

MED 3950 5.-årsoppgaven

**Betydningen av kirurgisk teknikk og anatomisk-
patologisk undersøkelse for endelig pN-status ved
ventrikkelkreft**

Profesjonsstudiet i medisin
Det helsevitenskapelige fakultet, UiT Norges arktiske universitet

Caroline Grønbech, MK 11

Juni 2016
Tromsø

Veiledere: Sonja Eriksson Steigen, overlege ved patologisk avdeling,
Universitetssykehuset Nord-Norge
Kim Erlend Mortensen, overlege ved gastrokirurgisk avdeling,
Universitetssykehuset Nord-Norge

Forord

Jeg vil benytte anledningen til å takke mine veiledere i arbeidet med denne oppgaven. Spesielt takk til hovedveileder, Sonja Eriksson Steigen. Hun arbeider til daglig som overlege ved patologisk avdeling UNN Tromsø, men har også en bistilling som Professor II ved UiT Norges arktiske universitet. Stor takk også til biveileder Kim Erlend Mortensen, overlege ved gastrokirurgisk avdeling UNN Tromsø.

De har begge lagt ned mye arbeid i veiledning, hver på sitt område. Dr. Steigen har gitt svært god veiledning rundt det som kan tilskrives fagområdet patologi i oppgaven, samt veiledet i oppgaveskrivingen. Hun har gitt opplæring i statistikkprogrammet SPSS, gitt veiledning i analyse av tallmaterialet samt tolkning av resultater. Videre har hun gitt opplæring i EndNote. Takk for din store tålmodighet og gode evne til å lære bort. Dr. Mortensen har veiledet i det som kan tilskrives fagområdet kirurgi. Han har blant annet gitt opplæring i lokalisering av lymfeknutestasjoner på "ferske" ventrikkelsektater, og bidratt til gjennomgang og redigering av oppgavetekst. Takk for all god hjelp.

Prosjektet er todelt, med en retrospektiv og en prospektiv del. Prosjektet inngår som et kvalitetsstudium, og er en evaluering av gjeldende praksis både innen operasjonsteknikker og undersøkelse av patologiske preparater ved ventrikkelsekt. I den retrospektive delen har hensikten vært å finne ut av hvorvidt ulike kirurgiske operasjonsmetoder (laparotomi versus laparoskopi) ved ventrikkelsekt er kvalitetsmessig like gode. Fram til år 2012 ble alle pasienter med ventrikkelsekt ved UNN Tromsø, operert med åpen kirurgi, såkalt laparotomi. De senere årene har man benyttet seg stadig mer av laparoskopisk operasjonsmetode, såkalt "kikkehullskirurgi", som regnes som en mer skånsom metode. Spørsmålet vi ønsker å stille i dette prosjektet er om metodene er kvalitetsmessig like gode ved behandling av ventrikkelsekt, med tanke på om de begge gir lik mengde lymfeknuter for histologisk undersøkelse. Det totale antall lymfeknuter med spredning er av prognostisk verdi ved ventrikkelsekt. Dersom man finner signifikante forskjeller i antall lymfeknuter, kan man vurdere om den ene operasjonsmetoden er kvalitetsmessig bedre enn den andre. Vår hypotese er at begge metodene er kvalitetsmessig likeverdige i behandlingen av ventrikkelsekt.

I den prospektive delen har hensikten vært å teste en ny metode for lymfeknuteundersøkelse ved ventrikkelsekt. Ønsket er å se om den nye metoden gir flere lymfeknuter for histologisk undersøkelse. Den nye metoden går ut på å lete etter lymfeknuter i fettvev som er fridissekert på ferskt materiale og fiksert for seg selv, i stedet for å lete i fettvev som er fiksert sammen med hovedpreparatet. Vår hypotese er at man finner flere lymfeknuter dersom man fridissekerer fettvevet på ferskt materiale.

Prosjektet er utarbeidet i et samarbeid mellom Dr. Sonja Eriksson Steigen, Dr. Kim Erlend Mortensen og Dr. Kristoffer Lassen. Prosjektet oppstod på bakgrunn av et ønske om kvalitetssikring av en ny operasjonsmetode og en ny metode for lymfeknuteundersøkelse.

Igjen, takk til veilederne. Det har vært en svært lærerik prosess.

Tromsø, juni 2016

Caroline Grønbech

Innhold

Forord	2
Sammendrag	5
Introduksjon	6
Kreftstatistikk i Norge	6
Kreftinsidens	6
Aldersfordeling	6
Risiko	6
Økning i forekomsten av kreft.....	7
Ventrikkelens anatomi og fysiologi	7
Ventrikkelens lymfedrenasje	9
Ventrikkelkreft	10
Forekomst av ventrikkelkreft i Norge.....	10
Forskjell i insidens av ventrikkelkreft blant kvinner og menn	10
Forskjell i insidens av ventrikkelkreft på verdensbasis	10
Nedgang i insidens av ventrikkelkreft	11
Disponerende faktorer for ventrikkelkreft.....	11
Helicobacter pyloris rolle i utviklingen av ventrikkelkreft.....	11
Saltinntak	12
Årsaker til nedgang i insidens av ventrikkelkreft.....	13
Økning i forekomsten av undergruppe av ventrikkelkreft	13
Morfologi.....	14
Klassifisering og stadieinndeling av tumorer i ventrikkelen	14
Klinikk	14
Kirurgisk behandling av ventrikkelkreft.....	16
Onkologisk behandling	17
Mortalitet og overlevelse blant pasienter med ventrikkelkreft.....	18
Lymfeknutedisseksjon	20
Lymfeknutemetastaser og overlevelse	22
Vurdering av lymfeknuter i operasjonspreparater	23
Metode	23
Registrering av data	23
Undersøkelse av ventrikkelresektater og lymfeknuter	24
Analyse og statistikk	24
Resultat	24
Retrospektiv del: laparotomi versus laparoskopi	24
Prospektiv del: gammel metode for lymfeknuteundersøkelse versus ny metode	25
Diskusjon	26
Konklusjon	27
Referanser	28
Tabeller	31
Tabell 1: Laparotomi versus laparoskopi	31
Tabell 2: Laparotomi versus laparoskopi - lymfeknuter	32
Tabell 3: Gammel versus ny metode for lymfeknuteundersøkelse	33
Tabell 4: Gammel versus ny metode for lymfeknuteundersøkelse - lymfeknuter	34
Vedlegg	35
TNM-klassifikasjon	35

Sammendrag

Bakgrunn: Det oppdages omtrent 500 nye tilfeller av ventrikkelkreft i Norge årlig. Forekomsten av ventrikkelkreft er ujevnt fordelt mellom kjønnene; sykdommen rammer dobbelt så mange menn som kvinner. Det er også en klar geografisk forskjell i insidens av ventrikkelkreft. I løpet av de siste 60 årene har insidensen av ventrikkelkreft falt betydelig, både i Norge og på verdensbasis. Trolige årsaker til fallet i insidens er forbedringer i hygiene, eradikasjon av bakterien *Helicobacter pylori* og endringer i matvaner. Behandlingen ved ventrikkelkreft er først og fremst kirurgi, men i 2007 ble også kjemoterapi inkludert i de nasjonale retningslinjene for behandling av sykdommen. Kirurgisk behandling kan utføres ved tre ulike metoder; endoskopisk reseksjon, laparotomi eller laparoskopi.

Formål: I denne oppgaven ønsket man å se om operasjonsmetoden laparoskopi er kvalitetsmessig like god som laparotomi i behandlingen av ventrikkelkreft, vurdert ut i fra om metodene gir lik mengde lymfeknuter for histologisk undersøkelse. Ved ventrikkelkreft er det totale antall lymfeknuter med spredning er av prognostisk verdi. Man ønsket også å finne ut av om en ny metode for lymfeknuteundersøkelse ved ventrikkelkreft, gir flere lymfeknuter enn den allerede etablerte metoden.

Metode: Man har studert preparater fra pasienter operert for ventrikkelkreft ved UNN Tromsø i årene 2006, 2007, 2008, 2012, 2013, 2014, 2015 og fram til 15. mars 2016.

Resultat: Studien fant at operasjonsmetodene laparotomi og laparoskopi er kvalitetsmessig like gode når det gjelder antall lymfeknuter for histologisk undersøkelse. Videre fant man at den nye metoden for lymfeknuteundersøkelse, som går ut på at fettvevet rundt ventrikkelen fridissekeres på ferskt materiale, for så å fikseres for seg selv, gir signifikant flere lymfeknuter for histologisk undersøkelse enn den gamle metoden, hvor dette vevet fikseres sammen med hovedpreparatet.

Introduksjon

Kreftstatistikk i Norge

Kreftinsidens

Totalt ble det i 2014 registrert 31 651 nye tilfeller av kreft i Norge. Av disse var 17 024 (54 %) menn, og 14 627 (46 %) kvinner.

Prostatakreft, brystkreft, lungekreft og colonkreft var de vanligste kreftformene i 2014, og utgjorde 44 % av alle nye krefttilfeller dette året. I tidsrommet 2010-2014, var de fire hyppigste kreftformene blant menn prostatakreft, tykk- og endetarmskreft, lungekreft og blærekreft. Blant kvinner var i samme tidsrommet de fire hyppigste kreftformene brystkreft, tykk- og endetarmskreft, lungekreft og føflekkreft (1).

