehandling vurderes.	D
Pasienter i god almenntilstand og WHO 0-2 bør vurderes for cytostatikabehandling.	A
<i>Førstelinjes behandling</i>	
<p>Det finnes ikke ett regime som er å foretrekke framfor de andre.</p> <p>Som hovedregel bør et tostoffs regime med et fluoropyrimidin i kombinasjon med oxaliplatin, irinotecan eller et taxan vurderes.</p> <p>Aktuelle regimer er CapOx, FOLFOX, FLOX eller FOLFIRI.</p> <p>Trippelregimer bør reserveres til yngre pasienter i god allmenntilstand (PS 0-1). Aktuelle regimer er EOX eller ECX.</p>	
Ved HER2-positiv sykdom (IHC 2+ og FISH+, eller IHC 3+) anbefales trastuzumab i kombinasjon med cisplatin og kapecitabin/5FU. På individuelt grunnlag er det akseptabelt å erstatte Cisplatin med Oxaliplatin.	A
Hos eldre pasienter og pasienter som forventes å tåle trestoffs-kombinasjoner dårlig, kan kombinasjoner av 5FU og enten irinotekan eller oxaliplatin gis	D
<i>Andrelinjes behandling</i>	
Vurderes hos pasienter i god allmentilstand (ECOG 0-1). Irinotecan- eller taxanbaserte regimer kan vurderes. Ramucirumab er vist å ha en tilleggseffekt mtp overlevelse spesielt i kombinasjon med paclitaxel, men også i mindre grad i monoterapi.	A

2 Epidemiologi

2.1 Forekomst

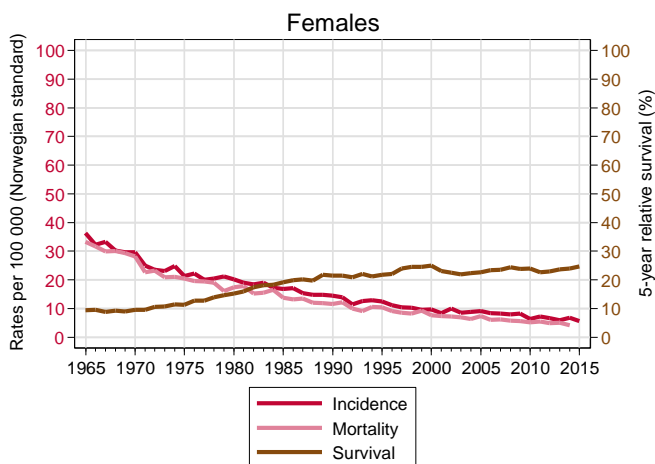
Det oppdages omtrent 500 nye tilfeller med ventrikkcancer i Norge årlig, og frekvensen er fortsatt avtagende. For 20 år siden var det 1100 nye tilfeller årlig. Gjennomsnittlig alder er 75 år, og 60 % er menn (1). Det er i hovedsak to ulike typer ventrikkcancer: intestinal og diffus type (Lauréns klassifisering (2)), og det er vesentlig den intestinale formen som avtar i hyppighet.

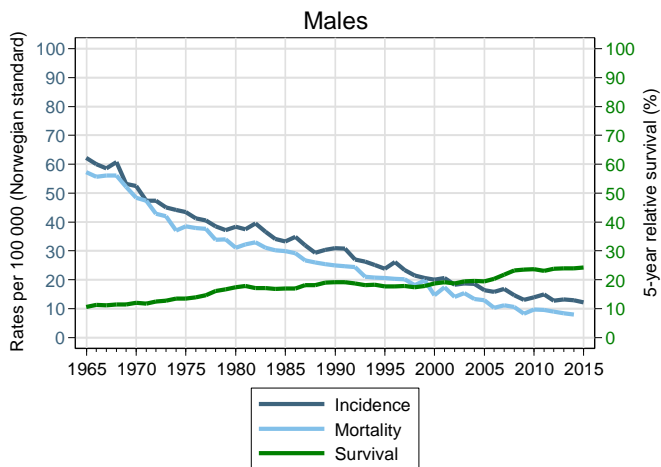
Kjente risikofaktorer er infeksjon med *Helicobacter pylori*, røyking og tidligere gjennomgått operasjon for ulcus pepticum (3;4) (evidensnivå 2a).

Diffus type er muligens relatert til genetisk etiologi samt infeksjon med Epstein-Barr virus. Prognosen ved diffus type er dårligere enn ved intestinal type (5).

På diagnosetidspunkt finnes 18% (både menn og kvinner) av svulstene lokalisert til ventrikkvegg, 30% av mennene (og 24% av kvinnene) har lymfeknutemetastaser og 31 % (både menn og kvinner) har fjernmetastaser (1).

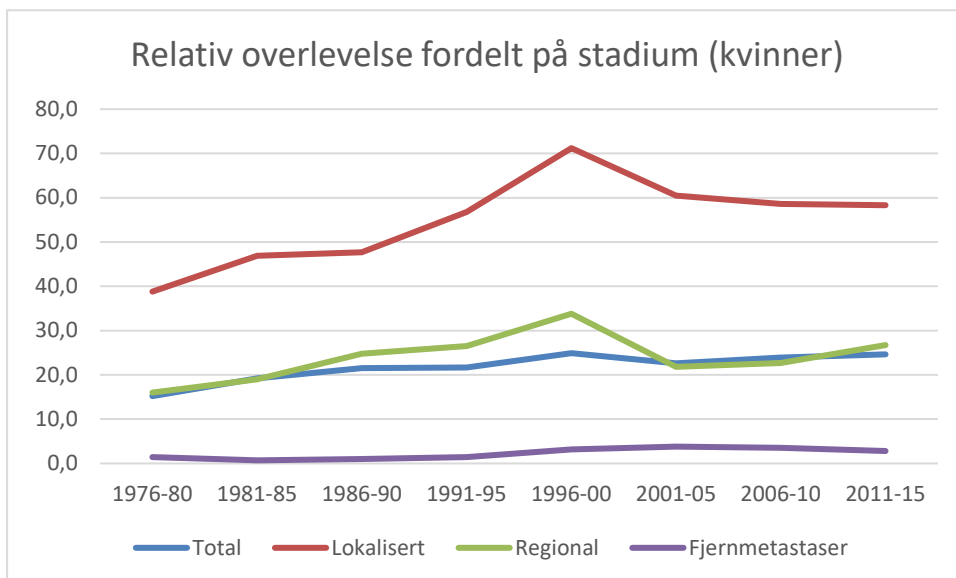
Insidens (forekomst), mortalitet (dødelighet) og relativ overlevelse av ventrikkcancer i Norge (1) for kvinner og menn:

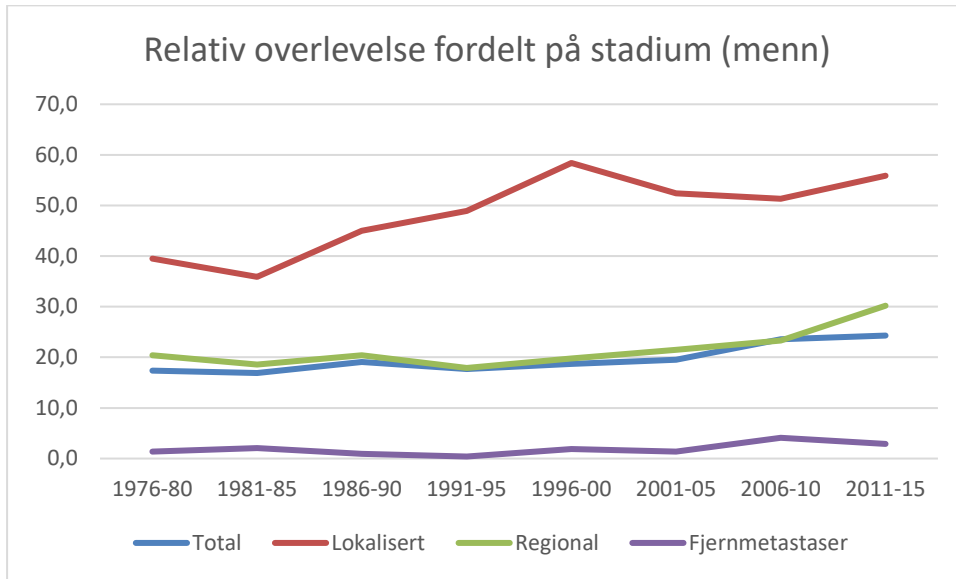




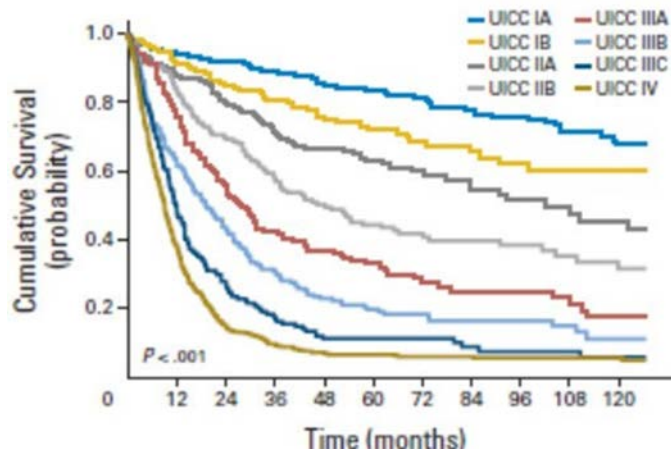
2.2 Overlevelse

Overlevelse ved ventrikkeltumor har for hele pasientgruppen økt fra 17% i perioden 1976-1980 til 24% i perioden 2011-2015 for menn og fra 15% til 25% for kvinner. Overlevelse er sterkt relatert til sykdomsstadium med 60% fem-års overlevelse for lokalisert sykdom for menn (58% for kvinner), mens kun 3% av pasienter (både menn og kvinner) med fjernspredning er i live etter 5 år (1)





Overlevelse relatert til sykdomsstadium (UICC) (6):



3 Forebygging

En viktig risikofaktor er forekomsten av *Helicobacter pylori* og reduksjon av forekomsten i flere deler av verden har ført til en synkende/reduisert forekomst av ventrikkcancer. Kostholdets betydning som risikofaktor for utvikling av ventrikkcancer er kompleks. Generelt er kost med høyt inntak av planteprodukter relatert til redusert risiko for kreft, mens høyt inntak av animalske produkter er relatert til øket risiko (7). Kosthold med høyt inntak av antioksydanter som f. eks. vitamin C, vitamin E og betakarotener er assosiert med redusert risiko for øsofagus- og ventrikkcancer (8) (evidensnivå 2a). Livsstilsfaktorer som kosthold, røyk og alkohol påvirker risiko for ventrikkcancer (9). En sunn livsstilsindeks ble definert og undersøkt i den store europeiske EPIC studien med 500.000 deltakere. Den ble satt sammen av røyking, alkohol, kostfaktorer og vekt, og var knyttet til en betydelig redusert risiko for ventrikkcancer. Middelhavskosten var foretrukket. En høy score på definert livsstilsindeks var knyttet til 50 % reduksjon av ventrikkcancer (10).

4 Arvelig ventrikkelcancer

Pasienter som har forskjellige syndromer som hovedsakelig domineres av økt forekomst av polypper, har også en arvelig predisposisjon for ventrikkelcancer. Eksempler er syndromer som Li-Fraumeni, Lynch, Peutz- Jegher og juvenil polypose samt ved arvelig mamma og ovarial cancer, familiær adenomatøs polypose og hamartom tumor syndrom (Cowden syndrom). Livstidsrisikoen for ventrikkelcancer i disse syndromene varierer, men er generelt forholdsvis lav.

4.1 Hereditær diffus ventrikkelcancer (HDGC)

1-3% av pasientene med ventrikkelcancer har hereditær diffus ventrikkelcancer. Ved denne tilstanden foreligger mutasjon i tumor suppressor genet *CDH1*, som koder for celle-adhesjons-proteinet E-cadherin. Arvegangen er autosomal dominant med mer enn 80% penetrasjon. 25-50% av pasientene som oppfyller kriteriene på HDGC har kimcellemutasjoner i dette genet (11). Gjennomsnittsalder ved diagnose av ventrikkelcancer er 38 år. Livstidsrisikoen hos disse pasientene for å utvikle ventrikkelcancer ved alder 80 år er rapportert til 70% (95 % konfidensintervall 59-80%) for menn og 56 % for kvinner (95% konfidensintervall 23-68%) (12). Ventrikkelcancer av diffus type, vanligvis i tumor stadium T1N0, presenteres ofte som signetringcellekarsinom som ved linitis plastica. I tillegg er livstidsrisiko for å utvikle mammacancer av lobulær type blant kvinner med *CDH1* mutasjon 40-50%.

Diagnose

Ett av følgende tre diagnostiske kriterier må foreligge i 1. og/eller 2. grads slektninger for å kunne identifisere pasienter med HDGC:

1. Minst to pasienter med ventrikkelcancer uansett alder, minst én med ventrikkelcancer av diffus type
2. En pasient med diffus ventrikkelcancer ved alder < 40 år
3. Personlig eller familiehistorie med ventrikkelcancer av diffus type og dessuten lobulær mamma cancer, hvorav et tilfelle ved alder < 50 år

Pasienter med kreftsykdommen vil bli undersøkt og hvis der foreligger sykdomsfremkallende *CDH1* mutasjon, anbefales alle familiemedlemmer fra alder 16 år og oppover å bli undersøkt med henblikk på profylaktisk behandling.

Behandling/overvåking

Profylaktisk total gastrektomi hos individer med påvist sykdomsfremkallende *CDH1*-mutasjon tilrådes fra 18-20-årsalderen. Gastroskopisk overvåking med multiple biopsier (>30) er ikke tilstrekkelig for å utelukke tidlig cancersykdom, men må gjøres hvert år hvis pasienten ikke ønsker profylaktisk gastrektomi. Multiple tidlige signetringscelle-cancer foci (T1N0) er påvist hos 100% av profylaktiske gastrektomier hos *CDH1*-positive pasienter. Kvinner med *CDH1*-mutasjon anbefales hvert år mammografi og MRI av mammae. Mutasjonsundersøkelse er kun positiv i 25-50% av familiene. I *CDH1*-negative familier anbefales årlig gastroskopi med multiple biopsier og for kvinner mammografi og MRI-skanning av mammae.

5 Forløpstider

Fra 1. mai 2015 ble Pakkeforløp for kreft i spiserør og magesekk innført. Da ble tidligere forløpstider erstattet av de nye tidene i Pakkeforløp for kreft i spiserør og magesekk.

5.1 Om Pakkeforløp for kreft

Pakkeforløp for kreft skal gi forutsigbarhet og trygghet for pasient og pårørende, og er et standard pasientforløp som beskriver organisering av utredning og behandling, kommunikasjon/dialog med pasient og pårørende samt ansvars plassering og konkrete forløpstider. Pakkeforløpet starter når et helseforetak eller privat ideelt sykehus mottar en henvisning med begrunnet mistanke om kreft, eller når helseforetaket selv starter utredning med begrunnet mistanke om kreft.

Formålet med Pakkeforløp for kreft er at kreftpasienter skal oppleve et godt organisert, helhetlig og forutsigbart forløp uten unødvendig ikke-medisinsk begrunnet forsinkelse i utredning, diagnostikk, behandling og rehabilitering.

Forløpstidene i pakkeforløpet beskriver den maksimale tiden de ulike fasene i forløpet bør ta. Forløpstidene angis i kalenderdager. De enkelte fasenes forløpstid legges til slutt sammen til en samlet forløpstid, som angir tiden fra henvisning er mottatt til behandling er startet. Med utgangspunkt i pakkeforløpet skal et individuelt forløp tilrettelegges for hver enkelt pasient.