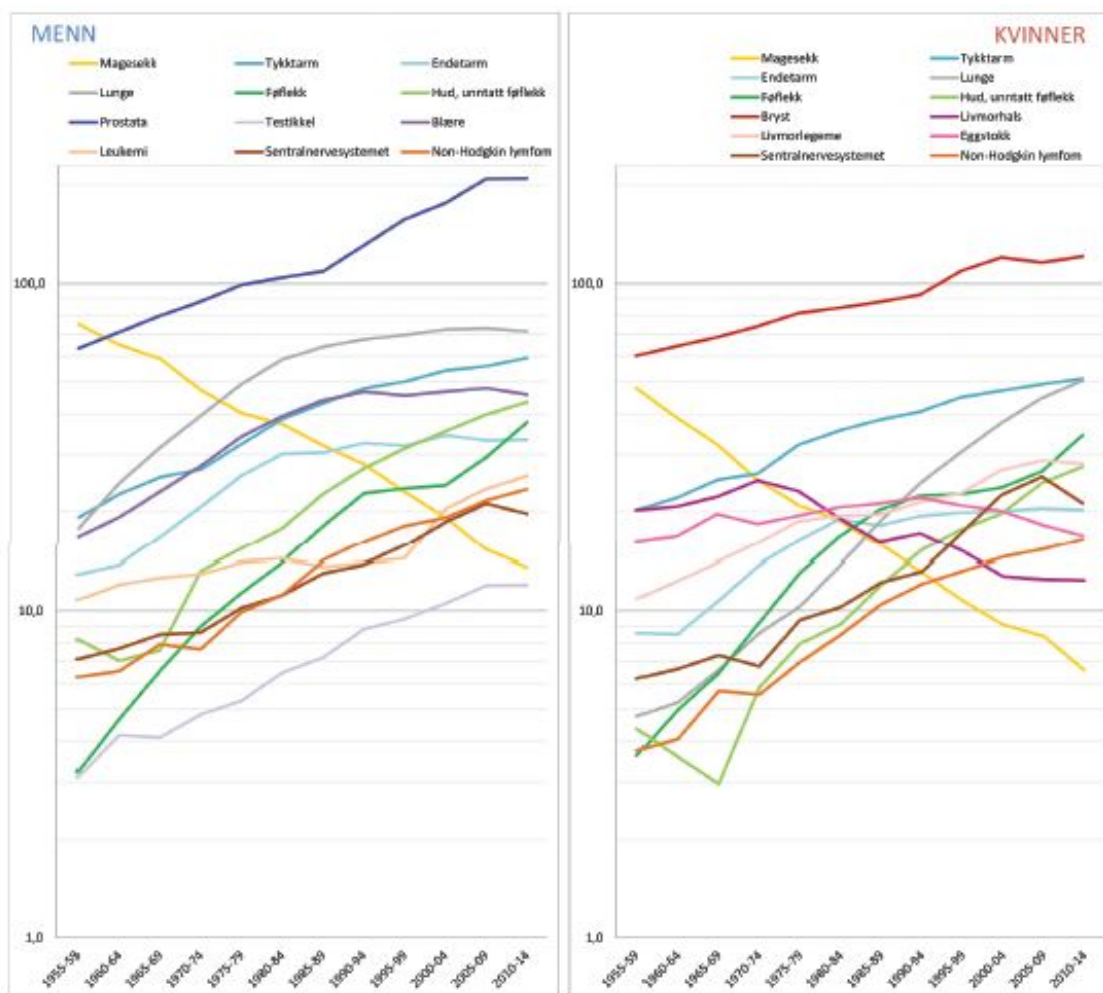
Aldersfordeling

Flertallet av krefttilfellene i Norge, over 90 % blant menn og 85 % blant kvinner, blir diagnostisert i delen av befolkningen som er 50 år eller eldre. Blant menn får nær halvparten sin kreftdiagnose i en alder av 70 år eller eldre, mens 44 % av tilfellene opptrer i alderen 50-69 år. Blant kvinner får 45 % diagnosen i en alder av 70 år eller eldre, mens 40 % blir diagnostisert i alderen 50-69 år. I alderen 25-49 er det flere kvinner enn menn som får en kreftdiagnose. Om lag 1 % av krefttilfellene opptrer blant barn og unge voksne, her likt fordelt mellom begge kjønn (1).

Risiko

Risikoen for å rammes av en eller annen kreftform øker med alderen, og før fylte 75 år kommer 36 % av alle norske menn og 28 % av alle norske kvinner til å få en kreftdiagnose (1).

Økning i forekomsten av kreft



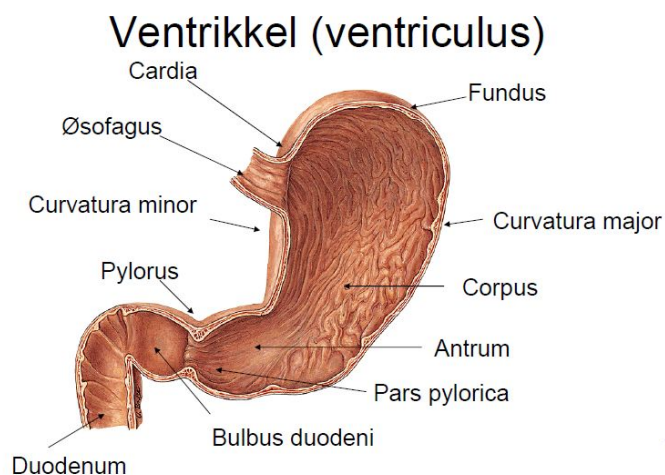
Figur 1 (1)
Aldersstandardiserte insidensrater for utvalgte kreftformer i Norge, 1955-2014

Siden 1953 har Kreftregisteret drevet med systematisk registrering av alle krefttilfeller i Norge. Figuren over viser utviklingen i forekomst av ulike krefttyper siden da. Det har for de aller fleste kreftformene vært en økning i forekomsten. Fra begynnelsen av 50-tallet og frem til i dag, har den sterkeste økningen vært for lungekreft, hud- og føflekkreft, non-Hodgkin lymfom, kreft i sentralnervesystemet, tykk- og endetarmskreft, prostatakreft og testikkelkreft. Kreft i ventrikkelen er en av få kreftformer som har hatt en sterk nedgang (gul strek) (1). En ser at nedgangen gjelder for begge kjønn.

Ventrikkelens anatomi og fysiologi

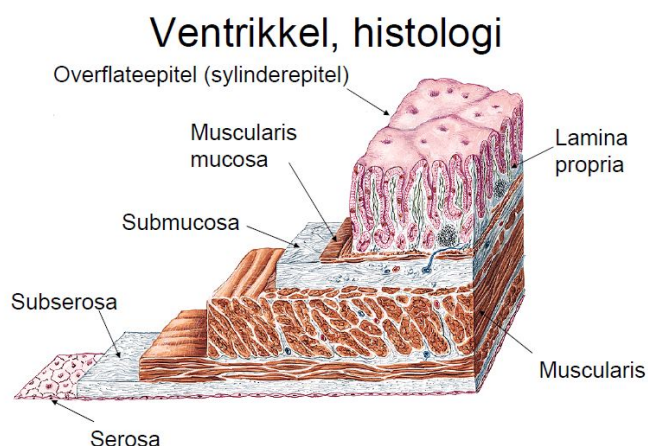
Ventrikkelen er et sekkelignende organ, lokalisert mellom øsofagus (spiserøret) og tynntarmen (4).

Anatomisk kan ventrikkelen deles inn i fire deler: cardia, fundus, corpus og antrum (5) (figur 2 og 3). Cardia er området i overgangen mellom øsofagus og ventrikkelen. Fundus er ventrikkelens kuppel eller topp. Corpus utgjør hoveddelen av ventrikkelen, "kroppen". Ventrikkelens mest distale del kalles antrum. I overgangen mellom ventrikkelen og duodenum ligger det en lukkemuskel, pylorus. Pylorus regulerer uttømmingen av ventrikkelens innhold over i duodenum.



Figur 2
Ventrikkelens anatomi

Ventrikkelens vegg kan deles inn i 7 lag. De tre innerste lagene, som består av sylinderepitel, bindevev (lamina propria) og glatt muskel (muscularis mucosa), kalles med en fellesbetegnelse mucosa, slimhinnen. Under mucosa finner man submucosa, som består av bindevev og kar. Neste lag er muscularis propria, ventrikkelens hovedmuskellag. Dette består av tre lag med glatt muskel; et indre skrått, et midtre sirkulært og et ytre longitudinelt muskellag. Sammentrekninger i disse muskelfibrene sørger for ventrikkelens motilitet. Under muscularis propria ligger subserosa som består av bindevev og fettvev. Ytterst finner man serosa, som kler ventrikkelens overflate. Serosa utgjøres av et lag spesialiserte celler som blant annet skiller ut serøs væske (2).



Figur 3
Ventrikkelens lagdeling

Ventrikkelens funksjon er å lagre, løse opp og delvis fordøye makromolekylene i maten vi inntar, samt å regulere hastigheten for videre passasje av mat til tynntarmen. Ventrikkelen bryter ned mat både mekanisk og kjemisk. Kjørtler i ventrikkelveggen skiller ut en sterk syre, saltsyre (HCl), samt pepsinogen. Pepsinogen omdannes i magesekken til pepsin, et proteinnedbrytende enzym. Saltsyren løser opp maten vi har spist og gjør proteiner tilgjengelig for pepsin. Proteinene brytes delvis ned av pepsin i magesekken. Polysakkarider og fett er komponenter som ikke løses opp av saltsyren i magesekken. Saltsyren dreper også de fleste bakteriene vi får i oss via maten. Resultatet av de fordøyelsesprosessene som skjer i magesekken er dannelsen av chyme, et produkt som inneholder molekulære fragmenter av protein og polysakkarider, fettdråper, vann og flere andre små molekyler. Ingen av disse bestanddelene,

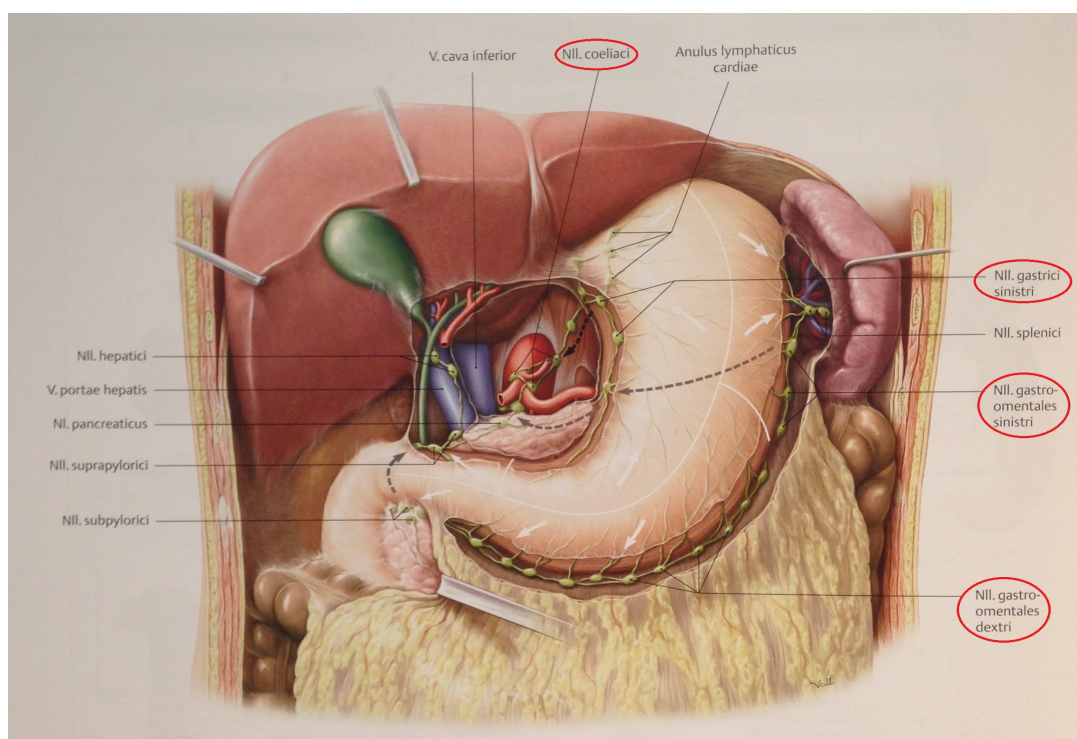
men unntak av vann, kan passere epitelet i veggen, og det skjer derav ingen absorpsjon av næringsstoffer i ventrikkelen (9).

Ventrikkelens lymfedrenasje

Ventrikkelens lymfeårer følger ventrikkelens blodforsyning (arteriene). De kan deles inn i 4 grupper etter hvilke lymfeknuter de dreneres til (6):

- 1) De som dreneres til lymfeknuter langs arteria gastrica sinistra (Nll. gastrici sinistri). Disse lymfeårene drenerer en stor del av corpus.
- 2) De som dreneres til lymfeknuter langs arteria gastrica dextra (Nll. gastrici dextri). Disse lymfeårene drenerer en liten del av pylorus.
- 3) De som dreneres til lymfeknuter langs arteriae gastricae breves og arteria gastromentalis sinistra (Nll. gastromentales sinistri). Disse lymfeårene drenerer venstre del av fundus og corpus.
- 4) De som dreneres til lymfeknuter langs arteria gastromentalis dextra (Nll. gastromentales dextri). Disse lymfeårene drenerer corpus og pylorusområdet.