De regionale helseforetakene har det overordnede ansvaret for å sikre at pakkeforløpene med forløpstidene blir implementert og fulgt opp. Forløpstidene er normerende og er ikke en pasientrettighet. Fortsatt er det lovmessige grunnlaget pasientrettighetsloven § 2-2 og forskrift om prioritering av helsetjenester. Av og til vil det av faglige grunner være noen pasienter som ikke kan utredes ferdig innen normert forløpstid for oppstart av første behandling. Årsaker til avvik fra de normerte forløpstidene bør dokumenteres i pasientjournalen.

5.2 Forløpstider for magekreft

I Pakkeforløp for kreft i spiserør og magesekk er det utarbeidet følgende forløpstider

Fra henvisning mottatt til første fremmøte utredende avdeling		8 kalenderdager
Fra første fremmøte i utredende avdeling til avsluttet utredning (beslutning tas)		21 kalenderdager
Fra avsluttet utredning til start behandling	Kirurgisk behandling	14 kalenderdager
Fra avsluttet utredning til start behandling	Medikamentell behandling	14 kalenderdager
Fra avsluttet utredning til start behandling	Strålebehandling	14 kalenderdager
Fra henvisning mottatt til start behandling	Kirurgisk behandling	43 kalenderdager
Fra henvisning mottatt til start behandling	Medikamentell behandling	43 kalenderdager
Fra henvisning mottatt til start behandling	Strålebehandling	43 kalenderdager

Pakkeforløp for kreft i spiserør og magesekk finnes på Helsedirektoratets nettsider og skal etter hvert også publiseres som webversjon. Se www.helsedirektoratet.no

Det er utarbeidet egne diagnoseveiledere for fastleger for inngang til pakkeforløp. Diagnoseveileder finnes på www.helsedirektoratet.no

6 Diagnose og utredning

6.1 Symptomer

Ved ventrikkeltumor mangler spesifikke symptomer tidlig i forløpet av sykdommen. De vanligste symptomene er dyspepsi og vage øvre abdominalsmerter. Dette er en diagnostisk utfordring ettersom en i allmennpraksis vil ha et stort antall pasienter med slike symptomer. Hos pasienter med avansert sykdom foreligger ofte tretthet, appetittløshet, tidlig metthet, oppkast, vekttap og anemi. Det er typisk at smertene ikke lindres ved matinntak. Ved proximale svulster som omfatter cardia foreligger ofte dysfagi og ved distale svulster i antrum og mot pylorus kan pasienten få ventrikkelretensjon. Om lag 40% av pasientene har anemi og 15 % har hematemese (13). Tegn på langt kommet sykdom er ascites, palpabel tumor, og lymfeknuter i fossa supraclavicularis (Virchows glandel).

6.2 Utredning

Endoskopi

Gastroskopi med biopsier av tumorsuspekterte forandringer og ventrikkelsår gir oftest diagnosen. Ved multiple biopsier ligger diagnostisk treffsikkerhet på 98 %. Ved stiv ventrikkelvegg med redusert peristaltikk skal man mistenke diffust infiltrerende cancer. Ved gastroskopi kan stor biopsitang benyttes, evt. kan også biopsi i biopsisår utføres for å få dypere materiale. Endoskopisk ultralyd (EUS) gir informasjon om veggfortykkelse og evt. utvisking av vegglag og muliggjør også submucosale biopsier. EUS gir nyttig informasjon om stadieinndeling av tumor, og er av praktisk betydning for å skille ut tidligcancer (14).

Bildedagnostisk utredning

CT thorax og øvre abdomen skal tas på alle pasienter med påvist kreft.

Ventrikkelundersøkelsen bør gjøres som spesialprosedyre:

CT ventrikkel (= helical hydro-CT) utført med moderne multidetektor CT (MDCT) og optimal protokoll er en god metode for å definere tumors lokale utbredelse, infiltrasjonsdybde og relasjon til andre organer. Lokal tumorvekst defineres best når ventrikkelen er distendert, spesielt viktig i forhold til øsofagus, cardia og pylorus. Dette oppnås ved bruk av spasmolyticum (buscopan) intravenøst og ca. 1 liter vann / alternativt gass per os. Opptaket anbefales utført i to kontrastfaser: 40 s (gir best framstilling av tumor) og portafase ca. 80 s (leverframstilling). Tynne snitt og overlappende rekonstruksjoner gir god fremstilling av ventrikkelvegg og nabostrukturer i alle ønskete plan. Multiplanar fremstilling er nyttig for nøyaktig å definere utbredelse i ventrikkelen og særlig for overgangen til øsofagus. Dediserte plan er viktig for vurdering av serosainfiltrasjon (T-staging). Intravenøs kontrast i optimalt volum og flow er nødvendig for godt diagnostisk resultat (ca. 150 ml ved 3,5 ml/s) (15-18)

Prosedyren kombineres enkelt med optimal leverprotokoll for metastasedeteksjon og CT thorax.

Nye undersøkelser tyder på at CT volumetri av cancer tumormasse er av verdi både

for primær T-staging og terapierespons(19;20).

Undersøkelsen bør ved verifisert malignitet utføres ved avdeling med kompetanse på diagnostikk og behandling av ventrikkeltumor, basert på multidisiplinær tilnærming (21). Ved planlagt endoskopisk behandling kan påviste suspekterte lymfeknuter eventuelt undersøkes cytologisk ved målrettet endoskopisk ultralydveiledet finnålsaspirasjon.

Metodevalg ved utredning av levermetastaser avhenger av lokal kompetanse. CT lever med optimal protokoll og i riktig kontrastfase kan påvise metastaser ned til under 5 mm, målt mot peroperativ palpasjon og peroperativ ultralyd som gullstandard. Dedikert MR lever med leverspesifikt kontrastmiddel og diffusjonssekvenser har i dag høyest sensitivitet for påvisning av små levermetastaser, men brukes i ulik grad avhengig av tilgjengelighet og kompetanse, i praksis mest som problemløser i enkelttilfelle. Spesielt viktig hvis leverreseksjon er aktuelt. Ultralyd lever har svært varierende sensitivitet for deteksjon av metastaser, er bruker-, pasient- og utstyrsavhengig, men kan gi et nyttig supplement for karakterisering av påviste lesjoner. UL lever med kontrast har i erfarne hender sensitivitet og spesifisitet som CT og MR. Ultralydveiledet biopsi kan eventuelt avklare funn påvist ved CT eller MR.

Positron emisjonstomografi (PET-CT) har vist større sensitivitet enn CT- og MR-undersøkelse i deteksjon av fjernmetastaser til lymfeknuter og skjelett ved avansert cancer (22). Deteksjonsrate for levermetastaser og nøyaktighet av T-staging (17) (evidensnivå 3) er dårligere enn for CT og MR. Studier tyder på at metoden er god for påvisning av residiv av ventrikkeltumor (positiv prediktiv verdi rapportert 89 %). Ut fra foreliggende litteratur har PET-CT foreløpig ingen rutinemessig plass i primærutredningen av ventrikkeltumor, men kan være et supplement ved avansert cancer.

Konvensjonell røntgenundersøkelse ("rtg. ø+v+d") har i dag ingen plass som primærdiagnostisk metode og kan forsinke utredningen. Undersøkelsen brukes bare i enkelte tilfelle som supplement etter skopi og/eller CT for vurdering av funksjonelle forhold, f eks ved mistanke om linitis plastica, eller som kartlegging før stenting ved høygradig stenose.

Diagnostisk laparoskopi kan eventuelt påvise inoperabilitetskriterier ved kreft i stadium III hvor det foreligger T3 og T4 svulster med og uten regionale lymfeknutemetastaser. I en oversiktsartikkel om laparoskopi ved stadium III ventrikkeltumor, forelå det i 4 studier endring i behandlingen for 25-54% og laparotomi ble unngått i 25-45% av pasientene. På denne bakgrunn er diagnostisk laparoskopi anbefalt ved ventrikkeltumor i stadium III (23;24).

Tumormarkører

Det finnes ingen diagnostiske blodprøver for ventrikkeltumor.

Anbefaling

Ved mistanke om ventrikkeltumor skal pasienten gis time til gastroskopi innen to uker (evidensgrad D).

Alle pasienter med ventrikkelcancer skal undersøkes med CT thorax og øvre abdomen (evidensgrad B).

Ved påvist ventrikkelcancer som vurderes for kirurgi skal pasienten utredes bildediagnostisk med tanke på stadieinndeling med CT ventrikkel, alternativt EUS (evidensgrad B)

6.3 Stadieinndeling

Histopatologi

95 % av maligne svulster i magesekk er adenokarsinomer, mens resten fordeles mellom lymfomer, GIST (gastro-intestinal-stroma-tumor) og andre sjeldne former, som for eksempel hepatoid adenokarsinom i ventrikkel (25). Ved hepatoid adenokarsinom foreligger ofte sterkt forhøyet AFP-verdier, dårlig respons på kjemoterapi og svært alvorlig prognose.

Adenokarsinomene kan histologisk klassifiseres etter vekst- og spredningsmønster i intestinal, diffus og blandet type (2). 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 infiltrerer tidlig i submucosa, transmuralt og lymfogen. Peritoneale metastaser er hyppig forekommende

TNM-klassifikasjon og stadieinndeling for ventrikkelcancer basert på «TNM Classification of Malignant Tumors» 8. utg.(26)

TNM-klassifikasjon

- TX Primærtumor kan ikkevurderes
- T0 ikke påvist primærtumor
- Tis Carcinoma in situ, intraepitelial tumor uten infiltrasjon i lamina propria, høygradig dysplasi
- T1 Tumor infiltrerer lamina propria, muscularis mucosae eller submucosa
 - T1a Tumor infiltrerer lamina propria eller muscularis mucosae
 - T1b Tumor infiltrerer submucosa
- T2 Tumor infiltrerer muscularis propria
- T3 Tumor infiltrerer subserosa
- T4 Tumor vokser gjennom serosa eller infiltrerer nabostrukturer
 - T4a Tumor vokser gjennom serosa
 - T4b Tumor infiltrerer nabostrukturer

Noter til definisjon av T4:

1. Magesekkenes nabostrukturer er milt, colon transversum, lever, diafragma, pancreas, bukveggen, binyrer, nyrer, tynntarm og retroperitoneum.
2. Intramural ekstensjon til duodenum eller øsofagus skal klassifiseres ved dybden av dypeste infiltrasjon i disse organene, inkludert magesekk.

3. Tumor som strekker seg mot gastrokolisk eller gastrohepatisk ligament, eller store eller lille oment, men uten å perforere viscerale peritoneum, er T3.

NX	Regional lymfeknuter kan ikke vurderes
N0	Ingen regional lymfeknutemetastase
N1	Metastase i 1-2 regionale lymfeknuter
N2	Metastaser i 3-6 regionale lymfeknuter
N3	Metastaser i 7 eller flere lymfeknutemetastaser
N3a	Metastaser i 7-15 regionale lymfeknuter
N3b	Metastaser i 16 eller flere regionale lymfeknuter
M0	Ingen fjernmetastaser
M1	Fjernmetastaser

Note til definisjon av M1:

Fjernmetastaser inkluderer peritoneal utsæd, positiv peritoneal cytologi, og tumor i oment som ikke er en direkte ekstensjon av primærtumor eller i relasjon til a. gastroepiploica dextra.

I 8. utgave av UICCs TNM klassifikasjon er det inkludert en klassifikasjon for klinisk stadium. I tillegg er patologisk stadium mer differensiert basert på endring i prognose relatert til antall patologiske lymfeknuter.

Stadieinndeling (klinisk)

Stadium I	T1, T2	N0	M0
Stadium IIA	T1, T2	N1, N2, N3	M0
Stadium IIB	T3, T4a	N0	M0
Stadium III	T3, T4	N1, N2, N3	M0
Stadium IVA	T4b	Enhver N	M0
Stadium IVB	Enhver T	Enhver N	M1

Stadieinndeling (patologisk)

Stadium 0/	Tis	N0	M0
Stadium IA	T1	N0	M0
Stadium IB	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
Stadium IIA	T1	N2	M0
	T2	N1	M0
	T3	N0	M0

Stadium IIB	T1	N3a	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
Stadium IIIA	T4 _a	N0	M0
	T2	N3a	M0
	T3	N2	M0
	T4a	N1, N2	M0
Stadium IIIB	T4b	N0	M0
	T1, T2	N3b	M0
	T3, T4a	N3a	M0
Stadium IIIC	T4b	N1, N2	M0
	T3, T4a	N3b	M0
Stadium IIIIC	T4b	N3a, N3b	M0
Stadium IV	Enhver T	Enhver N	M1

7 Behandling av lokalisert sykdom / Kurativ behandling

Pasienter med ventrikkcancer bør evalueres og behandling planlegges av tverrfaglig team med radiolog, kirurg, onkolog, gastroenterolog og patolog med spesiell kompetanse innenfor dette området. I tråd med dette bør evaluering og behandling av ventrikkcancer legges til sykehus hvor slik kompetanse finnes. Behandling med kurativ intensjon er oftest multimodal. Se 7.3 *Onkologisk behandling* for detaljer om medikamentell behandling.

Anbefaling:

Pasienter med ventrikkcancer bør evalueres og behandling planlegges av tverrfaglig team med radiolog, kirurg, onkolog, gastroenterolog og helst også patolog (evidensgrad D).

7.1 Tidligcancer

Tidligcancer defineres som tilfeller med tumorinfiltrasjon begrenset til mucosa (T1a) eller submucosa (T1b), uavhengig av lymfeknutestatus. I Øst-Asiatiske høyinsidensland med masseundersøkellesprogrammer utgjør denne gruppen 40-50 % av ventrikkcancerpatientene, mens andelen i vestlige land er betydelig lavere, 6-20 % i norske reseksjonsmaterialer (27-29). Sannsynligheten for lymfeknutemetastasing er < 5 % ved T1a, men øker til 11-20 % ved tumorinfiltrasjon i submucosa (T1b) (30).

I de japanske retningslinjene anbefales endoskopisk reseksjon når følgende kriterier er oppfylt: ikke infiltrasjon i submucosa, høyt eller middels differensiert tumor, tumor < 2 cm, ikke ulcererende tumor, ikke infiltrasjon i lymfekar (31;32). Det foreligger ingen randomiserte studier som sammenligner endoskopisk og kirurgisk behandling, men i observasjonsstudier har kreftspesifikk 5-års overlevelse etter endoskopisk behandling vært > 95 %, forekomsten av lokalt residiv lav og komplikasjonsraten lavere enn ved kirurgi (33;34). Det er også definert utvidede kriterier for endoskopisk behandling idet det har vist seg at sannsynligheten for lymfeknutemetastasing er svært liten ved infiltrasjon i submucosa når tumor er høyt eller middels differensiert og < 3 cm, eller lite differensiert, begrenset til mucosa og < 2 cm (35).

Ved endoskopisk reseksjon fjernes lesjonen i mucosa og eventuelt submucosa i ett stykke. Forekomsten av lokalt residiv er lavere ved submucosal enn ved mucosal reseksjon, men med høyere perforasjonsrate (36). Eradikasjon av *Helicobacter pylori* etter endoskopisk behandling reduserer risikoen for metakron sykdom signifikant (37). Det anbefales at pasientene følges med regelmessige endoskopiske kontroller i fem år (38;39).