Alle ventrikkelens lymfeknuter dreneres videre til Nll coeliaci (6).



Figur 4 (2)
Ventrikkelens lymfedrenasje. De hvite pilene viser til hvilke lymfeknuter lymfen fra de ulike delene av ventrikkelen dreneres.

Ventrikkelkreft

Forekomst av ventrikkelkreft i Norge

Det oppdages omtrent 500 nye tilfeller av ventrikkelkreft i Norge årlig. I 2014 ble det diagnostisert 488 nye tilfeller, hvor 301 av disse var menn og 187 kvinner (1). Ventrikkelkreft er altså ikke blant de vanligste kreftformene i Norge i dag, noe som også synliggjøres av figur 1.

Ser man på insidensraten var den i 2014 blant menn 12,9 pr 100 000 personår, mens den blant kvinner var 6,7 pr 100 000 personår (1).

Som ved de fleste solide tumorer, øker insidensen av ventrikkelkreft med alder (7). Ventrikkelkreft rammer flest i aldersgruppen 55 til 80 år, (8) relativt sjeldent de under 45 år (7). Gjennomsnittsalder ved diagnosetidspunkt er i Norge 75 år.

Forskjell i insidens av ventrikkelkreft blant kvinner og menn

I perioden 2010-2014, var raten av ventrikkelkreft blant menn 13,5, mens den blant kvinner var 6,6. Ratio mellom menn og kvinner var $13,5 : 6,6 = 2,1$ (1). Dette betyr at det i perioden var dobbelt så mange menn som kvinner som fikk diagnostisert ventrikkelkreft.

Sammenligner en med perioden 1980-1984, var ratio mellom menn og kvinner omtrent den samme; 2,0, men den aldersjusterte raten var mye høyere. Ratene for menn var i perioden 1980-1984 37,1, mens den for kvinner var 18,8. Av dette ser en at insidensraten av ventrikkelkreft har falt betydelig hos begge kjønn i løpet av disse 30 årene, men forholdet mellom dem er uforandret. Det er fortsatt dobbelt så mange menn som kvinner som rammes av ventrikkelkreft (1, 8).

Årsaken til denne kjønnsforskjellen er ikke kartlagt, men det finnes teorier om at kvinnelige hormoner kan spille en beskyttende rolle (7).

Forskjell i insidens av ventrikkelkreft på verdensbasis

Det er ikke bare mellom kjønnene det er en betydelig forskjell i insidensen av ventrikkelkreft. Det er også en klar geografisk forskjell i insidens av denne sykdommen på verdensbasis. De laveste ratene finner man i Nord-Amerika og Vest-Europa, de høyeste i Øst-Asia, Sør-Amerika og Øst-Europa (7). Japan og Sør-Korea har den høyeste insidensen; åtte til ni ganger høyere enn i USA og Vest-Europa (9). Forekomsten av ventrikkelkreft følger riktignok ikke alltid klare geografiske mønstre. Selv om man finner noen av populasjonene med høyest risiko i Asia, som Japan, Korea og Kina, er forekomsten i andre asiatiske land, f.eks India, ganske lav. Der finnes også noen høyrisikogrupper i lavrisikopopulasjoner, for eksempel Koreanere som er bortsatt i USA (7). Et forhold man har sett i ventrikkelkreftens epidemiologi er at, innad i hvilken som helst populasjon, er sykdomsratene høyere blant de med lav sosioøkonomisk status (7).

Nedgang i insidens av ventrikkelkreft

Som en ser av figur 1 var ventrikkelkreft i den første observasjonsperioden på 1950-tallet, den vanligste kreftformen i Norge, hos kvinner og menn sett under ett. Kreft i ventrikkelen var den vanligste maligne tumoren globalt fram til 1988 (10). I dag er det den fjerde vanligste krefttypen på verdensbasis (11, 12). Som figur 1 viser, har det siden 1950-tallet vært en betydelig nedgang i forekomsten av denne typen kreft i Norge. Insidensraten har falt fra 60/100 000 personår på 1950-tallet til omtrent 15/100 000 personår det siste tiåret (13). Dette er en trend man ikke bare ser i Norge, men også i resten av verden (7). Nedadgående insidensrater representerer det dominante, globale, epidemiologiske mønsteret for denne sykdommen. Fordi mortalitet er sterkt assosiert med insidens, har man sett det samme mønsteret i mortalitetsratene. I mange land, hvor ventrikkelkreft tidligere var den ledende årsaken til kreftrelatert død, har nedgangen i insidens ført til at andre kreftformer nå er relativt viktigere – for eksempel lungekreft, brystkreft og prostatakreft (7). Likevel er ventrikkelkreft fortsatt den nest hyppigste årsaken til kreftrelatert død på verdensbasis (9, 11, 12, 14).

Disponerende faktorer for ventrikkelkreft

(14, 15)

- Infeksjon med *Helicobacter pylori* og atrofisk gastritt.
- Høy alder, mann, sigarettøyking.
- Høyt inntak av salt mat.
- Lavt inntak av frukt og grønnsaker. Flere studier har vist at et kosthold som består av mye frukt og grønnsaker, og dermed inntak av antioksidanter som vitamin C, vitamin E og betakarotener, reduserer risikoen for øsofagus- og ventrikkelkreft (7, 15).
- I Vest-Europa og USA er tilstanden assosiert med lav sosioøkonomisk status.
- Billroth II-resiserte pasienter – tidligere gjennomgått operasjon for ulcus pepticum.
- Cardiakreft: er sterkt assosiert med røyking (4 ganger økt risiko) og sannsynligvis også med gastroøsofageal refluks, overvekt, høyt fettinntak og middels til høy sosioøkonomisk status.

Helicobacter pylori rolle i utviklingen av ventrikkelkreft

Helicobacter pylori er en spiralformet, gram-negativ bakterie. Bakterien er et patogen for mennesket, da den er i stand til å kolonisere slimhinnen i magesekken. Bakterien finnes i hele verden, og infeksjon med den er svært vanlig. Riktignok varierer prevalensen av koloniserte individer betydelig fra en del av verden til en annen. Generelt er forekomsten høyere i utviklingsland enn i industriland (8). Bakterien smitter via spytt og oppkast, også fekal-oralt. Smitte

fra kontaminert vann og matvarer er også rapportert (16). Trolig blir de fleste smittet i ung alder, gjennom nærkontakt med allerede smittede familiemedlemmer (8). Infeksjon med *Helicobacter pylori* er assosiert med en 3-6 gangers økning i risiko for å utvikle ventrikkelkreft (7, 14).

Det finnes flere teorier for hvordan infeksjon med *Helicobacter pylori* kan øke risikoen for å utvikle ventrikkelkreft. Det råder en enighet om at den viktigste risikofaktoren er at bakterien er i stand til å sette i gang en langvarig kronisk inflammasjon (7). Gjennom dens koeksistens med mennesket har bakterien utviklet flere metoder for å opprettholde en mild gastritt i ventrikkelen, samt å dempe vertens immunrespons (8). *Helicobacter* er en opportunistisk bakterie som bruker flertallige velutviklede virulensfaktorer som verktøy for kolonisering av ventrikkelslimhinnen. Før bakterien kan feste seg til epitelet som kler ventrikkelens innside, må den først komme seg fordi det tykke slimlaget som ligger over epitelet. Til dette benytter den sine flageller. Flagellene gjør at bakterien raskt kan flytte seg fra det sure miljøet i magesekkenes lumen til overflaten av epitelet, hvor pH-verdien er høyere, og forholdene ligger godt til rette for at bakterien kan overleve, tross vertens forsøk på å bli kvitt bakterien (8). *Helicobacter pylori* produserer i tillegg urease. Ureasen hjelper bakterien med å overvinne det sure miljøet i magesekken og kolonisere mageslimhinnen ved å bryte ned urea til ammonium. Dette skaper et mindre surt miljø som bakterien overlever og kan formere seg i (8).

Avgjørende faktorer for variasjon i kliniske utfall ved *Helicobacter*-infeksjon er fortsatt ukjent (8). *Helicobacter pylori* synes å være en nødvendig, men ikke tilstrekkelig årsak til de fleste tilfeller av adenocarcinom i ventrikkelen (14). Trolig er det en kompleks kombinasjon av vertens genetiske disposisjon, miljømessige faktorer og bakterielle virulensfaktorer som avgjør vertens mottakelighet for slik patologi, samt alvorlighetsgraden av patologi (8). *Helicobacter pylori* er en betydelig risikofaktor for utvikling av distal ventrikkelkreft, og bakterien ble i 1994 utpekt som et klasse-1-karsinogen av International Agency for Research in Cancer (IARC), samt Verdens helseorganisasjon (WHO). Studier har vist at eradikasjon av bakterien virker beskyttende mot utvikling av premaligne tumorer i ventrikkelen og mot *Helicobacter*-indusert ventrikkelkreft. Selv om både *Helicobacter pylori*-infeksjon og ventrikkelkreft blir stadig sjeldnere i industriland, utgjør de fortsatt en stor trussel mot menneskeheten i utviklingsland. *Helicobacter pylori*-indusert ventrikkelkreft utgjør 5,5% av den globale kreftbyrden (8).

Saltinntak

Høyt saltinntak har vist seg å være assosiert med økt risiko for å utvikle ventrikkelkreft (8). To studier, en studie fra Japan og en case kontroll-studie fra Sør-Korea, stadfestet at smittede med *Helicobacter pylori* som samtidig hadde et høyt saltinntak, hadde høyere risiko for å utvikle ventrikkelkreft enn de med et lavt saltinntak (8, 17, 18). Mekanismen bak dette er uklar. Blant flere

forklaringer finnes en hypotese som går ut på at saltet senker terskelen for malign transformasjon i epitelet, da det bidrar til å endre fysiologien og på den måten gjør det lettere for carcinogener å entre vevet. Resultatet av dette blir skade på ventrikkelslimhinnen. En annen forklaring kan være at høyt saltinntak kan virke regulerende på genekspresjonen til *Helicobacter pylori*-bakterien. To individuelle studier foreslår at et høyt saltinntak fører til en større ekspresjon av bakteriens virulensfaktorer (8, 19, 20).

Årsaker til nedgang i insidens av ventrikkelkreft

Nedgangen i forekomsten av ventrikkelkreft skyldes trolig flere forhold. Blant annet kan forbedringer i hygiene og mindre miljømessig eksponering nevnes. Oppdagelsen av bakterien *Helicobacter pylori*, eradikasjon av denne, samt endringer i matvaner er også trolige bidragsyttere til denne nedgangen (8). Etter at kjøleskapet ble oppfunnet og tatt i bruk, har man hatt et mindre behov for konservering av mat, i form av salting, røyking og konservering med nitrater. Også dette er trolig bidragsyttere til nedgangen (9, 14).

Økning i forekomsten av undergruppe av ventrikkelkreft

Mens man har sett en nedgang i forekomsten av ventrikkelkreft generelt, har derimot en undergruppe av ventrikkelkreft hatt en kraftig økning i forekomst den senere tid. Flere rapporter har indikert at det har vært en økning i insidensen av cardiakreft i siste tiår, særlig blant yngre mennesker (< 40 år) (7, 14). Insidensen av denne typen ventrikkelkreft øker i hele verden, inklusive Norden (10). Cardiakreft skiller seg fra annen ventrikkelkreft på flere måter, og insidensen her følger mer utviklingen av adenocarcinom i øsofagus. Både adenocarcinom i øsofagus og cardia har høy insidens av intestinal metaplasi med begerceller i sylinderepitel. Derfor betraktes de som en og samme sykdom i et epidemiologisk perspektiv (10).

Cardiakreft er ikke assosiert med *Helicobacter pylori*-infeksjon (21). Mens en har sett at raten av ventrikkelkreft generelt er dobbelt så høy hos menn som hos kvinner, ser man at raten av cardiakreft er opp mot 3-4 ganger så høy hos menn som hos kvinner (7). I motsetning til det man har sett for ventrikkelkreft generelt, virker ikke sosioøkonomisk status til å ha noe å si for utviklingen av cardiakreft (7). Videre har man opp gjennom tiden sett at mennesker med lys hud har hatt høyere forekomst av cardiakreft enn mørkhudede, dette i motsetning til trenden for ventrikkelkreft generelt (7). Overlevelse for cardiakreft tenderer til å være dårligere enn for ventrikkelkreft generelt. Dette betyr at i populasjoner hvor cardiakreft utgjør en høy andel av det totale antall tilfeller av ventrikkelkreft, blir mortaliteten høyere, sammenlignet med populasjoner der forekomsten av cardiakreft er lav (7).

Morfologi

95 % av alle tumorer i ventrikkelen utgår fra slimhinnen og er adenocarcinomer (14, 15). Resten fordeles mellom lymfomer (4 %), carcinoider (3 %) og GIST (gastrointestinal–stromal–tumor) (2 %) (9, 15). Histologisk finnes det flere system for karakterisering av adenocarcinomer. Laurén kategoriserte adenocarcinomer i ventrikkelen etter vekst og spredningsmønster i to typer; intestinal og diffus type (22). I den intestinale varianten finner man kjertelepitel. Den graderes oftest i høyt og moderat differensiert, men kan også være lavt differensiert. Den diffuse typen angis ved svulster hvor cellene henger dårlig sammen.

En annen klassifisering, som brukes oftere, er basert på WHO's anbefalinger (23). Den deler adenocarcinomene inn i tubulære, papillære, mucinøse (> 50 % mucin) og signetcelletype som hovedtyper. Denne siste varianten ligner det Laurén klassifiserer som diffus type. Den tubulære varianten kan graderes inn i høyt, moderat eller lavt differensiert, eller som lavgradige (høyt og moderat differensiert) og høygradige (lavt differensiert).

Man angir ofte hvor i ventrikkelen svulsten befinner seg, dens anatomiske lokalisasjon. Tumorer i cardiaområdet blir kalt proximale, mens de som befinner seg i corpus og antrum (non-cardia) blir kalt distale (8).

50-60 % av tilfellene av ventrikkelkreft oppstår i pylorus og antrum, 25 % oppstår i cardia og resten i corpus og fundus (9). Curvatura minor er involvert i om lag 40 % av alle tilfeller av ventrikkelkreft, mens curvatura major er involvert bare i om lag 12 %. Forenklet er altså et predileksjonssted for ventrikkelkreft curvatura minor i den antropyloriske regionen. Selv om ventrikkelkreft er sjeldnere i curvatura major, er det mer sannsynlig at et sår her (ulcus) er malignt enn benignt (9).

Klassifisering og stadieinndeling av tumorer i ventrikkelen

Alle krefttilfeller vurderes med tanke på tumors dybdevekst (T), metastaser eller ikke metastaser til lymfeknuter (N), og fjernmetastaser (M) (24). Dette kan gjøres ut fra kliniske forhold (klinisk undersøkelse, billeddiagnostikk) og angis da med et prefiks «c». Etter undersøkelse av et operasjonspreparat ved en patologisk avdeling vil man angi TNM-klassifiseringen med prefiks «p». Ut fra dette kan man angi en stadieinndeling av tumors utbredelse etter gjeldene retningslinjer. Se vedlegg 1 og 2.

Klinikk

Symptomer og funn ved ventrikkelkreft

Ved ventrikkelkreft mangler ofte spesifikke symptomer tidlig i forløpet, eventuelt er symptomene vage (15). Opptil 80 % er asymptomatiske i tidlige

stadier av sykdommen. Symptomene pasienten eventuelt har er avhengig av tumors lokalisasjon. Tidlige symptomer kan være dyspepsi og sure oppstøt. Dyspepsi kan inkludere vage smerter eller ubehag i epigastriet, anoreksi, tidlig metthetsfølelse og kvalme. Senere i sykdomsforløpet tilkommer symptomer som oppkast, vekttap, blekhet, tretthet, slapphetsfølelse og sykdomsfølelse (14).

Det er typisk at smertene ikke lindres ved matinntak (15).

Har pasienten en ulcererende lesjon i ventrikkelen kan det føre til akutt gastrointestinal blødning med hematemese eller melena som symptomer (14).

Sitter tumoren i den distale delen av ventrikkelen, i antrum eller pylorusområdet, kan den obstruere passasjen fra ventrikkelen til duodenum. Pasienten kan da utvikle ventrikkelretensjon, og postprandialt oppkast kan være et symptom (14, 15). Ved proksimale svulster som omfatter cardia, foreligger ofte progressiv dysfagi, det vil si at pasienten opplever at stadig økende problem med å svelge ned mat (14, 15).

Funn ved klinisk undersøkelse kan være oppfylling/tumor i epigastriet. Et slikt funn er et tegn på langtkommen sykdom (14, 15). Et annet funn kan være en eller flere patologiske glandler. En skal spesielt lete etter lymfeknuter i venstre supraclaviculære halsgrop (Virchows glandel), på halsen, periumbilicalt og i lyskene (14). Funn av Virchows glandel er også et tegn på langtkommen sykdom, ascites likeså (15). Andre kliniske tegn kan være svekket allmenntilstand, at pasienten ser anemisk/blek ut, eller at pasienten er avmagret (14).

Ved røntgenologiske metoder som CT, MR og ultralyd vil en kunne se tumorsuspekterte forandringer eller patologiske lymfeknuter (14).

Utredning ved mistanke om ventrikkelkreft

Ved symptomer som beskrevet ovenfor henvises pasienten til spesialisthelsetjenesten. Ved mistanke om ventrikkelkreft skal pasienten gis time til gastroskopi innen to uker (15). Diagnostisk kriterium for å kunne stille diagnosen ventrikkelkreft er histologi fra biopsi.

Ved påvist ventrikkelkreft som vurderes for kirurgi skal pasienten utredes bildediagnostisk med tanke på stadieinndeling med CT thorax og øvre abdomen samt CT ventrikkel, alternativt EUS (endoskopisk ultralyd). Endoskopisk ultralyd har vist seg nyttig i den lokale stadieinndelingen, da undersøkelsen gir informasjon om hvor dypt infiltrasjonen går (T-status) og risikoen for lymfespredning (N-status). Ved undersøkelsen vurderes lymfeknuter som ligger nær ventrikkelveggen. Trekk som rund form, hypoekko mønster og størrelse over 1 cm tyder på metastaser. Laparoskopisk stadieinndeling (diagnostisk laparoskopi) anvendes også. Denne metoden påviser 92 % av avanserte tilfeller med ventrikkelkreft, mot 58% med CT og 63 % ved endoskopisk ultralyd. Lymfeknutemetastaser oppstår hos opptil 44 % med T2-svulster og 64 % av T3-svulster (14).

Annen utredning:

Hemofec – kan påvise okkult blod i avføring.

Blodprøver – kan påvise anemi.

Kirurgisk behandling av ventrikkelkreft

Endoskopisk metode, laparoskopi, laparotomi

Kirurgi er hovedbehandling ved ventrikkelkreft. Det er i dag seks sykehus i Norge som opererer pasienter med ventrikkelkreft; Stavanger universitetssjukehus, Oslo universitetssykehus Ullevål, Akershus universitetssykehus, Haukeland universitetssjukehus, St. Olavs Hospital og UNN Tromsø.

Kirurgisk behandling kan utføres ved tre ulike metoder; endoskopisk reseksjon, laparotomi, "åpen kirurgi" eller laparoskopi, såkalt "kikkehullskirurgi".

Ved endoskopisk metode går man inn i ventrikkelen gjennom øsofagus. Det er kun tidligkreft, definert som tilfeller med tumorinfiltrasjon begrenset til mucosa (T1a) eller submucosa (T1b), uavhengig av lymfeknutestatus (15), som kan behandles ved bruk av denne metoden.

Tidligere ble alle pasienter med ventrikkelkreft operert med åpen kirurgi. De senere årene har man benyttet stadig mer kikkehullsteknikk, som er en mindre invasiv metode enn laparotomi. Ved UNN Tromsø gjorde man den første laparoskopiske operasjonen i 2011, og i 2012 ble metoden tatt i bruk også i behandlingen av ventrikkelkreft.

Minimalt invasive operasjonsmetoder, som endoskopisk metode, laparoskopi og robotassistert kirurgi, er karakterisert ved mindre blodtap, mindre arr, redusert postoperativ smerte, tidligere mobilisering, raskere rehabilitering og kortere sykehusopphold, sammenlignet med åpen kirurgi (25). Men, kan de sidestilles med åpen kirurgi med tanke på resultater? Mange studier har sammenlignet laparoskopiske og robotassisterte gastrektomier med åpne operasjoner med tanke på gjennomførbarhet, sikkerhet, onkologiske resultater og postoperative utfall. Kostakis et al har sett på studier som dette, som er utført i Europa fram til februar 2015, og publiserte i februar 2016 en metaanalyse av disse studiene (25). Metaanalysen fant at laparoskopi og robotassistert kirurgi er gode alternativer til åpen kirurgi i behandlingen av ventrikkelkreft. Metaanalysen konkluderte med at det ikke er noen signifikant forskjell mellom minimale invasive metoder og åpen kirurgi når det gjelder antall lymfeknuter, anastomoselekkasje, duodenalstuplekkasje, anastomosestenose, postoperativ blødning, reoperasjonsrate og intraoperativ/postoperativ mortalitet. Riktignok fant studien at postoperativ morbiditetsrate var høyere ved laparoskopisk metode enn ved åpen kirurgi. Postoperativ morbiditet ble vurdert ved antallet komplikasjoner etter hver av de to typene kirurgi. Sammenlignet man den totale morbiditeten etter minimalt invasiv metode med den totale morbiditeten etter åpen kirurgi, fant man en relativ risiko på 1,96 (RR=1,96). Med andre ord gav laparoskopi sammenlignet med åpen kirurgi, en dobbelt så høy risiko for postoperative komplikasjoner (25).

Chen et al sammenlignet i sin studie laparotomi og laparoskopi med tanke på 5-årsoverlevelse. Også de fant at metodene kan sidestilles i behandlingen av ventrikkelkreft, da de gav lik 5-årsoverlevelse (12).