Endoskopisk behandling av tidligcancer stiller store krav til utredning (bl.a. endoskopisk ultralyd) og er teknisk krevende. Med den lave forekomsten vi har i Norge bør denne behandlingen samles på få steder. Endoskopisk behandling kan anbefales ved:

- Tumores som er begrenset til mucosa (cT1a) eller øvre del av submucosa (cT1b)

- Lesjoner < 2 cm
- Høyt eller middels differensiert tumor
- Ikke ulcererende tumor
- Ikke påvist patologisk forstørrede lymfeknuter

Hos høyrisikopasienter kan endoskopisk behandling også vurderes ved:

- Tumores som infiltrerer dypere i submucosa, som er høyt eller middels differensiert og som er < 3 cm
- Tumores som er lite differensiert, begrenset til mucosa (cT1a) og er < 2 cm

Hvis histologisk undersøkelse av reseksjonspreparatet viser at kriteriene ikke er oppfylt, må risikoen ved en formell ventrikkelseksjon veies opp mot risikoen for residiv.

Anbefaling:

Pasienter med tidligcancer bør vurderes for endoskopisk behandling (evidensgrad D).

Endoskopisk behandling av tidligcancer bør sentraliseres til få sykehus (evidensgrad D).

7.2 Kirurgisk behandling

Operatør bør ha gastroskopert pasienten, slik at en kan danne seg et så nøyaktig bilde som mulig av svulstens lokalisasjon og utbredelse.

Innvekst av svulsten til bakre bukvegg, metastaser til lever (40), lunge og peritoneum og/eller påvisning av større mengder ascites er oftest kriterier for inoperabilitet.

7.2.1 Reseksjonstype

Siewerts klassifikasjon er ikke relatert til prognose men brukes fortsatt av UICC (26) til å klassifisere cardianære tumores. De fleste svulstene i den gastroøsofageale overgang (Siewert type I+II) klassifiseres som øsofagus cancer, mens svulster som sitter på ventrikkelsiden (Siewert type III) klassifiseres som ventrikkelcancer. Klassifikasjonen er nyttig til planlegging av behandling som gjenspeiles i en trend mot å behandle type I + II cancer som øsofagus cancer og type III cancer som ventrikkelcancer (41).

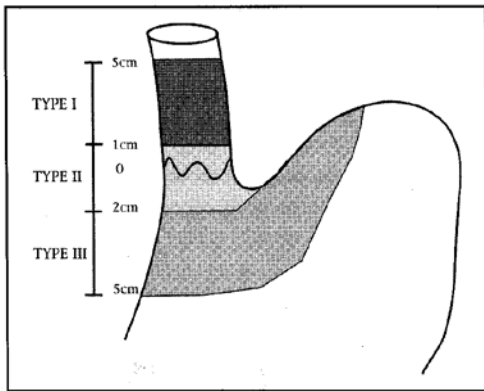
Type III: beliggende vesentlig under Z-linjen: Behandles med total gastrektomi. (evidensgrad D)

Anbefaling: (evidensgrad D).

Type I behandles med transthorakal eller transhiatal øsofagectomi/øsofagusreseksjon med anastomose på hals eller høyt i thorax.

Type II behandles som type I, alternativt med total gastrektomi og distal øsofagusreseksjon

Type III behandles med total gastrektomi



Ved lokalisasjon i proksimale del av ventrikkelen utføres gastrectomi. Det skal utføres frysesenitt av reseksjonsrand mot øsofagus, ettersom det er vist at så mange som 13 % av opererte pasienter ikke har fri øvre reseksjonskant mot øsofagus ved kun makroskopisk vurdering av resektat (42). Flere randomiserte kontrollerte studier har vurdert behovet for splenektomi ved ventrikkelcancer. I en studie av 505 pasienter med proksimal ventrikkelcancer uten tumor –infiltrasjon av curvatura major (T2-4/N0-2/M0) var splenektomi forbundet med høyere sykelighet og blodtap uten at 5-års overlevelse var påvirket, henholdsvis 75,1 % og 76,4 % i splenektomi og miltbevarende gruppe (43). Økt sykelighet og manglende effekt på overlevelse er også funnet i en annen RCT av 207 pasienter (44). 5- års overlevelse var her 54,8 % etter splenektomi og 48,8 % etter miltbevarende kirurgi. I dette materialet forelå ingen langtidsoverlevelse blant pasienter med metastaseinfiltrerte lymfeknuter i milthilus (stasjon 10), selv om det ble utført fjerning av lymfeknuter ved stasjon 10 med eller uten splenektomi.

Splenektomi bør derfor etter gjeldende kunnskap kun utføres ved direkte tumorinnvekst i milthilus for R0 reseksjon eller ved mistanke om metastatiske lymfeknuter i milthilus (45) . Rekonstruksjon- og anastomosetype er uten dokumentert betydning for komplikasjoner eller ernæringsforhold, og det foreligger ingen dokumentasjon for nytte av reservoar (46).

Ved cancer i corpus og antrum utføres ved intestinal type reseksjon. Ved diffus type må en enten utføre total gastrectomi eller sikre fri reseksjonskant med frysesenitt. Det er vist at proksimal reseksjonsmargin på 5 cm fra tumors palpable avgrensning er tilstrekkelig både for intestinal og diffus tumortype. Imidlertid krever svulster som har penetrert serosa (T4a) en større reseksjonsmargin, og en margin på 6 cm fra tumors proksimale avgrensning for begge typer er anbefalt (47)

Ved cancer i distal del utføres distal reseksjon uten splenektomi. Splenectomi øker postoperativ morbiditet og mortalitet (48).

Ved innvekst i naboorganer anbefales reseksjon en bloc når operasjonen kan utføres kurativt.

Radikal laparoskopisk ventrikkelreseksjon og gastrectomi har vunnet stor utbredelse. Omlegging fra åpen til laparoskopisk tilgang er fundert på en antagelse

om lavere sykkelighet og like gode langtidsresultater. Enn så lenge er de fleste publikasjoner retrospektive sammenlignende studier og det er få og små randomiserte studier. Noen større sammenstillinger refereres her. I en randomisert studie av 296 pasienter med ventrikkcancer (alle lokalisasjoner) gikk 128 til laparoskopisk reseksjon (LR) og 142 til åpen reseksjon (ÅR) (49). Antall lymfeknuter som ble høstet ved LR ($29,3 \pm 11,8$) var temmelig likt antallet ved ÅR ($39,1 \pm 11,4$) ($p=0,574$). Det var noe mindre blødning ved LR enn ÅR (258 ± 80 min vs 194 ± 49), $p < 0,001$). Tid til første mobilisering og flatus var statistisk kortere ved LR enn ÅR. Liggetiden var lang i begge grupper og henholdsvis 14 dager i LR og 18 dager ved ÅR ($p=0,005$).

En studie med randomisert inklusjon av 1056 pasienter vurderte sykkelighet og dødelighet ved (LR) og åpen (ÅR) D2 reseksjon av fremskredet distal ventrikkcancer (50). Primærendepunkt og utvalgstørrelse var basert på 3 års sykdomsfri overlevelse. Operasjonstiden var signifikant lengre (217 min ± 60 vs 186 min ± 53) ved LR og blødning mindre (105 ml ± 88 vs 117 ± 84) ved LR. Intraoperative komplikasjoner oppstod hos 4,8 % etter LR og 3,5 % etter ÅR. Postoperative komplikasjoner oppstod blant 15,2 % ved LR og 12,9 % ved ÅR, og dødelighet var henholdsvis 0,4 % og 0. Det var ingen statistisk forskjell i alvorlighet av komplikasjoner etter Clavien Dindo's klassifikasjon.

En metaanalyse i regi av Cochrane vurderte laparoskopisk versus åpen gastrektomi ved ventrikkcancer (51). 2528 pasienter hvorav 1288 LR og 1240 ÅR. Konklusjonen var at evidensgrunnet var lavt eller svært lavt. Død innen 30 dager var 6/1000 ved LR og 3/1000 ved ÅR, men de kunne ikke konkludere med noen forskjell. Data på alvorlige komplikasjoner innen 3 mnd (LR: 36/1000 vs 60/1000 ÅR) eller alle komplikasjoner (LR 161/1000 versus ÅR 253/1000), behov for transfusjon og liggetid i sykehus var alle upresise. De kunne derfor ikke konkludere med fordeler eller øket risiko ved laparoskopisk- eller åpen reseksjon.

Langtidsoverlevelse finnes så langt kun fra retrospektivt sammenlignende studier. I en studie av 1874 pasienter med tidlig eller avansert ventrikkcancer (alle lokalisasjoner) hvor 816 ble behandlet med ÅR og 1058 med LR ble det ikke funnet forskjeller i sykdomsfri overlevelse (52).

Anbefaling:

Splenektomi vurderes ved proksimal tumor og lokalisasjon mot ventrikkelens majorside og samtidig mistanke om metastatiske lymfeknuter i milthilus eller direkte tumorinnvekst i milten (evidensgrad B).

Ved intestinal type cancer i corpus og antrum kan det utføres distal reseksjon (evidensgrad A).

Ved diffus type må det enten utføres total gastrektomi eller ventrikkelreseksjon, forutsatt fri reseksjonskant ved frysesenitt (evidensgrad A).

Ved cancer i distale del utføres reseksjon uten splenektomi (evidensgrad A).

Distal reseksjon (subtotal gastrektomi) bør foretas, hvor man kan oppnå fri proksimal reseksjonsrand på minst 6 cm (evidensnivå A).

Ved total gastrectomi skal det alltid utføres frysesnitt av reseksjonsranden (evidensgrad D).

Resultatene ved laparoskopisk kirurgi synes så langt likeverdige med åpen tilgang (evidensgrad B).

7.2.2 Lymfeknutedisseksjon

I randomiserte studier har man påvist øket komplikasjonsfrekvens etter utvidet lymfeknutedisseksjon (D2 fremfor D1 reseksjon). Det skal bemerkes at det i disse studiene ved D2 som standard ble utført milt- og pankreasreseksjon. Det ble ikke funnet forskjell i 5-års overlevelse mellom de to metodene. Imidlertid har man nå fra den nederlandske studien publisert resultater etter 15 års observasjonstid. Man finner da signifikant reduksjon i lokalt og regionalt residiv samt bedret cancer-relatert overlevelse (29% versus 21%) ved D2-reseksjon (53). Det anbefales derfor at pasienter som får utført kurativ operasjon for ventrikkeltumor opereres med D2 lymfeknutedisseksjon (minus stasjon 10) uten standard fjerning av milt eller distal pankreasreseksjon.

Antall lymfeknuter som ekstirperes/undersøkes er en god kvalitetsparameter både for kirurgien og patologien. Dette gir en pålitelig stadieinndeling som kan være nyttig for senere forskning, og det er en sammenheng mellom antall undersøkte lymfeknuter og langtidsoverlevelse (54). Det bør derfor fjernes og undersøkes minst 16 lymfeknuter.

Anbefaling

Ved kurativ kirurgi utføres modifisert D2 lymfeknutedisseksjon (evidensgrad A).

7.2.3 Postoperativt regime

Pasienten kan innta peroral næring umiddelbart etter total gastrektomi, eller så snart det ikke er tegn til ventrikkelretensjon ved distal reseksjon. Anastomosekontroll med vannløselig kontrast utføres ved klinisk mistanke om lekkasje.

7.2.4 Komplikasjoner

Av spesifikke kirurgiske komplikasjoner forekommer intraabdominale infeksjoner hos 5- 10 % og sårinfeksjoner hos 3 – 5 % av pasientene. Anastomoselekkasje etter total gastrectomi finnes hos under 5 % av pasientene (42).

7.2.5 Resultater

Standardisert preoperativ utredning, særlig med bruk av dedikert CT-undersøkelse, evt. supplert med eksplorativ laparoskopi, bør i høy grad identifisere pasienter som egner seg for kurativ kirurgi, palliative reseksjoner, stenting eller ingen intervensjon.

Eksplorative laparotomier bør ikke forekomme hyppigere enn i 5 % av tilfellene. Av alle reseserte vil ca 50% være potensielt kurable med en postoperativ mortalitet på ca 2 %. Fem års total overlevelse hos kurativt opererte er 35-50 % (55). Det er i flere studier dokumentert at resultatene er bedre i høyvolumsentra enn i enheter som gjør et lite antall ventrikkelinngrep for cancer (56;57).

7.3 Onkologisk behandling

Ventrikkeltumor er ved diagnosetidspunktet ofte avansert. Selv ved radikal kirurgi vil en stor andel få tilbakefall, og multimodal kombinasjonsbehandling er i dag standard for stadium \geq IB sykdom. Det foreligger ingen internasjonal konsensus om hvilken framgangsmåte som er å foretrekke, og det er ulike tradisjoner i forskjellige deler av verden.

I Asia er adjuvant (postoperativ) kjemoterapi standard basert bl.a. på den japanske ACTS-GC studien (58). I USA er adjuvant kombinert radio-kjemoterapi ansett som standard basert på INT0116 studien (59). I Europa ble perioperativ kjemoterapi tatt i bruk etter publisering av MAGIC studien i 2006 (60).

7.3.1 Perioperativ kjemoterapi ved resektabel ventrikkeltumor

MAGIC studien påviste en bedring i 5-års overlevelse fra 23 % til 36 % for pasienter med resektabel stadium II og III gastro-øsofageal kreft som ble behandlet med 6 kurer (3 pre- og 3 postoperativt) perioperativ ECF (epirubicin, cisplatin og kontinuerlig infusjon med 5-FU) sammenlignet med kirurgi alene. Studien inkluderte totalt 503 pasienter med adenocarcinom i distale øsofagus (11 %), cardia (15 %) eller ventrikkeltumor (74 %). Det var imidlertid kun 55 % som startet den postoperative behandlingen og 42 % som fullførte alle 6 kurene (60).

Den franske FNLCC/FFCD studien viste en tilsvarende fordel med perioperativ kjemoterapi der 224 pasienter med resektabelt stadium II eller høyere adenocarcinom i distale øsofagus (11 %), cardia (64 %) eller ventrikkeltumor (25 %) ble randomisert til 2 – 3 kurer med preoperativ og 3 – 4 kurer postoperativ kjemoterapi (cisplatin og 5-døgns infusjon 5-FU hver 4. uke) eller kirurgi alene. Mant fant at 5-års overlevelse økte fra 24 % til 38 %. Bare halvparten av de som fikk minst 1 preoperativ kur startet postoperativ kjemoterapi (61).

En EORTC studie randomiserte 144 pasienter med lokalavansert adenocarcinom i cardia eller ventrikkeltumor til kirurgi med eller uten neoadjuvant kjemoterapi (cisplatin og 5-FU) (62). Studien ble stengt tidlig på grunn av lav inklusjon. Selv om pasientene i kjemoterapi gruppen hadde en signifikant høyere komplett (R0) reseksjonsrate (82 versus 67 %), fant man ingen overlevelsesgevinst. Dog hadde ikke studien statistisk styrke til å påvise en ev. overlevelsesgevinst. I denne studien ble over 92 % av pasientene operert med D2-disseksjon.

I en metaanalyse fra 2013 fant man at perioperativ kjemoterapi for resektabel adenocarcinom i øsofagus, cardia og ventrikkeltumor økte overlevelse sammenlignet med kirurgi alene. (HR 0.81; 95% CI 0.73 - 0.89). Det var en trend for større

overlevelsesgevinst for svulster i cardia sammenlignet med øsofagus og ventrikkel (63).

Med bakgrunn i MAGIC studien ble perioperativ kjemoterapi innført som rutine i Norge ved resektabel ventrikkelcancer stadium II – III i 2007. I oppdatert versjon av handlingsprogrammet er stadium Ib – III tatt med.

Basert på REAL studien som viste at capecitabin er minst like effektivt som infusorbehandling med 5-FU og oxaliplatin er minst like effektivt som cisplatin i metastatisk setting, har capecitabin erstattet infusor 5-FU og oxaliplatin er ansett som likeverdig med cisplatin (64).

Både MAGIC-, FNLCC/FFCD- og EORTC 40954 - studiene har senere blitt kritisert for flere forhold (65). De to første for bl.a. suboptimal kirurgi med inadekvat lymfeknudedisseksjon, endring av protokollen underveis med utvidelse av inklusjonskriterier, og at bare under halvparten av pasientene i kjemoterapi-gruppen fullførte den protokollerte behandling. EORTC-studien hadde utilstrekkelig statistisk styrke. En vesentlig begrensning ved MAGIC studien er at bare 38% av pasientene gjennomgikk en D2 reseksjon, og at fordelene med perioperativ kjemoterapi hos pasienter som gjennomgår en D2 reseksjon ikke har blitt bekreftet i en vestlig pasient-populasjon (66).

I en retrospektiv gjennomgang av pasienter behandlet for ventrikkelcancer i helseregion Midt-Norge har man på «intention-to-treat» basis sammenlignet langtidsoverlevelse før og etter innføring av perioperativ kjemoterapi i 2007. I perioden 2001 – 2011 ble 419 påfølgende pasienter identifisert, hvorav 259 yngre enn 75 år. Blant disse 259 ble 191 vurdert å være i intention-to-treat (ITT) gruppen, 91 i tidlig periode og 100 i den senere perioden. Det ble redegjort godt for at gruppene var sammenlignbare. I den tidlige perioden ble pasientene planlagt for kun kirurgi, mens i den sene perioden ble de planlagt for perioperativ kjemoterapi i tillegg til kirurgi. Man observerte en ikke ubetydelig toksisitet av kjemoterapien. Kun 44 % fullførte alle kurene, og rundt 1/3 av pasientene ble innlagt som øyeblikkelig hjelp en eller flere ganger i løpet av behandlingsperioden med pre- eller postoperativ kjemoterapi. Det ble ikke observert noen negativ innvirkning av perioperativ kjemoterapi på kirurgisk morbiditet eller mortalitet. Selv om man observerte en objektiv tumorrespons på kjemoterapi, fant man ingen bedring i langtidsoverlevelse etter innføring av perioperativ kjemoterapi. 5-års overlevelse var rundt 41 % i begge periodene (67).

Kritiske røster vil hevde at perioperativ kjemoterapi kun veier opp for inadekvat kirurgi, og at tilleggsgevinst av kjemoterapien reduseres ved optimal kirurgi med adekvat lymfeknudereseksjon. Noen hevder at den positive effekt av neoadjuvant (radio)kjemoterapi ved øsofagus- og cardiacancere har vanskeliggjort sikker konklusjon om effekten av perioperativ kjemoterapi for rene (ikke-cardia) ventrikkelcancere (68;69).

Den tyske FLOT4-AIO studien randomiserte over 700 pasienter til perioperativ kjemoterapi med 3 neoadjuvante og 3 adjuvante ECX/ECF kurer i standardarmen mot 4 kurer neoadjuvant og 4 kurer adjuvant med FLOT i den eksperimentelle armen. FLOT regimet består av Docetaxel 50mg/m² d1, Oxaliplatin 85mg/m² d1,

Leucovorin 200mg/m² d1 og 5-FU 2600mg/m² i.v. d1 (24 timers infusjon), og gis annenhver uke. Fase II data ble publisert 2016 (70) og viste at histologisk komplett respons i operasjonspreparatet var 16% for pasienter i FLOT-armen versus 6% i standardarmen. Det er nå presentert data fra fase III delen av studien, etter median 43 måneders oppfølgingstid, og disse viser overlevelsesgevinst i for pasienter behandlet med FLOT4 regimet perioperativt sammenliknet med ECX, med median overlevelse 50 mnd, sammenliknet med 35 mnd for ECX/ECF. Det var imidlertid noe mer benmargstoksisitet for FLOT4 regimet sammenliknet med ECX/ECF. Perioperativ kjemoterapi med ECX eller EOX regimet anses fortsatt som akseptabel standardbehandling i perioperativ kjemoterapi av ventrikkeltumor, og dette er også i tråd med europeiske retningslinjer (23). Dublett med et platinum og 5-FU vurderes (f. eks. Folfox eller CiFu) om det er problematisk med tablettinntak, eller man forventer at trippelregimet blir for toksisk. FLOT regimet annenhver uke er også et akseptabelt standardregime perioperativt (71). Behandlingstid 2-3 mnd. både pre- og postoperativt.

Neoadjuvant og adjuvant ECX/ EOX

(3 kurer før operasjon og 3 kurer etter operasjon)

Enkeltstoff	Epirubicin	Cisplatin	Oxaliplatin	Capecitabin
Kurnavn				
ECX	50 mg/m ² i.v. bolus dag 1	60 mg/m ² i.v. infusjon dag 1		625 mg/m ² p.o. x 2 dag 1 - 21
EOX	50 mg/m ² i.v. bolus dag 1		130 mg/m ² i.v. infusjon dag 1	625 mg/m ² p.o.x 2 dag 1 - 21
Ny kurstart dag 22				

Neoadjuvant og adjuvant FLOT

(4 kurer før operasjon og 4 kurer etter operasjon)

Enkeltstoff	Docetaxel	Oxaliplatin	Leucovorin	5-FU
Kurnavn				
FLOT	50 mg/m ² i.v. dag 1	85 mg/m ² i.v. dag 1	200 mg/m ² i.v. dag 1	2600 mg/m ² i.v. dag 1 – infusjon over 24 timer
Ny kurstart dag 15				

Det anbefales at pasienten opereres innen 3-6 uker etter avsluttet neoadjuvant kjemoterapi.

Adjuvant gis tilsvarende som neoadjuvant kjemoterapi. Den postoperative cytostatika behandlingen bør startes innen 6-8 uker etter operasjon, senest innen 12 uker.

Anbefaling:

For pasienter med operabel ventrikkeltumor i stadium Ib (T1N1) – III, som er under 75 år og i god allmenntilstand, WHO/ECOG 0-1, anbefales neoadjuvant og adjuvant cytostatikabehandling med ECX- eller EOX- regimet (evidensgrad A), alternativt FLOT regimet (evidensgrad A)

Adjuvant cytostatikabehandling

Meta-analyser har vist at adjuvant cytostatikabehandling etter R0 reseksjon ved ventrikkeltumor kan gi forlenget overlevelse (72).

I en meta-analyse fant man størst reduksjon i dødsrisiko i fem studier utført i Asia (relativ risiko (RR) 0.74, 95 % CI 0.64-0.85), mens effekten i 14 studier utført utenfor Asia var mindre (RR 0.90, 95% CI 0.85-0.96) (73).

I en annen meta-analyse, hvor data fra 17 randomiserte studier med 3838 pasienter var inkludert, fant man at pasienter som fikk adjuvant cytostatikabehandling hadde 18 % redusert risiko for tilbakefall, utvikling av en ny primærtumor eller død innen 5 år (74). Det var 6 % økt overlevelse i favør av adjuvant cytostatikabehandling. De fleste av pasientene fikk kombinasjonsregimer som inneholdt 5-FU.

En Cochrane review fra 2013 evaluerte data fra 34 randomiserte studier som sammenlignet adjuvant systemisk kjemoterapi versus kirurgi alene, utført i både asiatiske og vestlige populasjoner. Risiko for død hos pasienter som fikk adjuvant kjemoterapi ble redusert med 15 prosent (HR for død 0,85, 95% CI 0,80 - 0,90) (75).

I den japanske ACTS-GC studien ble 1059 pasienter med stadium II-III ventrikkeltumor etter gastrektomi med D2 disseksjon randomisert til enten 12 måneders behandling med S1 (et peroralt fluoropyrimidin preparat) eller observasjon alene. Man fant at fem års overlevelse økte fra 61 % i gruppen for kirurgi alene til 71.7 % i gruppen som fikk adjuvant kjemoterapi (58;76). Effekten av S1 i adjuvant setting er ikke dokumentert i vestlige studier.

I CLASSIC studien ble 1035 pasienter med stadium II-IIIB ventrikkeltumor fra Sør-Korea, Kina og Taiwan etter D2 gastrektomi randomisert til 6 måneders adjuvant behandling med capecitabin i kombinasjon med oxaliplatin eller observasjon alene (77). Tre års overlevelse var bare marginalt bedre i gruppen som fikk adjuvant

kjemoterapi på 83 % vs. 78 % for gruppen med kirurgi alene. Med lengre oppfølgingstid fant man en statistisk signifikant forbedret fem-års overlevelse med kjemoterapi på 78 % versus 69 % med kirurgi alene (78).

Bare 67 prosent av pasientene som fikk kjemoterapi fikk alle åtte sykluser som planlagt, og bivirkninger (oftest nøytropeni, kvalme, oppkast, trombocytopeni, og anoreksi) førte til dosejusteringer hos 90 prosent av pasientene.

Ovenstående data tyder på at kjemoterapi med et fluoropyrimidin-holdig regime gir en overlevelsesgevinst etter R0 ventrikkelseksjon ved stadium II - III ventrikkelseksjon. Effekt av adjuvant kjemoterapi etter gastrektomi med D2 disseksjon er ikke bekreftet i vesten. Historisk har man observert en større gevinst med adjuvant kjemoterapi i asiatiske studier.

For enkelte pasienter i god allmenntilstand som er operert uten neoadjuvant kjemoterapi, kan man vurdere adjuvant kjemoterapi ved stadium Ib-III ventrikkelseksjon. Hvilket cytostatika regime man bør velge er uklart. Alternative regimer er 8 kurer med Xelox (Oxaliplatin 130 mg/m² i.v. dag 1, capecitabin 1000 mg/m² p.o. x 2 dag 1 – 14. Kurintervall 21 dager) eller 12 kurer med FLOX gitt med to ukers intervall. Ved dårlig toleranse for oxaliplatin kan man vurdere å gi fluoropyrimidin monoterapi.

Anbefaling:

Effekten av *kun* adjuvant cytostatikabehandling etter R0 operasjon er i dag ikke tilstrekkelig dokumentert til å innføres som rutinebehandling. Adjuvant kjemoterapi kan vurderes til pasienter som er operert uten neoadjuvant behandling ved stadium Ib – III ventrikkelseksjon.

Adjuvant stråle- og cytostatikabehandling

Den amerikanske INT0116 studien viste at adjuvant behandling med 5-FU/kalsiumfolinat og fraksjonert strålebehandling (45 Gy gitt med 25 fraksjoner) ga 9 måneders (36 vs 27 mnd.) forlenget median overlevelse sammenlignet med kirurgi alene. 559 pasienter med ≥ T3 og/eller N+ adenocarcinom i cardia eller ventrikkelseksjon ble etter R0 reseksjon randomisert til radiokjemoterapi eller observasjon (59). Etter 10 års oppfølging observert man fortsatt en signifikant overlevelsesgevinst med fem-års overlevelse på 43 % versus 28 % til fordel for adjuvant radio-kjemoterapi (79).

På bakgrunn av denne studien ble postoperativ radiokjemoterapi innført som rutine i USA, men denne behandlingen fikk aldri særlig innpass i Europa. Det har vært reist bekymring i forhold til potensielle senskader etter strålebehandling samt kvaliteten på kirurgien i studien. Også denne studien har blitt kritisert for inadekvat kirurgi ved at over 50 % av pasientene hadde mindre enn D1 lymfeknute disseksjon, og at postoperativ radio-kjemoterapi muligvis kun kompensere for suboptimal kirurgi (23).

I ARTIST studien fra Sør-Korea sammenlignet man adjuvant kjemoterapi mot adjuvant kombinert kjemo-radioterapi. 458 pasienter etter radikal reseksjon med D2

lymfeknutedisseksjon for ventrikkcancer ble randomisert. Kjemoterapi armen bestod av 6 tre-ukers sykler med cisplatin - capecitabin (XP), mens kjemoradioterapi armen besto av 2 sykler XP etterfulgt av 45 Gy med konkomitant capecitabin gitt over 5 uker og tilslutt ytterligere 2 sykler XP. Man fant ingen signifikant forskjell i sykdomsfri overlevelse (DFS), men i subgruppen med lymfeknutemetastaser fant man en bedring i sykdomsfri overlevelse (80). Etter 7 års oppfølging var det fortsatt ingen forskjell i DFS og 5-års overlevelse var rundt 74 % i begge gruppene. Subgruppeanalyser viste at kjemoradioterapi betydelig forbedret DFS hos pasienter med lymfeknute-positiv sykdom og hos pasienter med intestinal-type (81). I pågående ARTIST II studie inkluderes kun pasienter med lymfeknute-positiv sykdom og adjuvant kjemo-radioterapi sammenlignes med to ulike adjuvante kjemoterapi regimer (82).

I tillegg til ARTIST studien over er det gjort flere (hovedsakelig asiatiske) randomiserte studier som sammenligner effekten av adjuvant kjemoterapi mot adjuvant radiokjemoterapi (83-87). Med unntak av en mindre studie (86) er det ikke så langt vist noen overlevelsesgevinst ved å legge til strålebehandling til adjuvant kjemoterapi.

I den nederlandske CRITICS studien sammenlignes perioperativ kjemoterapi etter MAGIC-studie opplegg mot samme neoadjuvante kjemoterapi, men adjuvant radioterapi med konkomitant cisplatin og capecitabin ved resektabel stadium Ib – III ventrikkcancer. Kirurgien er standardisert og innebærer modifisert D2 lymfeknutedisseksjon (80). I en foreløpig rapport presentert på ASCO 2016 årsmøte fant man ved en median oppfølgingstid på 4,2 år ingen signifikante forskjeller i fem-års total overlevelse på rundt 41 % i begge gruppene. Verdt å merke kunne bare omtrent halvparten av pasientene i begge grupper fullføre hele den postoperative behandling (88). Tilleggs gevinst av postoperativ radiokjemoterapi hos pasienter som har fått neoadjuvant kjemoterapi er således ikke påvist.

I den pågående TOPGEAR studien sammenlignes perioperativ kjemoterapi etter MAGIC-studieopplegg mot neoadjuvant kjemoterapi + radiokjemoterapi og adjuvant kjemoterapi ved resektabel stadium Ib – III (unntatt T2N0) ventrikk- og cardiacancer (89).

Da nytte av adjuvant radiokjemoterapi etter moderne kirurgi med adekvat lymfeknutedisseksjon ikke er bekreftet i vestlige studier, anbefales ikke dette innført som rutinebehandling. Som for adjuvant kjemoterapi, kan adjuvant radiokjemoterapi vurderes til stadium Ib – III pasienter i god allmenntilstand som er operert uten neoadjuvant behandling.

Ved histologisk ufrie reseksjonsrender kan også postoperativ kombinert radiokjemoterapi vurderes. Denne bør startes så snart som mulig etter kirurgi, helst innen 6-8 uker og senest innen 12 uker. En retrospektiv sammenligning av den nederlandske D1D2 studien har antydnet signifikante forbedringer i total overlevelse og forekomst av lokalt residiv med bruk av radiokjemoterapi etter R1 reseksjon. Dette har blitt bekreftet av andre retrospektive serier (90;91). Det finnes imidlertid ingen sikker dokumentasjon for at radiokjemoterapi i denne situasjonen påvirker overlevelsen. En må også ta hensyn til at strålebehandling i denne regionen

medfører toksisitet fra tarm, lever og nyrer.