Reseksjon eller gastrektomi

Ved kirurgisk behandling av ventrikkelkreft kan det enten gjøres en subtotal reseksjon av ventrikkelen, eller en fjerning av hele ventrikkelen, en såkalt total gastrektomi. Hva kirurgen her bestemmer seg for å gjøre, er avhengig av tumors beliggenhet ved stadium I og II (15):

- Svulster i cardia-området opereres med total gastrektomi, mens mer distale svulster ofte kan fjernes med reseksjon.
- Ved kreft i corpus og antrum utføres ved intestinal type distal reseksjon. Ved diffus type må en enten utføre total gastrektomi eller sikre fri reseksjonsrand med frysesenitt.
- Ved kreft i distale del utføres distal reseksjon.

Inoperabilitet

Innvekst av svulsten i bakre bukvegg mot aorta eller pankreas, metastaser til lever, lunge og peritoneum og/eller påvisning av større mengder ascites, er oftest kriterier for inoperabilitet (14, 15).

Onkologisk behandling

Lokal avansert sykdom

Pasienter med ventrikkelkreft har generelt stor risiko for tidlig lymfeknutemetastasing, og ved diagnositidspunktet er sykdommen ofte avansert (15). Med avansert sykdom menes at tumoren har vokst gjennom submucosa og ut i muskellaget, eventuelt lengre (9). Onkologisk tilleggsbehandling er ofte aktuelt. Ved lokal avansert sykdom er det standard behandling å gi cytostatika både pre- og postoperativt. To randomiserte studier, MAGIC-studien og FNCLCC/FFCD-studien, har vist signifikant økt 5-årsoverlevelse av neoadjuvant + adjuvant cytostatikabehandling i tillegg til kirurgi (15, 26, 27).

Perioperativ kjemoterapi ble i 2007 inkludert i de norske nasjonale retningslinjene for behandling av ventrikkelkreft, som tilleggsbehandling til kirurgi (15, 28).

Kjemoterapi

For pasienter med operabel ventrikkelkreft i stadium Ib (T1N1) – III, som er under 75 år og i god allmenntilstand, WHO/ECOG 0-1 og som ikke har tegn til fjernmetastaser på CT anbefales neoadjuvant og adjuvant cytostatikabehandling med ECX- eller EOX-regimet.

For pasienter over 75 år eller yngre pasienter med redusert allmenntilstand anbefales FLOX-regimet (15).

ECX – epirubicin, cisplatin, capecitabine (xeloda).

EOX – epirubicin, oxaliplatin, capecitabine (xeloda).

FLOX – fluorouracil, leukovorin, oxaliplatin.

Ved inoperabel sykdom gis cytostatika som palliativ behandling.

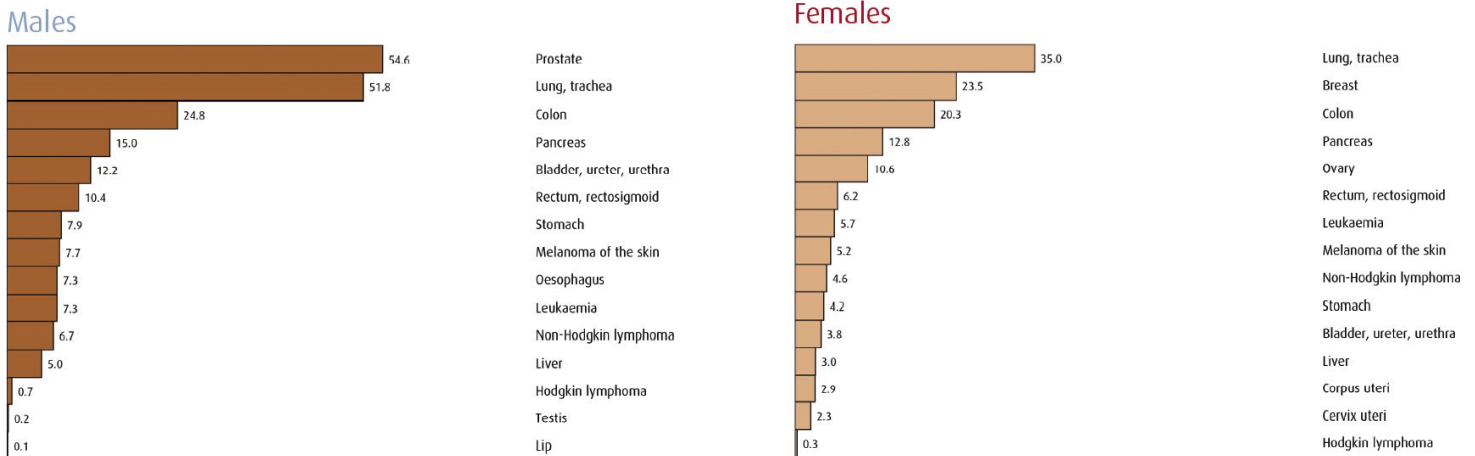
Ved primær ikke-resektabel tumor anbefales tre cytostatikakurer før ny evaluering for kirurgi (15).

Mortalitet og overlevelse blant pasienter med ventrikkelkreft

Mortalitet

Som nevnt tidligere har insidensen av ventrikkelkreft i Norge falt kraftig siden 1950-tallet, og da insidens er sterkt assosiert til mortalitet, har også denne falt. Se figur 6.

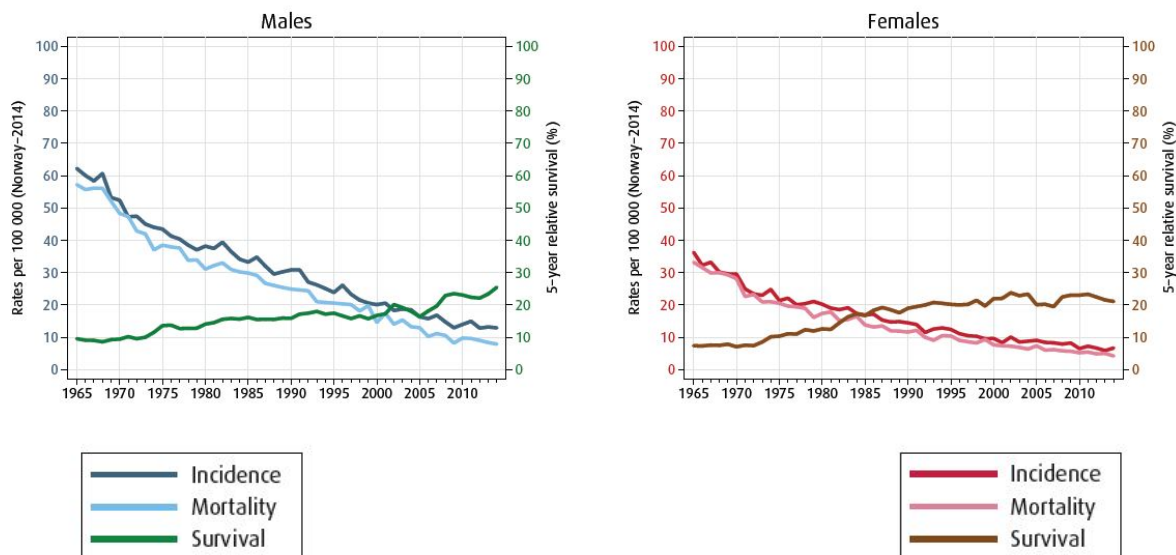
I 2014 døde totalt 301 mennesker av ventrikkelkreft i Norge. Blant disse var 179 menn og 122 kvinner. Ventrikkelkreft var den syvende vanligste årsaken til kreftrelatert død blant norske menn dette året, mens den blant norske kvinner var den tiende vanligste årsaken til kreftrelatert død. Aldersstandardisert dødsrate for ventrikkelkreft var blant menn 7,9 pr 100 000 personår, mens den blant kvinner var 4,2 pr 100 000 personår (1).



Figur 5 (1) Aldersstandardiserte mortalitetsrater pr 100 000 personår for utvalgte krefttyper i Norge, 2014

Overlevelse

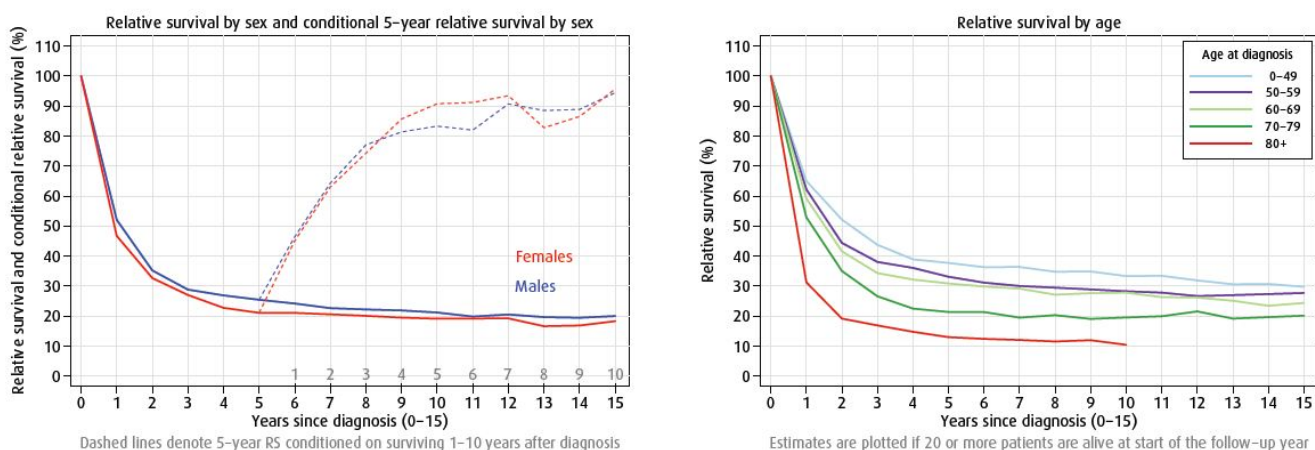
Som en kan se av figuren under, har 5-årsoverlevelsen ved ventrikkelkreft gradvis økt siden 1965, både for norske kvinner og menn. Men langtidsoverlevelsen er fortsatt lav i vestlige land, da de fleste tilfeller av ventrikkelkreft oppdages i avansert stadium (13).



Figur 6 (1)
Trender i insidens, mortalitet og 5-årsoverlevelse for ventrikkelkreft

I perioden 2012-2014 var 1-årsoverlevelsen blant norske menn med ventrikkelkreft 51,2%, mens den blant norske kvinner var 45,9 %. 5-årsoverlevelsen var blant menn 23,4%, blant kvinner 22,1 % (1).

Det skjer kun minimale endringer i overlevelsesraten etter 5 år, den flater ut. Dette betyr at blant de som dør av ventrikkelkreft, dør de fleste i løpet av de fem første årene, og der igjen de aller fleste i løpet av det første året. Dette synliggjøres av grafen under til venstre.



Figur 7 (1)
Overlevelse ved ventrikkelkreft

Grafen til høyre viser at overlevelsen synker med økende alder ved diagnosetidspunkt. Desto eldre pasienten er ved diagnosetidspunkt, desto lavere er overlevelsen. Blant 80-åringene som rammes av ventrikkelkreft, er 1-årsoverlevelsen bare 30 %, mens den blant 50-59-åringene er over 60 %.