Ved postoperativ radiokjemoterapi bør strålebehandlingen fortrinnsvis gis med konkomitant 5-FU basert kjemoterapi til en total dose på 45 Gy i 25 fraksjoner og med 5 fraksjoner per uke med intensitet-modulert stråleterapiteknikker (92). Målvolumet bør omfatte operasjonsområdet med tumorseng og ev. ventrikkelrest, anastomoseområde og nærmeste lymfedrenasjeområde (80;86). Konkomitant gis 5-FU og kalsiumfolinat eller capecitabine.

Anbefaling:

Postoperativ kombinert radio-kjemoterapi kan vurderes ved ufrie reseksjonsrender eller til pasienter som er operert uten neoadjuvant kjemoterapi ved stadium Ib-III ventrikkelcancer. Postoperativ kombinert radio-kjemoterapi anbefales ikke som rutinebehandling.

7.4 Lokalisert primært ikke-resektabel cancer

Optimal behandling av lokalavansert ikke-resektabel ventrikkeltumor uten fjernmetastaser er ikke tilstrekkelig kartlagt. De fleste vil i slike tilfeller anbefale snarest mulig oppstart kjemoterapi tilsvarende førstelinjes palliativ kjemoterapi, som vil inkludere cisplatin/oxaliplan, 5-FU +/- epirubicin. For primære ikke-resektable svulster, kan et regime med høyere respons-rate være ønskelig, og kombinasjonsregimer som har vist høyere responsrater i kliniske studier, bør kunne vurderes ut fra antatt toleranse hos pasienten. I palliativ kjemoterapi har dublet og triplet regimier med platinum/5-FU +/- epirubicin vist responsrater mellom 35-45% (93). Tilleggsbehandling med trastuzumab for HER-2 positive svulster ga høyere responsrate og forlenget overlevelse for pasienter med inoperabel eller metastatisk sykdom sammenliknet med dublet-kjemoterapi uten trastuzumab (ORR 47% vs 35%) (94). Slik tilleggsbehandling er derfor standardbehandling i avansert/metastatisk sykdom, men det foreligger ingen dokumentasjon for nytten av trastuzumab i neoadjuvant situasjon. Trastuzumab i neoadjuvant behandling av ventrikkeltumor både med og uten strålebehandling er studert i 2 mindre studier, der data forventes (clinicaltrials.gov). Flere studier pågår (95). Betydningen av anti-HER2 rettet behandling i neo-/adjuvant situasjon er således uavklart, og kan ikke anbefales på generelt grunnlag. For pasienter med primært inoperabel HER-2 positiv sykdom, vil man likvel kunne vurdere på individuelt grunnlag og legge trastuzumab til dublet kjemoterapi (platinum og 5FU) for denne pasientgruppen, siden dette har vist en høyere responsrate ved avansert / metastatisk sykdom. I en nylig gjennomført tysk randomisert fase 2/3 studie (FLOT4-AIO) som sammenliknet neoadjuvant kjemoterapi med FLOT regimet (5-FU, Leucovorin, Oxaloplatin og Docetaxel) med ECF/ECX, var histologisk komplett respons rate i resektatet høyere ved FLOT regimet enn for ECF/ECX (16% vs 6%) (70). FLOT regimet var forbundet med noe høyere grad 3-4 nøytropeni enn ECF/ECX (38% vs 52%) i denne studien, men ellers var det kun små forskjeller i bivirkninger. FLOT regimet vil således også kunne være et egnet regime i neoadjuvant behandling av potensielt resektabel ventrikkeltumor.

7.5 Anbefaling

Ved primær ikke-resektabel tumor anbefales tre cytostatikakurer før ny evaluering for kirurgi.

For pasienter under 75 år, i god almenntilstand og WHO 0-1 anbefales EOX regimet eller ECX regimet, annet platinum/5-FU, alternativt FLOT regimet (evidensgrad B).

For pasienter over 75 år eller yngre pasienter med redusert almenntilstand anbefales FLOX/FLV-regimet (evidensgrad D).

8 Oppfølging og kontroll etter avsluttet kurativ behandling

Det er ikke vist at et strukturert kontrollopplegg etter kurativ behandling for ventrikkeltumor bedrer overlevelse (23;45;96). Etter endoskopisk reseksjon for tidligcancer bør første gastrokopikontroll være etter 3 måneder, så ved 6 og 12 måneder. Reseksjon med piecemeal teknikk innebærer større risiko for lokalt residiv (97).

Ernæringsproblemer med vekttap, anemi og mangel på vitaminer og mineraler er ikke uvanlig etter ventrikkeltumorreseksjon eller gastrektomi selv om et fåtall utvikler alvorlige symptomer (96). Vurdering og oppfølging ved ernæringsfysiolog bør derfor inngå som del av postoperativ rutine, og pasientene skal tilbys kontroll med henblikk på disse forhold hos kirurg 6-8 uker postoperativt. Videre oppfølging kan skje i samarbeide med fastlege. Vit-B12 gis 3-4 ganger i året. Ved langvarig ernæringsproblem eller plager som kan gi mistanke om residiv eller metastaser som kan være gjenstand for palliativ behandling bør terskelen være lav for å tilby pasientene en vurdering ved kirurgisk poliklinikk.

Anbefaling:

Postoperativ kontroll er ikke indisert med tanke på å oppdage tilbakefall av sykdommen (evidensgrad D).

Postoperativ kontroll er viktig for å sikre adekvat ernæringstilstand (evidensgrad D).

8.1 Seneffekter

Rapport om seneffekter etter kreftbehandling

Helsedirektoratet ga ut rapporten Seneffekter etter kreftbehandling. Faglige råd i 2017. Målgruppen for rapporten er klinikere og annet helsepersonell som er i kontakt med kreftpasienter og pasienter som har vært gjennom kreftbehandling. Rapporten har kapitler om sekundær kreft, kardiovaskulære seneffekter, pulmonale seneffekter, hormonforstyrrelser etter kreftbehandling, seksualitet etter kreftbehandling, kognitive problemer, fatigue, langtidsbivirkninger etter behandling av hjernesvulst, psykososiale forhold, tann- og munnhuleproblemer, og spesielle forhold etter kreftbehandling hos barn.

Det planlegges også en oppdatert og utvidet rapport utgitt ved årsskiftet 2018/2019 med flere nye tema.

Det er særlig viktig at fastleger, som skal følge opp pasienter som er skrevet ut fra spesialisthelsetjenesten, er oppmerksomme på risikoen for seneffekter etter kreftbehandling, og at disse kan debutere lenge etter avsluttet behandling.

9 Behandling av metastaserende sykdom/Livsforlengende og palliativ behandling

9.1 Kirurgi som livsforlengende behandling ved langt fremskredet sykdom

Kirurgi som del av livsforlengende behandling ved langt fremskredet ventrikkelcancer er omstridt (98). «Evidence level» er lavt og utgjøres i hovedsak av pasientserier og komparative studier. En fase III multisenter studie av pasienter med spredning (til lever (H1)/ peritoneum / para-aortale lymfeknuter) ble stoppet etter interim analyse. Overlevelse blant pasienter behandlet med kirurgi etterfulgt av kjemoterapi var ikke forskjellig fra kjemoterapi alene (99). Men studien inkluderte flere typer spredning og den kirurgiske prosedyre omfattet ikke reseksjon av metastaser utover lymfeknutemetastaser nær ventrikkelen (D1).

Langt fremskrevet (T4b)

Voluminøs tumor eller cancer i ventrikkel som er fast mot nabostrukturer kan lett bli definert som ikke resektabel. Flere studier har vist at multivisceral reseksjon kan bidra til lokal kontroll og 5 års overlevelse på mellom 20 – 38 % i selekterte studier. Oppnådd R-stadium (R0) og utbredelse av lymfeknutemetastaser var signifikante prognostiske faktorer. Pasienter tilgjengelig for R0 stadium oppnådde 5 års overlevelse på 43.7 % mot 31.4% ved R1 and 0% ved R2 ($p < 0.001$) (100). Selv palliative reseksjoner (R1/R2) kan gi overlevelse signifikant utover det som oppnås med «bypass» operasjoner og simpel eksplorasjon. Ingen pasienter med «bypass» operasjon eller eksplorative prosedyrer kan forvente 5-års overlevelse (101).

Det er sammenheng mellom affisert naboorgan og langtidsoverlevelse. To og fem års overlevelse blant pasienter med invasjon av pankreas (42.6 og 23.3%) er signifikant svakere enn to og fem års overlevelse blant pasienter i kombinert gruppe (mesocolon + lever) (57.5 and 42.1%, $p = 0.002$). Invasjon i pancreas er nært knyttet til høyere lymfeknute stadium, fler organ affeksjon og høyere postoperativ komplikasjonsfrekvens. Det var heller ingen langtids overleverere blant dem med pankreatoduodenektomi (102).

Overlevelsesgevinst ved multivisceral reseksjon forekommer, men med økt risiko for komplikasjoner. Gastrektomi sammen med reseksjon av to eller flere organ øker komplikasjonsrisiko signifikant (RR 4.39, CI 1.36–16.1) (103).

Levermetastaser

Levermetastaser påvises synkront med ventrikkelcancer blant 3-14 % av pasientene og metakron hos inntil 37%. Tradisjonelt har de blitt behandlet med palliativ kjemoterapi, og kun en liten andel av pasientene har blitt tilbudt leverkirurgi (0.47 – 2.35 %). Det ble tidlig erfart at pasienter med solitære og metakrone levermetastaser synes å ha god nytte av leverkirurgi (98;104).

Det er siden demonstrert at også reseksjon av synkrone metastaser har betydning for langtidsoverlevelse og at reseksjon av levermetastaser med

diameter mindre enn 5 cm gir lengst overlevelse (105;106).

Interessen for leverreseksjon hos pasienter med ventrikkel cancer har vært økende. I en metaanalyse av observasjonsstudier ble det funnet synkrone levermetastaser hos 6% (95% CI: 5–7) og samlet synkrone og metakrone hos 14% (95% CI: 7–27) av pasientene. Pasienter som gjennomgikk aggressiv lokal behandling av levermetastaser hadde signifikant bedret overlevelse enn dem som kun fikk palliasjon eller systemisk behandling (HR: 0.54, 95% CI 0.46–0.95). Palliativ lokal behandling av levermetastaser innebar også bedret overlevelseshastighet sammenlignet med kirurgi uten leverkirurgi eller systemisk palliasjon ((HR 0.50, 95% CI 0.26– 0.96) (107;108).

Nylig viste en ny metaanalyse at kirurgisk reseksjon av levermetastaser er assosiert med signifikant bedring av overlevelse (HR: 0.50; 95% CI 0.41–0.61; P<0.001). Kirurgisk behandling av solitære levermetastaser var assosiert med signifikant bedre 5 års overlevelse enn reseksjon av multiple levermetastaser (OR: 0.31; 95% CI 0.13–0.76; P= 0.011). Det var ikke mulig å påvise forskjell i 5 års overlevelse etter behandling av synkrone og metakrone lever metastaser (OR: 1.28; 95% CI 0.46–3.57; P: 0.631).

Reseksjon av solitær/få metastaser i lever er ikke etablert behandling men kan i spesielle tilfeller vurderes i MDT møter.

9.2 Kirurgi ved palliative inngrep

Ved obstruksjon må reseksjon, gastrojejunostomi eller stent vurderes (109). Gastrektomi kan gi god palliasjon i utvalgte tilfelle hos unge personer med forventet levetid over fire - fem måneder (110) (evidensnivå3). Ved fjernmetastaser uten stenosesymptomer er reseksjon ikke indisert. Stent er særlig aktuelt ved stenose i distale del av ventrikkel og pylorus og kan føre til god symptomlindring (111).

9.3 Strålebehandling

Ved lokale symptomer fra primærtumor, for eksempel smerter, blødning og obstruksjon, kan palliativ strålebehandling være aktuelt. Man kan gi ekstern strålebehandling, f.eks 3 Gy x 10-12 til totalt 30-36 Gy (112), alternativt 2.5 Gy x 14 til 35 Gy (113), (evidensnivå 3). Strålebehandling i denne regionen er imidlertid forbundet med til dels betydelige bivirkninger.

9.4 Medikamentell behandling

Første linjes behandling

Ventrikkelkreft med fjernmetastaser er ikke mulig å helbrede, og intensjonen for all behandling er derfor palliativ. Hensikten med cytostatikabehandling er å stabilisere sykdommen, lindre plager, forlenge symptomfattig periode og helst også øke levetiden. I en Cochrane-review er det vist at kombinasjonskemoterapi bedrer både livskvalitet og overlevelse framfor monoterapi, men har økt toksisitet (114). Det er rapportert responsrater på 17-51% og median overlevelse på 6-11 måneder.

Det er vist overlevelsesgevinst ved cellegiftbehandling både i 1.- og 2.-linjes behandling sammenlignet med "best supportive care". Flere ulike cytostatikagrupper er vist å ha effekt, og ved valg av terapi er det derfor viktig å se både på selve behandlingseffekten og på bivirkingsprofilen.

Trestoffs-kombinasjonen av cisplatin, 5FU og epirubicin (ECF) har vært ansett som standard førstelinjes behandling i Europa og Norge. REAL2 studien fra 2008 viste at oxaliplatin i stedet for cisplatin og capecitabine i stedet for iv 5FU (EOX) var like effektivt i kombinasjon med epirubicin. Totaloverlevelse(OS) i EOX-gruppen i denne studien var 11,2 måneder (93).

Docetaxel i kombinasjon med cisplatin og 5FU (DCF) har vist en noe bedre OS enn CF alene (OS 9,2 mnd vs 8,6 mnd), men høyere toksisitet i taxangruppen gjør denne kombinasjonen mindre aktuell (115). En senere studie med modifisert DCF har antydnet at man kan oppnå minst like gode resultater ved å doseredusere, og samtidig oppnå langt lavere toksisitet (116).

Trestoffs-regimer har en ikke ubetydelig toksisitet, og det er gjort flere studier hvor man har sammenlignet disse med kombinasjoner av to stoffer i 1.-linjes behandling. Irinotecan i kombinasjon med 5-FU er vist å ha sammenlignbar progresjonsfri overlevelse og OS med trestoffs-regimet ECX (epirubicin, cisplatin og capecitabin) (117). Man har også sett lik effekt av oxaliplatin i kombinasjon med 5-FU sammenlignet med ECF (118). Disse resultatene har også gjort at nytten av epirubicin har blitt diskutert. En tidligere metaanalyse fra 2010 viste signifikant overlevelsesgevinst ved tillegg av antracycliner til cisplatin og 5-FU (114;119), men en nylig meta-analyse konkluderer med manglende tilleggsgevinst av antracyclin. I tillegg konkluderer denne meta-analysen med at et fluoropyrimidinholdig trestoffs-regime med oxaliplatin, irinotecan eller et taxan er å foretrekke framfor et cisplatinholdig trestoffs-regime, et antracyclinholdig trestoffs-regime eller et TCF regime (taxan, cisplatin, 5FU) i 1ste linjes behandling ved avansert gastroøsofageal cancer. Det mest lovende trestoffs-regimet var vurdert å være kombinasjon av fluoropyrimidin, oxaliplatin og et taxan (119).

Trastuzumab

ToGa-studien, en randomisert fase III-studie, undersøkte effekten av trastuzumab i kombinasjon med kjemoterapi i 1. linje ved HER2-positive cancere i gastroøsofageale overgang og ventrikkel. Det ble påvist en signifikant bedret median OS i favør av trastuzumab-gruppen (13,8 vs 11.1 mnd) (94). Pasienter med høyest ekspresjon av HER2 (IHC 2+ og FISH+, eller IHC 3+) hadde størst gevinst med median overlevelse på 16 mnd.

Bevacizumab

I en randomisert fase III studie hvor 774 pasienter med inoperabel lokalavansert eller metastatisk ventrikkelcancer ble randomisert til behandling med capecitabine og cisplatin med tillegg av bevacizumab eller placebo, fant man økt responsrate (46 % vs. 37.4%) og forlenget progresjonsfri overlevelse (6.7 vs. 5.3 mndr) i favør av behandling med bevacizumab. Tillegg av bevacizumab ga ikke signifikant forlenget overlevelse (12.1 mndr vs. 10.1 mndr) (120).

Cetuximab

En randomisert fase III studie fra 2013 (Expand studien) randomiserte 904 pasienter med tidligere ubehandlet avansert ventrikkelcancer til cisplatin-capecitabin med/eller uten cetuximab. Studien viste ingen tilleggsgevinst av cetuximab (121).

Panitumumab

I REAL3 studien randomiserte man pasienter med tidligere ubehandlet gastroøsofageal cancer til modifisert EOX + panitumumab versus EOX. Denne viste en signifikant dårligere progresjonsfri- (6 vs. 7,4 mnd) og totaloverlevelse (8,8 vs. 11,3 mnd) hos den eksperimentelle versus standardarmen (122).

Andrelinjes behandling

Flere enkeltstoffer og kombinasjoner har vist effekt på OS i 2.-linjes behandling. Ramucirumab er et monoklonalt antistoff som hemmer angiogenese via VGFR-2. Det foreligger to randomiserte studier hvor ramucirumab viser effekt på OS i 2.-linjes behandling. I REGARD-studien viste ramucirumab i monoterapi en OS på 5,2 mnd mot 3,8 mnd for placebogruppen. RAINBOW-studien sammenlignet paclitaxel alene med paclitaxel og ramucirumab i 2.-linje. Her viste kombinasjonsarmen en OS på 9,6 mnd mot 7,4 mnd for paclitaxel alene. Irinotecan har vist øket overlevelse ved 2.-linjes behandling sammenlignet med best supportive care. Docetaxel viste i COUGAR-02-studien en OS på 5,2 mnd mot 3,6 mnd med best supportive care. En fase III-studie viste ingen signifikant forskjell for OS mellom paclitaxel og irinotecan for pasienter tidligere behandlet med 5-FU og platinum-basert cellegift (123-126).

Trastuzumab emtansine

En randomisert fase 2/3 studie (Gatsby studien) blant HER2 positive ventrikkelcancer pasienter som hadde progrediert på 1ste linjes trastuzumab basert behandling, viste ingen nytte av trastuzumab emtansine versus et taxan i 2dre linje (127).

Tredjelinjes behandling

I flere studier blir det rapportert at noen av pasientene får tredjelinjes behandling. Det er ikke dokumentert at tredjelinjes behandling har bedre effekt enn beste lindrende behandling i en vestlig populasjon.

Eldre pasienter eller pasienter med redusert allmenntilstand som får FLOX

Evaluering av behandling gjøres vanligvis etter hver 4 kur, cirka 2 mnd behandling. Behandlingen fortsetter så lenge pasienten har nytte av denne, dvs. stabil sykdom eller regress og akseptabel toleranse. Ved stabil sykdom kan behandlingspause være aktuelt og behandlingen kan reintrodueres ved senere progresjon.

Valg av kjemoterapiregime, og om det overhodet skal gis cytostatika, bør nøye

overveies i forhold til pasientens allmenntilstand, forventet nytte og gjenværende levetid. Evaluering av behandlingen gjøres vanligvis etter hver 3-4. kur, cirka 2-3 mnd behandling, med vurdering av symptomer, bivirkninger og radiologisk respons. Vanligvis vil palliativ kjemoterapi hos pasienter med dårlig almenntilstand (ECOG status >2) gi liten eller ingen nytte, men må vurderes individuelt.

Anbefalinger:

Ved obstruksjon må reseksjon, gastrojejunostomi eller stent vurderes. Gastrektomi kan vurderes i utvalgte tilfeller (evidensgrad C). Ved fjernmetastaser og primærsvulst uten stenosesymptomer er reseksjon ikke indisert.

Ved lokale symptomer fra primærtumor bør strålebehandling vurderes.

Pasienter i god almenntilstand og WHO 0-2 bør vurderes for cytostatikabehandling (evidensgrad A).

Førstelinjens behandling:

Det finnes ikke ett regime som er å foretrekke framfor de andre.

Som hovedregel bør et tostoffs regime med et fluoropyrimidin i kombinasjon med oxaliplatin, irinotecan eller et taxan vurderes.

Aktuelle regimer er CapOx, FOLFOX, FLOX eller FOLFIRI.

Trippelregimer bør reserveres til yngre pasienter i god allmenntilstand (PS 0-1). Aktuelle regimer er EOX eller ECX.

Ved HER2-positiv sykdom (IHC 2+ og FISH+, eller IHC 3+) anbefales trastuzumab i kombinasjon med cisplatin og kapecitabin/5FU.

På individuelt grunnlag er det akseptabelt å erstatte Cisplatin med Oxaliplatin.

Hos eldre pasienter og pasienter som forventes å tåle trestoffs-kombinasjoner dårlig, kan kombinasjoner av 5FU og enten irinotekan eller oxaliplatin gis (evidensgrad D).

Andrelinjes behandling:

Vurderes hos pasienter i god allmentilstand (ECOG 0-1). Irinotecan- eller taxanbaserte regimer kan vurderes. Ramucirumab er vist å ha en tilleggseffekt mtp overlevelse spesielt i kombinasjon med paclitaxel, men også i mindre grad i monoterapi (evidensgrad A).

Tredjelinjes behandling

Hvis tredjelinjes behandling skal gis, bør dette gjøres innenfor en protokoll. Rutinemessig behandling utenfor protokoll anbefales ikke.

9.5 Supplerende behandling

Supplerende behandling kan være andre palliative tiltak; ernæring, fysisk aktivitet, psykososiale tiltak. Det vises til [Nasjonalt handlingsprogram for palliasjon](http://www.helsedirektoratet.no/publikasjoner/nasjonalt-handlingsprogram-med-retningslinjer-for-palliasjon-i-kreftomsorgen-/Sider/default.aspx) (<http://www.helsedirektoratet.no/publikasjoner/nasjonalt-handlingsprogram-med-retningslinjer-for-palliasjon-i-kreftomsorgen-/Sider/default.aspx>).

10 Proses og metode for utarbeiding av retningslinjene

10.1 Hva er nasjonale retningslinjer?

Nasjonal helseplan (2007-2010) (128) klargjør at Helsedirektoratet innenfor rettslige rammer, har en normerende rolle for helsetjenesten på tvers av helseregioner og tjenestenivå. Helsedirektoratet er derved eneste aktør som har mandat til å lage nasjonale retningslinjer for helsetjenesten. Nasjonal helseplan gir Helsedirektoratet en koordinerende rolle for å utvikle overordnede referanserammer for kreftomsorgen, sammen med de regionale helseforetakene, kommunene og andre relevante myndighetsorganer og tjenester.

Nasjonale retningslinjer fra Helsedirektoratet er å betrakte som anbefalinger og råd, basert på oppdatert faglig kunnskap som er fremskaffet på en systematisk, kunnskapsbasert måte. De nasjonale retningslinjene gir uttrykk for hva som anses som god praksis på utgivelsestidspunktet og er ment som et hjelpemiddel ved de avveininger tjenesteyterne må gjøre for å oppnå forsvarlighet og god kvalitet i tjenesten.

Nasjonale retningslinjer er ikke rettslig bindende for mottakerne, men skal som faglig normerende langt på vei være styrende for de valg som skal tas. Ved å følge oppdaterte nasjonale retningslinjer vil fagpersonell bidra til å oppfylle kravet om faglig forsvarlighet i lovverket. Dersom en velger løsninger som i vesentlig grad avviker fra nasjonale faglige retningslinjer bør en dokumentere dette og være forberedt til å begrunne sitt valg.

10.2 Kunnskapsbasert prosess

Helsedirektoratet legger til grunn at alle nasjonale retningslinjer skal være utarbeidet etter en metode med vekt på forskningsbasert kunnskap, tydelig og tilgjengelig dokumentasjon, brukermedvirkning, tverrfaglighet, fokus på praksis, implementering og oppdatering.

Det er en omfattende prosess å lage gode retningslinjer som tilfredsstillende krav til prosess, metode og transparens som er det nivå Helsedirektoratet og andre liknende organisasjoner har lagt til grunn for utforming av anbefalinger.

Helsedirektoratet ønsker i arbeidet med nasjonale retningslinjer for kreftbehandling å bygge på det arbeid faggruppene tilsluttet Onkologisk Forum i en årrekke har gjort med å lage behandlingsveiledere/ handlingsprogram.

I dette retningslinjearbeidet har faggruppen, Helsedirektoratet og Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten samarbeidet på følgende måte for å sikre en god håndtering av kunnskapsgrunnet:

- I en tidlig fase av arbeidet har faggruppen avklart hva retningslinjene skal omfatte når det gjelder diagnostikk, behandling og oppfølging av ventrikelkreft.

- Faggruppen har i samarbeid med Helsedirektoratet og Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten vurdert hvilke områder det har vært behov for kunnskapsstøtte fra Kunnskapssenteret. I forbindelse med denne retningslinjen ble det ikke funnet behov for egne kunnskapsoppsummeringer.
- Det er søkt etter retningslinjer, metaanalyser og systematiske oversikter ved søk i medline (Pubmed). I tillegg er det søkt i cochrane og HTA-databasene etter systematiske oversikter som ikke er indeksert i medline. Det er også søkt etter retningslinjer på nettsidene til NICE i UK.
- Forfatterne har søkt på temaet i Pubmed og for øvrig i medisinsk litteratur.
- Kunnskapssenteret har bistått faggruppene med gradering av kunnskapsgrunnlaget.

10.3 Gradering av kunnskapsgrunnlaget

Ved utarbeiding av nasjonale retningslinjer stilles det krav om at all relevant kunnskap på området hentes frem, beskrives og vurderes på en systematisk og åpen måte.

I denne retningslinjen har man benyttet følgende graderingsmodell for å vise hvilket vitenskapelig grunnlag kunnskapen er basert på.

Studietype	Evidensnivå	Gradering av evidensnivå
Kunnskap som bygger på systematiske oversikter og meta-analyser av randomiserte kontrollerte studier.	Nivå 1a	A
Kunnskap som bygger på minst én randomisert kontrollert studie	Nivå 1b	
Kunnskap som bygger på minst én godt utformet kontrollert studie uten randomisering	Nivå 2a	B
Kunnskap som bygger på minst én annen godt utformet kvasi-eksperimentell studie uten randomisering	Nivå 2b	
Kunnskap som bygger på godt utformede ikke eksperimentelle beskrivende studier, som sammenlignende studier, korrelasjonsstudier og case studier	Nivå 3	C
Kunnskap som bygger på rapporter eller oppfatninger fra eksperter, komiteer og/eller klinisk ekspertise hos respekterte autoriteter	Nivå 4	D

I disse retningslinjene er kun kunnskapsgrunnlaget og ikke anbefalingene gradert. Hvis selve anbefalingene skal graderes må man, i tillegg til å ha vurdert kunnskapsgrunnlaget, også legge inn en vurdering av både kost-nytte og andre forhold (klinisk erfaring, skjønn, etikk, osv). Dette er ikke gjort eksplisitt i forbindelse med dette arbeidet, og anbefalingene er derfor ikke gradert.

10.4 Bakgrunn og arbeidsprosess

Det nasjonale handlingsprogrammet med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med kreft i magesekken ble første gang publisert 20. desember 2007.

Forfattere av det første handlingsprogrammet var følgende fagpersoner:

- Overlege, dr.med. Gunilla Frykholm, Onkologisk avdeling, St. Olavs Hospital
- Overlege, prof. Asgaut Viste, Kirurgisk avdeling, Haukeland Universitetssykehus, Helse-Bergen
- Overlege, prof. Egil Johnsson, Gastrokir.avd., Ullevål universitetssykehus
- Seksjonsleder Marianne Gjertsen, Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten, har bistått fagpersonene med gradering av kunnskapsgrunnlaget.

Arbeidet med foreliggende første revisjon av Nasjonalt handlingsprogram for kreft i magesekken er utført av Norsk Gastrointestinal Cancer Gruppe (NGICG) sin faggruppe for øsofagus- og ventrikkelcancer (NGICG-ØV) på oppdrag fra Helsedirektoratet. Disse er oppført helt først i handlingsprogrammet.

10.5 Habilitet

Alle gruppens medlemmer ble i forbindelse med arbeidet bedt om å oppgi potensielle interessekonflikter. Ingen interessekonflikter ble oppgitt. Helsedirektoratet har vurdert arbeidsgruppens medlemmer som habile i forhold til utarbeiding av utkast til nasjonale retningslinjer for diagnostikk, behandling, og oppfølging av kreft i magesekken.

10.6 Ressursmessige konsekvenser

De forslag som fremlegges ved disse retningslinjene vil ikke føre til økte kostnader for spesialisthelsetjenesten.

10.7 Oppdatering av retningslinjene

Utviklingen av ny behandling på kreftområdet er rask. Det kan være behov for å endre retningslinjene fordi det er behandling som er "utdatert" eller at det er behov å starte en prosess med vurdering av aktuell ny og kostbar kreftbehandling.

Innholdet i Nasjonale retningslinjer for kreft i magesekken vil vurderes årlig og om nødvendig oppdateres. Oppdateringen utføres av en redaksjonskomité som består av representanter fra fagmiljøet, Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten og Helsedirektoratet.

Reviderte utgaver av handlingsprogrammet

Tidligere utgaver:

Første utgave:	IS-1527	Gjeldende i perioden 20.12.07 – 18.08.2013
Andre utgave:	IS-2085	Gjeldende i perioden 19.08.13 - 02.10.2014
Tredje utgave:	IS-2224	Gjeldende i perioden 03.10.14 – 16.08.2015
Fjerde utgave:	IS-2361	Gjeldende i perioden 17.08.15 – 14.06.2018

Endringer utgave av 15.06.2018 (IS-2643):

Nytt kapittel om arvelig ventrikkcancer:

Diagnose og utredning:

- Ny tekst om diagnostisk laparoskopi
- Ny TNM-klassifikasjon er lagt inn, inkludert en klassifikasjon for klinisk stadium.

Behandling av lokalisert sykdom

- Delkapittelet om medikamentell behandling er skrevet om.

Behandling av metastaserende sykdom

- Nytt kapittel om kirurgi som livsforlengende behandling ved langt fremskreden sykdom
- Delkapittelet om medikamentell behandling er skrevet om.