Overlevelsen påvirkes ikke bare av alder, men også av sykdommens stadium ved diagnosetidspunkt. I perioden 2010-2014, var 5-årsoverlevelsen blant menn totalt 23,4 %, blant kvinner totalt 22,1 %. Ved lokalisert ventrikkelkreft (stadium I, ingen lymfeknutemetastaser), var den for begge kjønn om lag 38,5 %. Ved regional ventrikkelkreft (stadium II, lymfeknutemetastaser), var den i samme perioden 26,8 % blant menn, og 22,6 % blant kvinner. Ved fjernmetastaser (stadium III) var den for begge kjønn om lag 3 % (1).

Overlevelsen blir lavere desto mer avansert sykdommen er ved diagnosetidspunkt. Som en kan se av tallene, nærmest halveres overlevelsen ved lymfeknutemetastaser.

Lymfeknutedisseksjon

Hva som er optimal lymfeknutedisseksjon ved ventrikkelkreft, er et tema som har vært debattert i mange år. Den perfekte lymfadenektomi kan gi et stort antall lymfeknuter til histologisk undersøkelse, som er vurdert som et uerstattelig element for presis evaluering av sykdomsstatus (29). Desto flere lymfeknuter som undersøkes, desto mer pålitelig blir stadieinndelingen. Antall lymfeknuter som ekstirperes og undersøkes i den kirurgiske behandlingen av ventrikkelkreft er en god kvalitetsparameter både for kirurgen og patologen (15).

Ichikura et al har forsket på hvor mange lymfeknuter som bør undersøkes ved kirurgisk behandling av ventrikkelkreft. De påpeker at N-klassifikasjonen underestimeres når antallet undersøkte lymfeknuter blir for lite (30).

I sin studie fant de at antallet lymfeknuter med metastaser korrelerte sterkt med antallet undersøkte lymfeknuter. De fant også at desto flere lymfeknuter som ble ekstirpert og undersøkt, desto høyere var overlevelsesraten. Eksempelvis fant de at pasientene som fikk diagnosen pN0 og fikk undersøkt 10-14 lymfeknuter, hadde signifikant høyere overlevelse enn pasientene som bare fikk undersøkt 5-9 lymfeknuter. Studien konkluderte med at for å sette en korrekt pN0-diagnose, må en ekstirperes og undersøke minst 10 lymfeknuter. For pN1-3-diagnoser bør minimum 20 eller flere lymfeknuter undersøkes, ønskelig undersøkes 30 eller flere (30).

Norske nasjonale retningslinjer anbefaler at det fjernes og undersøkes minst 16 lymfeknuter, uansett klinisk TNM-status (15).

Omfanget av lymfeknutedisseksjon ved ventrikkelkreft avhenger av hvilken type operasjon som utføres – total eller subtotal gastrektomi. Til hver finnes det en standard for lymfadenektomi, det såkalte D-kriteriet (31).

Total gastrektomi

D0: lymfadenektomi mindre enn ved D1

D1: lymfeknutestasjon 1-7

D1+: D1 + 8a, 9, 11p

D2: D1 + 8a, 9, 10, 11p, 11d, 12a

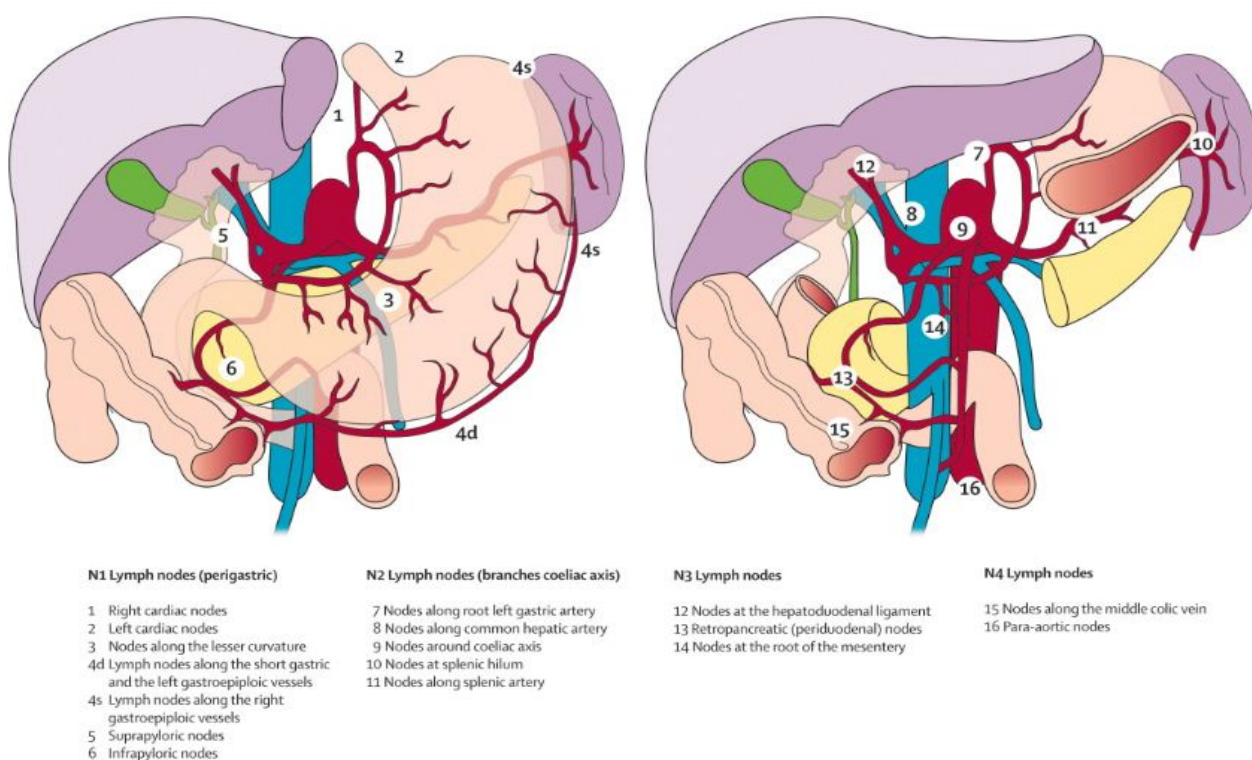
Subtotal (distal) gastrektomi:

D0: lymfadenektomi mindre enn ved D1

D1: 1, 3, 4sb, 4d, 5, 6, 7

D1+: D1 + 8a, 9

D2: D1 + 8a, 9, 11p, 12a



Figur 8 (3)

Lymfeknutestasjoner rundt ventrikkelen

D1 eller D1+ lymfeknutedisseksjon er indisert ved cT1N0-tumorer, det vil si tumorer som kun infiltrerer lamina propria, muscularis mucosa eller submucosa, og hvor det *ikke* finnes noen klinisk mistanke om lymfeknutemetastaser. D2 er indisert ved cN+ (klinisk mistanke om lymfeknutemetastaser) eller cT2-T4-tumorer. Da pre- og intraoperativ diagnose i forhold til lymfeknutemetastaser er

upålitelig, bør en D2 lymfadenektomi alltid gjøres hvis det er mistanke om lymfeknuteaffeksjon (31).

Flere studier har vist en økt komplikasjonsfrekvens etter utvidet lymfeknutedisseksjon (D2 fremfor D1 reseksjon). To store europeiske studier, Dutch Gastric Cancer Trial (DGCT) og UK Medical Research Council (MRC) randomised trial, påviste at standardisert utvidet D2 lymfadenektomi ikke økte overlevelsen til ventrikkelkreftpasienter, og at denne reseksjonen var assosiert med signifikant høyere morbiditet og mortalitet, sammenlignet med standardisert begrenset D1 lymfadenektomi (3, 32, 33). De uheldige utkommene var hovedsakelig forbundet med fjerning av pankreas og milt, som var en integrert del av D2 reseksjon i begge studiene (3).

I 2004 publiserte Degiuli og kollegaer en studie som viste økt overlevelse dersom man ikke fjernet pankreas når man gjorde en D2-reseksjon (34), og i 2006 viste en studie fra Taiwan at D2-reseksjon gav bedre resultater enn D1-reseksjon (35).

De tidlige resultatene fra DGCT-studien viste altså ingen fordeler med D2 lymfadenektomi. De viste ingen signifikant økt overlevelse i D2-gruppen etter 5 års oppfølging, og på bakgrunn av dette ble det trukket en konklusjon om at D2-reseksjon ikke skulle anbefales for pasienter med kurativ ventrikkelkreft. Imidlertid er det nå publisert resultater etter 15 års oppfølging (3). Studien finner en signifikant reduksjon i lokalt og regionalt residiv, samt bedret kreftrelatert overlevelse ved D2-reseksjon (3). Det anbefales derfor i dag at pasienter som får utført kurativ operasjon for ventrikkelkreft opereres med D2 lymfeknutedisseksjon uten standard fjerning av milt eller distal pankreasreseksjon (3). Dette står nedfelt også i Norges nasjonale handlingsprogram ved ventrikkelkreft, utarbeidet av Helsedirektoratet (15). D2 lymfadenektomi anbefales uansett N-status.

Lymfeknutemetastaser og overlevelse

Av pasienter som får påvist ventrikkelkreft, har mer enn halvparten lymfeknutemetastaser ved diagnosetidspunktet eller når de gjennomgår kirurgisk reseksjon (29). Dette gir, som nevnt tidligere, en dårlig prognose med 5-årsoverlevelse <30 % (1, 29).

Hochwald et al har analysert data rundt 5-årsoverlevelse ved ventrikkelkreft, og fant at lymfeknutestatus var den viktigste prognostiske faktoren for utfallet i løpet av de 5 første årene etter kurativ kirurgi. De fant at antallet positive lymfeknuter var den viktigste determinanten for overlevelse (36).

De fant også Ichikura et al i sin studie, fulgt av tumors infiltrasjonsdybde (37). De fant at den mediane postoperative overlevelsen blant pasienter med <4 positive lymfeknuter var signifikant høyere enn blant pasienter med 4 eller flere

positive lymfeknuter. Overlevelsesraten faller altså med økning i antall affekterte lymfeknuter.

Videre har det vist seg at lymfeknutemetastase er en individuell risikofaktor for tilbakefall av ventrikkelkreft hos pasienter som har gjennomgått kurativ kirurgi (29). Tilbakefallsraten blant pasienter uten lymfeknutemetastaser har vist seg å være signifikant lavere enn blant pasienter med lymfeknutemetastaser (29).

Lymfeknutemetastaser oppstår hos opptil 44 % med T2-svulster og 64 % med T3-svulster (14).

Vurdering av lymfeknuter i operasjonspreparater

Metoden som brukes i Norge i dag for histologisk undersøkelse av lymfeknuter ved ventrikkelkreft, går ut på å lete etter lymfeknuter i fettvevet rundt ventrikkelpreparatet, etter at dette er fiksert. I et fiksert materiale kan det være vanskelig å finne lymfeknuter selv etter grundig gjennomgang, da lymfeknutene nesten går i ett med det omkringliggende vevet (personlig meddelelse). I Japan benytter man en annen metode, som går ut på å fridissekere fettvevet rundt ventrikkelen på ferskt materiale. Fettvevet med lymfeknutene fikseres så for seg selv. Metoden er beskrevet i en artikkel av Ichikura et al allerede i 2003 (30), men er ikke tatt i bruk i Norge så langt.