Arbeidsgruppe ved femte utgave av handlingsprogrammet (utgitt 15.juni 2018)

- Overlege, professor Egil Johnson, Avdeling for gastroenterologisk kirurgi, Oslo universitetssykehus
- Overlege Reidun Fougner, Klinikk for bildediagnostikk, St. Olavs hospital
Overlege dr. med Nils Idar Glenjen, Kreftavdelingen, Haukeland universitetssykehus
Overlege Ingunn Hatlevoll, Kreftklinikken, St. Olavs hospital
- Overlege dr. med Truls Hauge, Gastromedisinsk avdeling, Oslo universitetssykehus
- Overlege dr.med. Geir Olav Hjortland, Avdeling for kreftbehandling, Oslo universitetssykehus.
- Overlege Gjermund Johnsen, Gastrokirurgisk avdeling, St. Olavs hospital
- Overlege, professor Jørn Kjæve, Gastrokirurgisk avdeling, Universitetssykehuset i Nord-Norge
- Overlege Else Marit Løberg, Avdeling for patologi, Oslo universitetssykehus, Ullevål
- Overlege Helge Stenvold, Kreftavdelingen, Universitetssykehuset i Nord-Norge
- Overlege, professor Kjell Kåre Øvrebø, Avdeling for gastro- og akuttkirurgi, Haukeland universitetssykehus
- Liv Marit Dørum, spesialrådgiver, Kreftregisteret
- Siv Elisabeth Frøland, spesialkonsulent, Kreftregisteret

11 Referanser

1. Larsen IK, red. Cancer in Norway 2015: Cancer incidence, mortality, survival and prevalence in Norway. Oslo: Cancer Registry of Norway; 2016. Tilgjengelig fra: https://www.kreftregisteret.no/globalassets/cancer-in-norway/2015/cin2015-special_issue-web.pdf
2. Lauren 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;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 Lauren's histopathological classification system and ABO blood groups in patients with stomach carcinoma. *Eur J Surg Oncol* 1986;12(2):135-41.
6. Reim D, Loos M, Vogl F, Novotny A, Schuster T, Langer R, et al. Prognostic implications of the seventh edition of the international union against cancer classification for patients with gastric cancer: the Western experience of patients treated in a single-center European institution. *J Clin Oncol* 2013;31(2):263-71.
7. Mayne ST, Risch HA, Dubrow R, Chow WH, Gammon MD, Vaughan TL, et al. Nutrient intake and risk of subtypes of esophageal and gastric cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001;10(10):1055-62.
8. Terry P, Lagergren J, Ye W, Nyrén O, Wolk A. Antioxidants and cancers of the esophagus and gastric cardia. *Int J Cancer* 2000;87(5):750-4.
9. den Hoed CM, Kuipers EJ. Gastric Cancer: How Can We Reduce the Incidence of this Disease? *Curr Gastroenterol Rep* 2016;18(7):34.
10. Buckland G, Travier N, Huerta JM, Bueno-de-Mesquita HB, Siersema PD, Skeie G, et al. Healthy lifestyle index and risk of gastric adenocarcinoma in the EPIC cohort study. *Int J Cancer* 2015;137(3):598-606.
11. Fitzgerald RC, Hardwick R, Huntsman D, Carneiro F, Guilford P, Blair V, et al. Hereditary diffuse gastric cancer: updated consensus guidelines for clinical management and directions for future research. *J Med Genet* 2010;47(7):436-44.
12. van der Post RS, Vogelaar IP, Carneiro F, Guilford P, Huntsman D, Hoogerbrugge N, et al. Hereditary diffuse gastric cancer: updated clinical guidelines with an emphasis on germline CDH1 mutation carriers. *J Med Genet* 2015;52(6):361-74.
13. Townsend CM, Sabiston DC, red. Sabiston textbook of surgery: the biological basis of modern surgical practice. 17. utg. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2004.
14. Kelly S, Harris KM, Berry E, Hutton J, Roderick P, Cullingworth J, et al. A systematic review of the staging performance of endoscopic ultrasound in gastro-oesophageal carcinoma. *Gut* 2001;49(4):534-9.
15. Park HS, Lee JM, Kim SH, Lee JY, Yang H-K, Han JK, et al. Three-Dimensional MDCT for Preoperative Local Staging of Gastric Cancer Using Gas and Water Distention Methods: A Retrospective Cohort Study. *Am J Roentgenol* 2010;195(6):1316-23.

16. Kwee RM, Kwee TC. Imaging in local staging of gastric cancer: a systematic review. *J Clin Oncol* 2007;25(15):2107-16.
17. 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(29):4592-5.
18. Ba-Ssalamah A, Matzek W, Baroud S, Bastati N, Zacherl J, Schoppmann SF, et al. Accuracy of hydro-multidetector row CT in the local T staging of oesophageal cancer compared to postoperative histopathological results. *Eur Radiol* 2011;21(11):2326-35.
19. Lee SM, Kim SH, Lee JM, Im SA, Bang YJ, Kim WH, et al. Usefulness of CT volumetry for primary gastric lesions in predicting pathologic response to neoadjuvant chemotherapy in advanced gastric cancer. *Abdom Imaging* 2009;34(4):430-40.
20. Hallinan J. CT volumetry for gastric carcinoma staging. Poster presentert på European Congress of Radiology; Vienna, Austria 1-5 mars 2012.
21. 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(11):984-8.
22. Kawanaka Y, Kitajima K, Fukushima K, Mouri M, Doi H, Oshima T, et al. Added value of pretreatment (18)F-FDG PET/CT for staging of advanced gastric cancer: Comparison with contrast-enhanced MDCT. *Eur J Radiol* 2016;85(5):989-95.
23. Smyth EC, Verheij M, Allum W, Cunningham D, Cervantes A, Arnold D. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2016;27(suppl 5):v38-v49.
24. Leake PA, Cardoso R, Seevaratnam R, Lourenco L, Helyer L, Mahar A, et al. A systematic review of the accuracy and indications for diagnostic laparoscopy prior to curative-intent resection of gastric cancer. *Gastric Cancer* 2012;15 Suppl 1:S38-47.
25. Søreide JA, Greve OJ, Gudlaugsson E, Størset S. Hepatoid adenocarcinoma of the stomach--proper identification and treatment remain a challenge. *Scand J Gastroenterol* 2016;51(6):646-53.
26. Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C, red. *TNM classification of malignant tumours*. 8. utg. Chichester, West Sussex, UK ; Hoboken, NJ: John Wiley & Sons; 2017.
27. Lindahl AK, Harbitz TB, Liavåg I. The surgical treatment of gastric cancer: a retrospective study with special reference to total gastrectomy. *Eur J Surg Oncol* 1988;14(1):55-62.
28. Janssen CW, Jr., Lie RT, Maartmann-Moe H, Matre R. The influence of age on the growth and spread of gastric carcinoma. *Br J Cancer* 1991;63(4):623-5.
29. Wasmuth HH, Thorsen G, Nordgård K, Gjesdahl C. Ventrikkelkreft. Et tiårsmateriale med vekt på tidligkreft. *Tidsskr Nor Laegeforen* 1997;117(7):931-4.
30. Yasuda K, Shiraishi N, Suematsu T, Yamaguchi K, Adachi Y, Kitano S. Rate of detection of lymph node metastasis is correlated with the depth of submucosal invasion in early stage gastric carcinoma. *Cancer* 1999;85(10):2119-23.
31. Nakajima T. Gastric cancer treatment guidelines in Japan. *Gastric Cancer* 2002;5(1):1-5.
32. Tanaka N, Katai H, Taniguchi H, Saka M, Morita S, Fukagawa T, et al. Trends in characteristics of surgically treated early gastric cancer patients after the introduction of gastric cancer treatment guidelines in Japan. *Gastric Cancer* 2010;13(2):74-7.
33. Retana A, Silverstein T, Wassef W. An update in endoscopic management of gastric cancer. *Curr Opin Gastroenterol* 2011;27(6):576-82.

34. Kim JJ, Lee JH, Jung HY, Lee GH, Cho JY, Ryu CB, et al. EMR for early gastric cancer in Korea: a multicenter retrospective study. *Gastrointest Endosc* 2007;66(4):693-700.
35. Gotoda T, Yanagisawa A, Sasako M, Ono H, Nakanishi Y, Shimoda T, et al. Incidence of lymph node metastasis from early gastric cancer: estimation with a large number of cases at two large centers. *Gastric Cancer* 2000;3(4):219-25.
36. Oda I, Saito D, Tada M, Iishi H, Tanabe S, Oyama T, et al. A multicenter retrospective study of endoscopic resection for early gastric cancer. *Gastric Cancer* 2006;9(4):262-70.
37. Fukase K, Kato M, Kikuchi S, Inoue K, Uemura N, Okamoto S, et al. Effect of eradication of *Helicobacter pylori* on incidence of metachronous gastric carcinoma after endoscopic resection of early gastric cancer: an open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2008;372(9636):392-7.
38. Miyata M, Yokoyama Y, Okoyama N, Joh T, Seno K, Sasaki M, et al. What are the appropriate indications for endoscopic mucosal resection for early gastric cancer? Analysis of 256 endoscopically resected lesions. *Endoscopy* 2000;32(10):773-8.
39. Kondo H, Gotoda T, Ono H, Oda I, Yamaguchi H, Saito D, et al. Early gastric cancer: endoscopic mucosal resection. *Ann Ital Chir* 2001;72(1):27-31.
40. Kakeji Y, Morita M, Maehara Y. Strategies for treating liver metastasis from gastric cancer. *Surg Today* 2010;40(4):287-94.
41. Van Laethem JL, Carneiro F, Ducreux M, Messman H, Lordick F, Ilson DH, et al. The multidisciplinary management of gastro-oesophageal junction tumours: European Society of Digestive Oncology (ESDO): Expert discussion and report from the 16th ESMO World Congress on Gastrointestinal Cancer, Barcelona. *Dig Liver Dis* 2016;48(11):1283-9.
42. Hallissey MT, Jewkes AJ, Dunn JA, Ward L, Fielding JW. Resection-line involvement in gastric cancer: a continuing problem. *Br J Surg* 1993;80(11):1418-20.
43. Sano T, Sasako M, Mizusawa J, Yamamoto S, Katai H, Yoshikawa T, et al. Randomized Controlled Trial to Evaluate Splenectomy in Total Gastrectomy for Proximal Gastric Carcinoma. *Ann Surg* 2017;265(2):277-83.
44. Yu W, Choi GS, Chung HY. Randomized clinical trial of splenectomy versus splenic preservation in patients with proximal gastric cancer. *Br J Surg* 2006;93(5):559-63.
45. Allum WH, Blazeby JM, Griffin SM, Cunningham D, Jankowski JA, Wong R. Guidelines for the management of oesophageal and gastric cancer. *Gut* 2011;60(11):1449-72.
46. 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(4):542-7.
47. Bozzetti F, Bonfanti G, Bufalino R, Menotti V, Persano S, Andreola S, et al. Adequacy of margins of resection in gastrectomy for cancer. *Ann Surg* 1982;196(6):685-90.
48. Viste A, Haugstvedt T, Eide GE, Soreide O. Postoperative complications and mortality after surgery for gastric cancer. *Ann Surg* 1988;207(1):7-13.
49. Cui M, Li Z, Xing J, Yao Z, Liu M, Chen L, et al. A prospective randomized clinical trial comparing D2 dissection in laparoscopic and open gastrectomy for gastric cancer. *Med Oncol* 2015;32(10):241.
50. Hu Y, Huang C, Sun Y, Su X, Cao H, Hu J, et al. Morbidity and Mortality of Laparoscopic Versus Open D2 Distal Gastrectomy for Advanced Gastric Cancer: A Randomized Controlled Trial. *J Clin Oncol* 2016;34(12):1350-7.
51. Best LM, Mughal M, Gurusamy KS. Laparoscopic versus open gastrectomy for gastric cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;3:CD011389.

52. Lee JH, Lee CM, Son SY, Ahn SH, Park DJ, Kim HH. Laparoscopic versus open gastrectomy for gastric cancer: long-term oncologic results. *Surgery* 2014;155(1):154-64.
53. Songun I, Putter H, Kranenbarg EM, Sasako M, van de Velde CJ. Surgical treatment of gastric cancer: 15-year follow-up results of the randomised nationwide Dutch D1D2 trial. *Lancet Oncol* 2010;11(5):439-49.
54. Ichikura T, Ogawa T, Chochi K, Kawabata T, Sugasawa H, Mochizuki H. Minimum number of lymph nodes that should be examined for the International Union Against Cancer/American Joint Committee on Cancer TNM classification of gastric carcinoma. *World J Surg* 2003;27(3):330-3.
55. Bringeland EA, Wasmuth HH, Johnsen G, Johnsen TB, Juel IS, Mjones P, et al. Outcomes among patients treated for gastric adenocarcinoma during the last decade. *J Surg Oncol* 2013;107(7):752-7.
56. 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(6):511-20.
57. Killeen SD, O'Sullivan MJ, Coffey JC, Kirwan WO, Redmond HP. Provider volume and outcomes for oncological procedures. *Br J Surg* 2005;92(4):389-402.
58. Sasako M, Sakuramoto S, Katai H, Kinoshita T, Furukawa H, Yamaguchi T, et al. Five-year outcomes of a randomized phase III trial comparing adjuvant chemotherapy with S-1 versus surgery alone in stage II or III gastric cancer. *J Clin Oncol* 2011;29(33):4387-93.
59. Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, Hundahl SA, Estes NC, Stemmermann GN, et al. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N Engl J Med* 2001;345(10):725-30.
60. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, Thompson JN, Van de Velde CJ, Nicolson M, et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med* 2006;355(1):11-20.
61. Ychou M, Boige V, Pignon JP, Conroy T, Bouche O, Lebreton G, et al. Perioperative chemotherapy compared with surgery alone for resectable gastroesophageal adenocarcinoma: an FNCLCC and FFCD multicenter phase III trial. *J Clin Oncol* 2011;29(13):1715-21.
62. Schuhmacher C, Gretschel S, Lordick F, Reichardt P, Hohenberger W, Eisenberger CF, et al. Neoadjuvant chemotherapy compared with surgery alone for locally advanced cancer of the stomach and cardia: European Organisation for Research and Treatment of Cancer randomized trial 40954. *J Clin Oncol* 2010;28(35):5210-8.
63. Ronellenfitsch U, Schwarzbach M, Hofheinz R, Kienle P, Kieser M, Slinger TE, et al. Perioperative chemo(radio)therapy versus primary surgery for resectable adenocarcinoma of the stomach, gastroesophageal junction, and lower esophagus. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;(5):CD008107.
64. Sumpter K, Harper-Wynne C, Cunningham D, Rao S, Tebbutt N, Norman AR, 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(11):1976-83.
65. Bauer K, Porzsolt F, Henne-Bruns D. Can perioperative chemotherapy for advanced gastric cancer be recommended on the basis of current research? A critical analysis. *J Gastric Cancer* 2014;14(1):39-46.
66. Moorcraft SY, Smyth EC, Cunningham D. Adjuvant or neoadjuvant therapy for operable esophagogastric cancer? *Gastric Cancer* 2015;18(1):1-10.

67. Bringeland EA, Wasmuth HH, Fougner R, Mjones P, Gronbech JE. Impact of perioperative chemotherapy on oncological outcomes after gastric cancer surgery. *Br J Surg* 2014;101(13):1712-20.
68. Bringeland EA. Gastric Adenocarcinoma in Central Norway: Incidence, treatment, and long term survival rates, with emphasis on outcomes after introducing perioperative chemotherapy [doktorgrad]. Trondheim: Norwegian University of Science and Technology; 2016. Tilgjengelig fra: <https://brage.bibsys.no/xmlui/handle/11250/2414442>
69. Bringeland EA, Wasmuth HH, Gronbech JE. Perioperative chemotherapy for resectable gastric cancer - what is the evidence? *Scand J Gastroenterol* 2017;52(6-7):647-53.
70. Al-Batran SE, Hofheinz RD, Pauligk C, Kopp HG, Haag GM, Luley KB, et al. Histopathological regression after neoadjuvant docetaxel, oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin versus epirubicin, cisplatin, and fluorouracil or capecitabine in patients with resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4-AIO): results from the phase 2 part of a multicentre, open-label, randomised phase 2/3 trial. *Lancet Oncol* 2016;17(12):1697-708.
71. Al-Batran SE, Homann N, Schmalenberg H, Kopp H-G, Haag GM, Luley KB, et al. Perioperative chemotherapy with docetaxel, oxaliplatin, and fluorouracil/leucovorin (FLOT) versus epirubicin, cisplatin, and fluorouracil or capecitabine (ECF/ECX) for resectable gastric or gastroesophageal junction (GEJ) adenocarcinoma (FLOT4-AIO): A multicenter, randomized phase 3 trial (ASCO Annual Meeting). *J Clin Oncol* 2017;35(Suppl):abstr 4004.
72. Earle CC, Maroun JA. Adjuvant chemotherapy after curative resection for gastric cancer: revisiting a meta-analysis of randomised trials. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1998;17:263a. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1998;17:263a.
73. Liu TS, Wang Y, Chen SY, Sun YH. An updated meta-analysis of adjuvant chemotherapy after curative resection for gastric cancer. *Eur J Surg Oncol* 2008;34(11):1208-16.
74. Paoletti X, Oba K, Burzykowski T, Michiels S, Ohashi Y, Pignon JP, et al. Benefit of adjuvant chemotherapy for resectable gastric cancer: a meta-analysis. *Jama* 2010;303(17):1729-37.
75. Diaz-Nieto R, Orti-Rodriguez R, Winslet M. Post-surgical chemotherapy versus surgery alone for resectable gastric cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;(9):CD008415.
76. Sakuramoto S, Sasako M, Yamaguchi T, Kinoshita T, Fujii M, Nashimoto A, et al. Adjuvant chemotherapy for gastric cancer with S-1, an oral fluoropyrimidine. *N Engl J Med* 2007;357(18):1810-20.
77. Bang YJ, Kim YW, Yang HK, Chung HC, Park YK, Lee KH, et al. Adjuvant capecitabine and oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): a phase 3 open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2012;379(9813):315-21.
78. Noh SH, Park SR, Yang HK, Chung HC, Chung IJ, Kim SW, et al. Adjuvant capecitabine plus oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): 5-year follow-up of an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014;15(12):1389-96.
79. Smalley SR, Benedetti JK, Haller DG, Hundahl SA, Estes NC, Ajani JA, et al. Updated analysis of SWOG-directed intergroup study 0116: a phase III trial of adjuvant radiochemotherapy versus observation after curative gastric cancer resection. *J Clin Oncol* 2012;30(19):2327-33.
80. Dikken JL, van Sandick JW, Maurits Swellengrebel HA, Lind PA, Putter H, Jansen EP, et al. Neo-adjuvant chemotherapy followed by surgery and chemotherapy or by

- surgery and chemoradiotherapy for patients with resectable gastric cancer (CRITICS). *BMC Cancer* 2011;11:329.
81. Park SH, Sohn TS, Lee J, Lim DH, Hong ME, Kim KM, et al. Phase III Trial to Compare Adjuvant Chemotherapy With Capecitabine and Cisplatin Versus Concurrent Chemoradiotherapy in Gastric Cancer: Final Report of the Adjuvant Chemoradiotherapy in Stomach Tumors Trial, Including Survival and Subset Analyses. *J Clin Oncol* 2015;33(28):3130-6.
 82. Kang WK. Phase III Randomized Trial of Adjuvant Chemotherapy With S-1 vs S-1/Oxaliplatin ± Radiotherapy for Completely Resected Gastric Adenocarcinoma : The ARTIST II Trial. *Clin Trials* 2013: NCT01761461.
 83. Bamias A, Karina M, Papakostas P, Kostopoulos I, Bobos M, Vourli G, et al. A randomized phase III study of adjuvant platinum/docetaxel chemotherapy with or without radiation therapy in patients with gastric cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2010;65(6):1009-21.
 84. Kwon HC, Kim MC, Kim KH, Jang JS, Oh SY, Kim SH, et al. Adjuvant chemoradiation versus chemotherapy in completely resected advanced gastric cancer with D2 nodal dissection. *Asia Pac J Clin Oncol* 2010;6(4):278-85.
 85. Kim TH, Park SR, Ryu KW, Kim YW, Bae JM, Lee JH, et al. Phase 3 trial of postoperative chemotherapy alone versus chemoradiation therapy in stage III-IV gastric cancer treated with R0 gastrectomy and D2 lymph node dissection. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;84(5):e585-92.
 86. Yu C, Yu R, Zhu W, Song Y, Li T. Intensity-modulated radiotherapy combined with chemotherapy for the treatment of gastric cancer patients after standard D1/D2 surgery. *J Cancer Res Clin Oncol* 2012;138(2):255-9.
 87. Zhu WG, Xua DF, Pu J, Zong CD, Li T, Tao GZ, et al. A randomized, controlled, multicenter study comparing intensity-modulated radiotherapy plus concurrent chemotherapy with chemotherapy alone in gastric cancer patients with D2 resection. *Radiother Oncol* 2012;104(3):361-6.
 88. Cunningham D, Tebbutt NC, Davidenko I, Murad AM, Al-Batran S-E, Ilson DH, et al. Phase III, randomized, double-blind, multicenter, placebo (P)-controlled trial of rilotumumab (R) plus epirubicin, cisplatin and capecitabine (ECX) as first-line therapy in patients (pts) with advanced MET-positive (pos) gastric or gastroesophageal junction (G/GEJ) cancer: RILOMET-1 study. *J Clin Oncol* 2015;33(15 suppl):4000.
 89. Leong T, Smithers BM, Michael M, GebSKI V, Boussioutas A, Miller D, et al. TOPGEAR: a randomised phase III trial of perioperative ECF chemotherapy versus preoperative chemoradiation plus perioperative ECF chemotherapy for resectable gastric cancer (an international, intergroup trial of the AGITG/TROG/EORTC/NCIC CTG). *BMC Cancer* 2015;15:532.
 90. Dikken JL, Jansen EP, Cats A, Bakker B, Hartgrink HH, Kranenbarg EM, et al. Impact of the extent of surgery and postoperative chemoradiotherapy on recurrence patterns in gastric cancer. *J Clin Oncol* 2010;28(14):2430-6.
 91. Stiekema J, Trip AK, Jansen EP, Boot H, Cats A, Ponz OB, et al. The prognostic significance of an R1 resection in gastric cancer patients treated with adjuvant chemoradiotherapy. *Ann Surg Oncol* 2014;21(4):1107-14.
 92. Trip AK, Nijkamp J, van Tinteren H, Cats A, Boot H, Jansen EP, et al. IMRT limits nephrotoxicity after chemoradiotherapy for gastric cancer. *Radiother Oncol* 2014;112(2):289-94.
 93. Cunningham D, Starling N, Rao S, Iveson T, Nicolson M, Coxon F, et al. Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. *N Engl J Med* 2008;358(1):36-46.

94. Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, Chung HC, Shen L, Sawaki A, et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2010;376(9742):687-97.
95. European Organisation for Research and Treatment of Cancer. Neoadjuvant Study Using Trastuzumab or Trastuzumab With Pertuzumab in Gastric or Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma. *Clin Trials* 2014: NCT02205047.
96. D'Ugo D, Biondi A, Tufo A, Persiani R. Follow-up: the evidence. *Dig Surg* 2013;30(2):159-68.
97. Lee JY, Choi IJ, Cho SJ, Kim CG, Kook MC, Lee JH, et al. Routine follow-up biopsies after complete endoscopic resection for early gastric cancer may be unnecessary. *J Gastric Cancer* 2012;12(2):88-98.
98. Waddell T, Verheij M, Allum W, Cunningham D, Cervantes A, Arnold D. Gastric cancer: ESMO-ESSO-ESTRO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Eur J Surg Oncol* 2014;40(5):584-91.
99. Fujitani K, Yang HK, Mizusawa J, Kim YW, Terashima M, Han SU, et al. Gastrectomy plus chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced gastric cancer with a single non-curable factor (REGATTA): a phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2016;17(3):309-18.
100. Pacelli F, Cusumano G, Rosa F, Marrelli D, Dicosmo M, Cipollari C, et al. Multivisceral resection for locally advanced gastric cancer: an Italian multicenter observational study. *JAMA Surg* 2013;148(4):353-60.
101. Lai KK, Fang WL, Wu CW, Huang KH, Chen JH, Lo SS, et al. Surgical impact on gastric cancer with locoregional invasion. *World J Surg* 2011;35(11):2479-84.
102. Min JS, Jin SH, Park S, Kim SB, Bang HY, Lee JI. Prognosis of curatively resected pT4b gastric cancer with respect to invaded organ type. *Ann Surg Oncol* 2012;19(2):494-501.
103. Martin RC, 2nd, Jaques DP, Brennan MF, Karpeh M. Achieving RO resection for locally advanced gastric cancer: is it worth the risk of multiorgan resection? *J Am Coll Surg* 2002;194(5):568-77.
104. Okano K, Maeba T, Ishimura K, Karasawa Y, Goda F, Wakabayashi H, et al. Hepatic resection for metastatic tumors from gastric cancer. *Ann Surg* 2002;235(1):86-91.
105. Komeda K, Hayashi M, Kubo S, Nagano H, Nakai T, Kaibori M, et al. High survival in patients operated for small isolated liver metastases from gastric cancer: a multi-institutional study. *World J Surg* 2014;38(10):2692-7.
106. Ueda K, Iwahashi M, Nakamori M, Nakamura M, Naka T, Ishida K, et al. Analysis of the prognostic factors and evaluation of surgical treatment for synchronous liver metastases from gastric cancer. *Langenbecks Arch Surg* 2009;394(4):647-53.
107. Martella L, Bertozzi S, Londero AP, Steffan A, De Paoli P, Bertola G. Surgery for Liver Metastases From Gastric Cancer: A Meta-Analysis of Observational Studies. *Medicine* 2015;94(31):e11113.
108. Ambiru S, Miyazaki M, Ito H, Nakagawa K, Shimizu H, Yoshidome H, et al. Benefits and limits of hepatic resection for gastric metastases. *Am J Surg* 2001;181(3):279-83.
109. Jeurnink SM, Steyerberg EW, Hof G, van Eijck CH, Kuipers EJ, Siersema PD. Gastrojejunostomy versus stent placement in patients with malignant gastric outlet obstruction: a comparison in 95 patients. *J Surg Oncol* 2007;96(5):389-96.
110. Haugstvedt T, Viste A, Eide GE, Søreide 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(5):617-21; discussion 21-2.

111. Larssen L, Medhus AW, Hjermsstad MJ, Korner H, Glomsaker T, Sørberg T, et al. Patient-reported outcomes in palliative gastrointestinal stenting: a Norwegian multicenter study. *Surg Endosc* 2011;25(10):3162-9.
112. Kim MM, Rana V, Janjan NA, Das P, Phan AT, Delclos ME, et al. Clinical benefit of palliative radiation therapy in advanced gastric cancer. *Acta Oncol* 2008;47(3):421-7.
113. Tey J, Back MF, Shakespeare TP, Mukherjee RK, Lu JJ, Lee KM, et al. The role of palliative radiation therapy in symptomatic locally advanced gastric cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;67(2):385-8.
114. Wagner AD, Unverzagt S, Grothe W, Kleber G, Grothey A, Haerting J, et al. Chemotherapy for advanced gastric cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(3):CD004064.
115. Van Cutsem E, Moiseyenko VM, Tjulandin S, Majlis A, Constenla M, Boni C, et al. Phase III study of docetaxel and cisplatin plus fluorouracil compared with cisplatin and fluorouracil as first-line therapy for advanced gastric cancer: a report of the V325 Study Group. *J Clin Oncol* 2006;24(31):4991-7.
116. Shah MA, Janjigian YY, Stoller R, Shibata S, Kemeny M, Krishnamurthi S, et al. Randomized Multicenter Phase II Study of Modified Docetaxel, Cisplatin, and Fluorouracil (DCF) Versus DCF Plus Growth Factor Support in Patients With Metastatic Gastric Adenocarcinoma: A Study of the US Gastric Cancer Consortium. *J Clin Oncol* 2015;33(33):3874-9.
117. Guimbaud R, Louvet C, Ries P, Ychou M, Maillard E, Andre T, et al. Prospective, randomized, multicenter, phase III study of fluorouracil, leucovorin, and irinotecan versus epirubicin, cisplatin, and capecitabine in advanced gastric adenocarcinoma: a French intergroup (Federation Francophone de Cancerologie Digestive, Federation Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer, and Groupe Cooperateur Multidisciplinaire en Oncologie) study. *J Clin Oncol* 2014;32(31):3520-6.
118. Enzinger PC, Burtness B, Hollis D, Niedzwiecki D, Ilson D, Benson AB, et al. CALGB 80403/ECOG 1206: A randomized phase II study of three standard chemotherapy regimens (ECF, IC, FOLFOX) plus cetuximab in metastatic esophageal and GE junction cancer. *J Clin Oncol* 2010;28(15 suppl):4006.
119. Ter Veer E, Haj Mohammad N, van Valkenhoef G, Ngai LL, Mali RMA, Anderegg MC, et al. The Efficacy and Safety of First-line Chemotherapy in Advanced Esophagogastric Cancer: A Network Meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2016;108(10).
120. Ohtsu A, Shah MA, Van Cutsem E, Rha SY, Sawaki A, Park SR, et al. Bevacizumab in combination with chemotherapy as first-line therapy in advanced gastric cancer: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study. *J Clin Oncol* 2011;29(30):3968-76.
121. Lordick F, Kang YK, Chung HC, Salman P, Oh SC, Bodoky G, et al. Capecitabine and cisplatin with or without cetuximab for patients with previously untreated advanced gastric cancer (EXPAND): a randomised, open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013;14(6):490-9.
122. Waddell T, Chau I, Cunningham D, Gonzalez D, Okines AFC, Wotherspoon A, et al. Epirubicin, oxaliplatin, and capecitabine with or without panitumumab for patients with previously untreated advanced oesophagogastric cancer (REAL3): a randomised, open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol* 14(6):481-9.
123. Fuchs CS, Tomasek J, Yong CJ, Dumitru F, Passalacqua R, Goswami C, et al. Ramucirumab monotherapy for previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (REGARD): an international, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2014;383(9911):31-9.
124. Wilke H, Muro K, Van Cutsem E, Oh SC, Bodoky G, Shimada Y, et al. Ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated

- advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW): a double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014;15(11):1224-35.
125. Ford HE, Marshall A, Bridgewater JA, Janowitz T, Coxon FY, Wadsley J, et al. Docetaxel versus active symptom control for refractory oesophagogastric adenocarcinoma (COUGAR-02): an open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2014;15(1):78-86.
 126. Hironaka S, Ueda S, Yasui H, Nishina T, Tsuda M, Tsumura T, et al. Randomized, open-label, phase III study comparing irinotecan with paclitaxel in patients with advanced gastric cancer without severe peritoneal metastasis after failure of prior combination chemotherapy using fluoropyrimidine plus platinum: WJOG 4007 trial. *J Clin Oncol* 2013;31(35):4438-44.
 127. Kang Y-K, Shah MA, Ohtsu A, Van Cutsem E, Ajani JA, van der Horst T, et al. A randomized, open-label, multicenter, adaptive phase 2/3 study of trastuzumab emtansine (T-DM1) versus a taxane (TAX) in patients (pts) with previously treated HER2-positive locally advanced or metastatic gastric/gastroesophageal junction adenocarcinoma (LA/MGC/GEJC). *J Clin Oncol* 2016;34(4_suppl):5.
 128. Nasjonal helseplan (2007-2010). Oslo: Helse- og omsorgsdepartementet; 2006. Særtrykk av St.prp. nr. 1 (2006-2007) kapittel 6. Tilgjengelig fra: http://www.regjeringen.no/upload/HOD/Sykehus/Nasjonal_helseplan_Sartrykk.pdf