Metode

Registrering av data

Arbeidet med oppgaven startet våren 2015. Prosjektbeskrivelse ble innlevert medio januar og godkjent 1. februar 2015. Prosjektet ble søkt godkjent ved Regional etisk komité, REK (2015/1398-3), men ble vurdert ikke fremleggspliktig ettersom studien er kvalitetssikring (retrospektiv del) og metodeutvikling (prospektiv del).

Høsten 2015 begynte arbeidet med registrering av data. Ved hjelp av diagnosekoder (topografi- og morfologikoder) i Sympathy (databasesystemet til Patologisk avdeling) fant man alle pasienter som i årene 2006, 2007, 2008, 2012, 2013, 2014, 2015, og frem til 15. mars 2016, var blitt operert for ventrikkelkreft ved UNN Tromsø. Topografikoden var T6300 og morfologikodene var M81403 (adenocarcinom), M84903 (signetcellecarcinom) og M85603 (adenoskvamøst carcinom). Ved å sammenligne med Gastrokirurgisk avdelings egne lister over denne pasientgruppen, som ble funnet ved søk på operasjonskodene JDD00, JDD01, JDD96, JDC10, JDC11, JDC20, JDC96, JDC97 og JDE01 i DIPS, kunne man komplettere listene over pasienter operert i denne perioden.

Variablene ble registrert i statistikkprogrammet SPSS; pT-status, pN-status, tumorlokalisasjon, differensieringsgrad, diameter, antall lymfeknuter undersøkt,

antall lymfeknuter med metastase, reseksjonsrand og infiltrasjon i andre organer, ble funnet ved gjennomgang av patologiremisser i Sympathy, mens variablene operasjonsmetode, cT-status, cN-status, resektat og preoperativ behandling ble funnet ved gjennomgang av operasjonsnotater, tverrfaglige notater og andre journalnotater i DIPS.

Det viste seg at 3 av pasientene var operert ved Finnmarkssykehuset Hammerfest, av ambulerende gastrokirurger fra UNN Tromsø. Disse ble ekskludert grunnet manglende journalopplysninger i DIPS. Videre ble alle pasienter som hadde gjennomgått endoskopisk reseksjon av sin ventrikkelkreft ekskludert, da man i et slikt inngrep ikke ekstirperer og undersøker lymfeknuter. Registreringen ble avsluttet i midten av mars 2016. En hadde da et materiale bestående av 129 pasienter, alle operert for ventrikkelkreft ved UNN Tromsø.

Undersøkelse av ventrikkelresektater og lymfeknuter

Det ble gitt opplæring i å lokalisere lymfeknutestasjoner i ferske ventrikkelpreparater. Dette fant sted på operasjonsstua, rett etter at preparatet var tatt ut av pasienten. Lymfeknutestasjonene ble klippet av selve ventrikkelresektatet, og ble deretter lagt på egne, merkede glass. Preparatene ble deretter tatt til patologisk avdeling for videre undersøkelse.

Arbeidet ved fridissekering av lymfeknuter ble gjort på noe over halvparten av alle ventriklene som ble operert i 2015 og 2016, hovedsakelig av Dr. Mortensen, men også masterstudenten.

Analyse og statistikk

Beregningene er utført ved hjelp av statistikkprogrammet SPSS, versjon 22 og 23. Pearson Chi-Square test ble benyttet for å utføre korrelasjonsanalyse med tanke på assosiasjon mellom operasjonsmetode og de ulike registrerte variablene, samt mellom metode for lymfeknuteundersøkelse og de ulike variablene. For å sammenligne gjennomsnittlige verdier ble One Way ANOVA benyttet. Resultater med p-verdi $<0,05$ ble vurdert som signifikante.

Resultat

Retrospektiv del: laparotomi versus laparoskopi

Man inkluderte pasienter operert for ventrikkelkreft ved UNN Tromsø i årene 2006, 2007, 2008, 2012, 2013 og 2014, totalt 105 pasienter. Blant disse var det 65 (61,9 %) menn og 40 (38,1 %) kvinner (tabell 1).

Pasientene ble delt i grupper etter operasjonsmetode – ”laparotomi”, ”laparoskopi” og ”konvertert”. I gruppen ”konvertert” har kirurgen underveis i operasjonen endret operasjonsmetode, og gått over fra laparoskopi til

laparotomi, oftest grunnet funn av kompliserende forhold som krever bedre tilgang.

72 av de 105 pasientene (68,6 %) ble operert ved laparotomi. 23 pasienter (21,9 %) ble operert ved laparoskopi. De resterende 10 pasientene var konvertert.

Man fant ingen signifikant forskjell i kjønnsfordeling mellom de ulike gruppene (p-verdi 0,767), ei heller i gjennomsnittsalder (p-verdi 0,177).

For variablene resektat (total versus subtotal gastrektomi), pT-status, pN-status, differensieringsgrad, reseksjonsrand (fri/ufri), infiltrasjon i andre organer og preoperativ behandling, fant man ingen signifikant forskjell mellom de ulike operasjonsmetodene.

Det var ingen signifikant forskjell i gjennomsnittlig antall lymfeknuder som var funnet og undersøkt mellom de ulike operasjonsmetodene (p-verdi 0,093), ei heller i gjennomsnittlig antall lymfeknuder med metastase (p-verdi 0,875).

Antall pasienter med lymfeknutemetastase var signifikant forskjellig mellom gruppene (tabell 2). Blant pasientene operert ved laparotomi, var det signifikant flere som hadde lymfeknutemetastaser enn blant pasientene operert ved laparoskopi og blant pasientene som ble konvertert (p-verdi 0,045).

Prospektiv del: gammel metode for lymfeknuteundersøkelse versus ny metode

Man inkluderte pasienter operert for ventrikkelkreft ved UNN Tromsø i årene 2006, 2007, 2008, 2012, 2013, 2014, 2015 og 2016, totalt 129 pasienter. Blant disse var det 85 menn (65,9 %) og 44 kvinner (34,1 %) (tabell 3).

Også her ble pasientene delt i to grupper etter metode for lymfeknuteundersøkelse.

Blant de 129 pasientene, var den gamle metoden utført hos 115 (89,1 %) og den nye (klipping på ferskt materiale), hos de resterende 14 (10,9 %).

Man fant ingen signifikant forskjell i kjønnsfordeling (p-verdi 0,098) eller gjennomsnittsalder (p-verdi 0,307) mellom de to gruppene. For variablene resektat, pT-status, pN-status, differensieringsgrad, reseksjonsrand (fri/ufri), infiltrasjon i andre organer og preoperativ behandling, fant man heller ingen signifikant forskjell mellom de to metodene.

Det var ingen signifikant forskjell i antall pasienter med lymfeknutemetastase i de to gruppene, ei heller i gjennomsnittlig antall lymfeknuder med metastase.

Man fant en signifikant forskjell i gjennomsnittlig antall lymfeknuder funnet og undersøkt mellom de ulike metodene (p-verdi <0,01). Med den nye metoden for lymfeknuteundersøkelse fant man betydelig flere lymfeknuder; gjennomsnittlig 31,14 lymfeknuder, mot bare 16,47 ved den gamle metoden (tabell 4).

Diskusjon

I vår studie fant vi i den retrospektive delen ingen kvalitetsmessig forskjell mellom operasjonsmetodene laparotomi og laparoskopi i behandlingen av ventrikkelkreft. Kvaliteten er vurdert i forhold til antall lymfeknuter som ble funnet ved hver av operasjonsmetodene, og som dermed var tilgjengelig for histologisk undersøkelse. Dette er i samsvar med hva andre studier har funnet (25).

Vi fant en signifikant forskjell mellom de to metodene når det gjelder antall pasienter med lymfeknutemetastaser. I gruppen "laparotomi" var det signifikant flere pasienter med lymfeknutemetastaser enn i gruppene "laparoskopi" og "konvertert". Da vi ikke fant noen signifikant forskjell mellom gruppene i gjennomsnittlig antall lymfeknuter funnet og undersøkt, kan dette ikke forklares med at en har flere lymfeknuter tilgjengelig for histologisk undersøkelse ved den ene operasjonsmetoden enn en har ved den andre, og dermed større sannsynlighet for å finne lymfeknuter med metastaser.

En har vurdert om årsaken kan være at en i den ene gruppen (laparotomi) har inkludert pasienter operert i 2006. Disse pasientene er operert før neoadjuvant kjemoterapi ble inkludert i nasjonale retningslinjer for behandling av ventrikkelkreft. De har altså ikke fått noen forbehandling før operasjonen, og har dermed større sannsynlighet for å ha lymfeknutemetastaser enn pasienter som har fått preoperativ kjemoterapi. Man finner imidlertid at det for alle år, unntatt 2007, er flere pasienter med lymfeknutemetastaser enn uten, i gruppen laparotomi. Forskjellen synes derfor ikke å være betinget i forbehandling, og man har ingen god forklaring på denne forskjellen.

I den prospektive delen av studien fant vi en signifikant forskjell mellom de to metodene for lymfeknuteundersøkelse i gjennomsnittlig antall lymfeknuter funnet og undersøkt. Med den nye metoden for lymfeknuteundersøkelse fant man betydelig flere lymfeknuter; gjennomsnittlig 31,14 lymfeknuter, mot bare 16,47 ved den gamle metoden. Med et høyere antall lymfeknuter tilgjengelig for histologisk undersøkelse, er sjansen for å underestimere pN-status mindre, og man kan gi en mer presis pN-status. Dette gir igjen bedre forutsetninger for å gi pasienten en presis diagnose og prognose. Dette kan videre få behandlingsmessig konsekvenser, samt påvirke overlevelsen. Vi anser derfor denne metoden som en metode som bør følges opp, og mulig implementeres ved reseksjon av ventrikkelkreft.

Konklusjon

Det finnes ingen kvalitetsmessig forskjell mellom operasjonsmetodene laparotomi og laparoskopi hva gjelder antall lymfeknuter for histologisk undersøkelse. Metodene kan sidestilles i den kirurgiske behandlingen av ventrikkelkreft.

Man finner signifikant flere lymfeknuter for histologisk undersøkelse dersom man fridissekerer fettvevet rundt ventrikkelen på ferskt materiale og fikserer dette for seg, enn om man leter etter lymfeknuter i fettvev som er fiksert sammen med hovedpreparatet. Funnet av dette gjør at metoden bør vurderes implementert ved reseksjon av ventrikkelkreft.

Referanser

1. Cancer in Norway 2014 [http://www.kreftregisteret.no/Global/Cancer in Norway/2014/cin2014-Special_issue.pdf](http://www.kreftregisteret.no/Global/Cancer%20in%20Norway/2014/cin2014-Special_issue.pdf); Cancer Registry of Norway; 2015.
2. Schuenke M SE, Schumacher U. THIEME Atlas of Anatomy, Neck and Internal Organs Thieme; 2011.
3. Songun I. PH, Kranenbarg E. M., Sasako M., van de Velde C. J. Surgical treatment of gastric cancer: 15-year follow-up results of the randomised nationwide Dutch D1D2 trial. *Lancet Oncol.* 2010;11(5):439-49.
4. Widmaier E RH, Strang K. Vander's Human Physiology - The Mechanisms of Body Function. 12th ed: McGraw Hill; 2011.
5. Ferner H, Staubesand J, editors. Sobotta Atlas of Human Anatomy: Urban & Schwarzenberg; 1982.
6. Snell R. S. Clinical Anatomy for Medical Students. 2nd edition ed: Little, Brown and Company; 1981.
7. 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.
8. Khatoon J, Rai RP, Prasad KN. Role of Helicobacter pylori in gastric cancer: Updates. *World J Gastrointest Oncol.* 2016;8(2):147-58.
9. Kumar V AA, Fausto N, Mitchell R. Robbins Basic Pathology. 8th ed: Saunders Elsevier; 2007.
10. Adenocancer i esofagus och ventrikelns kardiaregion ökar kraftigt, <http://ltarkiv.lakartidningen.se/2004/temp/pda27866.pdf>. *Läkartidningen.* 2004.
11. Kumar P CM. Kumar and Clark's Clinical Medicine. 8th ed: Saunders Elsevier; 2012.
12. Chen XZ, Wen L, Rui YY, Liu CX, Zhao QC, Zhou ZG, et al. Long-term survival outcomes of laparoscopic versus open gastrectomy for gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2015;94(4):e454.
13. 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.
14. Norsk elektronisk legehåndbok, <http://legehandboka.no/handboken/kliniske-kapitler/magetarm/tilstander-og-sykdommer/magesekk/ventrikkelkreft/>. 2016.
15. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av kreft i magesekken (ventrikkelkreft). <https://helsedirektoratet.no/retningslinjer/nasjonalt-handlingsprogram-med-retningslinjer-for-diagnostikk-behandling-og-oppfolging-av-kreft-i-magesekken-ventrikkelkreft>; Helsedirektoratet; 2015.
16. Carton J, Daly R, Ramani P. Clinical Pathology: Oxford University Press; 2007.
17. Lee SA, Kang D, Shim KN, Choe JW, Hong WS, Choi H. Effect of diet and Helicobacter pylori infection to the risk of early gastric cancer. *J Epidemiol.* 2003;13(3):162-8.
18. Shikata K, Kiyohara Y, Kubo M, Yonemoto K, Ninomiya T, Shirota T, et al. A prospective study of dietary salt intake and gastric cancer incidence in a defined Japanese population: the Hisayama study. *Int J Cancer.* 2006;119(1):196-201.

19. Gancz H, Jones KR, Merrell DS. Sodium chloride affects *Helicobacter pylori* growth and gene expression. *J Bacteriol.* 2008;190(11):4100-5.
20. Loh JT, Torres VJ, Cover TL. Regulation of *Helicobacter pylori* cagA expression in response to salt. *Cancer Res.* 2007;67(10):4709-15.
21. Hansen S, Melby KK, Aase S, Jellum E, Vollset SE. *Helicobacter pylori* infection and risk of cardia cancer and non-cardia gastric cancer. A nested case-control study. *Scand J Gastroenterol.* 1999;34(4):353-60.
22. 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.
23. WHO Classification of Tumors of the Digestive System. 4th ed. Bosman F. T. CF, Hruban R. H., Theise N. D, editor: International Agency for Research on Cancer 2010.
24. TNM Classification of Malignant Tumours. Sobin L. H GMK, Wittekind C, editor: Wiley-Blackwell; 2009. 336 p.
25. Kostakis ID, Alexandrou A, Armeni E, Damaskos C, Kouraklis G, Diamantis T, et al. Comparison Between Minimally Invasive and Open Gastrectomy for Gastric Cancer in Europe: A Systematic Review and Meta-analysis. *Scand J Surg.* 2016.
26. 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.
27. 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.
28. 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.
29. Deng JY, Liang H. Clinical significance of lymph node metastasis in gastric cancer. *World J Gastroenterol.* 2014;20(14):3967-75.
30. 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.
31. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2010 [Internet]. Japanese Gastric Cancer Association. 2011.
32. Hartgrink HH, van de Velde CJ, Putter H, Bonenkamp JJ, Klein Kranenbarg E, Songun I, et al. Extended lymph node dissection for gastric cancer: who may benefit? Final results of the randomized Dutch gastric cancer group trial. *J Clin Oncol.* 2004;22(11):2069-77.
33. Cuschieri A, Weeden S, Fielding J, Bancewicz J, Craven J, Joypaul V, et al. Patient survival after D1 and D2 resections for gastric cancer: long-term results of the MRC randomized surgical trial. Surgical Co-operative Group. *Br J Cancer.* 1999;79(9-10):1522-30.
34. Degiuli M, Sasako M, Ponti A, Calvo F. Survival results of a multicentre phase II study to evaluate D2 gastrectomy for gastric cancer. *Br J Cancer.* 2004;90(9):1727-32.

35. Wu CW, Hsiung CA, Lo SS, Hsieh MC, Chen JH, Li AF, et al. Nodal dissection for patients with gastric cancer: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2006;7(4):309-15.
36. Hochwald SN, Kim S, Klimstra DS, Brennan MF, Karpeh MS. Analysis of 154 actual five-year survivors of gastric cancer. *J Gastrointest Surg.* 2000;4(5):520-5.
37. Ichikura T, Tomimatsu S, Okusa Y, Uefuji K, Tamakuma S. Comparison of the prognostic significance between the number of metastatic lymph nodes and nodal stage based on their location in patients with gastric cancer. 1993.

Tabeller

Tabell 1: Laparotomi versus laparoskopi

	Laparotomi	Laparoskopi	Konvertert	Totalt	p-verdi
Antall	72 (68,6%)	23 (21,9%)	10 (9,5%)	105	
Kjønn					
Mann	43 (59,7%)	15 (65,2%)	7 (70%)	65 (61,9%)	0,767
Kvinne	29 (40,3%)	8 (34,8%)	3 (30%)	40 (38,1%)	
Gjennomsnittsalder	65,89 år	69,74 år	70,50 år		0,177
Operasjonsår					
2006	12	0	0	12 (11,4%)	
2007	12	0	0	12 (11,4%)	
2008	14	0	0	14 (13,3%)	
2012	12	10	3	25 (23,8%)	
2013	17	5	4	26 (24,8%)	
2014	5	8	3	16 (15,2%)	
Resektat					
Total gastrektomi	44 (61,1%)	13 (56,5%)	9 (90%)	66 (62,9%)	0,162
Subtotal gastrektomi	28 (38,9%)	10 (43,5%)	1 (10%)	39 (37,1%)	
pT-status					
T1	12 (16,7%)	4 (17,4%)	1 (10%)	17 (16,2%)	0,84
T2	15 (20,8%)	5 (21,7%)	1 (10%)	21 (20%)	
T3	24 (33,3%)	10 (43,5%)	4 (40%)	38 (36,2%)	
T4	18 (25%)	4 (17,4%)	4 (40%)	26 (24,8%)	
Ingen resttumor	3 (4,2%)	0 (0%)	0 (0%)	3 (2,9%)	
pN-status					
N0	29 (40,3%)	16 (69,6%)	4 (40%)	49 (46,7%)	0,106
N1	17 (23,6%)	2 (8,7%)	2 (20%)	21 (20%)	
N2	18 (25%)	2 (8,7%)	1 (10%)	21 (20%)	
N3	8 (11,1%)	3 (13%)	3 (30%)	14 (13,3%)	
Differensieringsgrad					
Høy	2 (2,8%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (1,9%)	0,887
Middels	24 (33,3%)	8 (34,8%)	3 (30%)	35 (33,3%)	
Lav	22 (30,6%)	8 (34,8%)	5 (50%)	35 (33,3%)	
Signetcelle	21 (29,2%)	7 (30,4%)	2 (20%)	30 (28,6%)	
Ingen resttumor etter kjemo	3 (4,2%)	0 (0%)	0 (0%)	3 (2,9%)	
Reseksjonsrand					
Fri	58 (80,6%)	21 (91,3%)	6 (60%)	85 (81%)	0,108
Ikke fri	14 (19,4%)	2 (8,7%)	4 (40%)	20 (19%)	
Infiltrasjon andre organer					
Ja	23 (31,9%)	4 (17,4%)	5 (50%)	32 (30,5%)	0,373
Nei	48 (66,7%)	19 (82,6%)	5 (50%)	72 (68,6%)	
Ikke vurderbart	1 (1,4%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (0,95%)	
Preoperativ behandling					
Ja	37 (51,4%)	10 (43,5%)	5 (50%)	52 (49,5%)	0,804
Nei	35 (48,6%)	13 (56,5%)	5 (50%)	53 (50,5%)	

Tabell 2: Laparotomi versus laparoskopi - lymfeknuter

	Laparotomi	Laparoskopi	Konvertert	Totalt	p-verdi
Antall	72 (68,6%)	23 (21,9%)	10 (9,5%)	105	
Lymfeknuter undersøkt					
Range	0-43	5-36	5-38		0,093
Gjennomsnittlig antall	15,25	20,13	16,8	16,47	
Median	14	21	11,5		
Lymfeknutemetastaser					
Ja	43 (59,7%)	7 (30,4%)	6 (60%)	56 (53,3%)	0,045
Nei	29 (40,3%)	16 (69,6%)	4 (40%)	49 (46,7%)	
Lymfeknuter med metastase					
Range	1-19	1-17	2-15		0,875
Gjennomsnittlig antall	5,77	5,86	6,83	5,89	
Median	4	3	5,5		

Tabell 3: Gammel versus ny metode for lymfeknuteundersøkelse

	Gammel metode	Ny metode	Totalt	p-verdi
Antall	115 (89,1%)	14 (10,9%)	129	
Kjønn				
Mann	73 (63,5%)	12 (85,7%)	85 (65,9%)	0,098
Kvinne	42 (36,5%)	2 (14,3%)	44 (34,1%)	
Gjennomsnittsalder	67,52 år	70,5 år	67,84 år	0,307
Operasjonsår				
2006	12	0	12 (9,3%)	
2007	12	0	12 (9,3%)	
2008	14	0	14 (10,9%)	
2012	25	0	25 (19,4%)	
2013	26	0	26 (20,2%)	
2014	16	0	16 (12,4%)	
2015	10	12	22 (17,1%)	
2016	0	2	2 (1,6%)	
Resektat				
Total gastrektomi	70 (60,9%)	5 (35,7%)	75 (58,1%)	0,072
Subtotal gastrektomi	45 (39,1%)	9 (64,3%)	54 (44,2%)	
pT-status				
T1	19 (16,5%)	3 (21,4%)	22 (17,1%)	0,894
T2	22 (19,1%)	2 (14,3%)	24 (18,6%)	
T3	42 (36,5%)	6 (42,9%)	48 (37,2%)	
T4	27 (23,5%)	3 (21,4%)	30 (23,3%)	
Ingen resttumor	5 (4,3%)	0 (0%)	5 (3,9%)	
pN-status				
N0	55 (47,8%)	7 (50%)	62 (48,1%)	0,975
N1	24 (20,9%)	3 (21,4%)	27 (20,9%)	
N2	22 (19,1%)	2 (14,3%)	24 (18,6%)	
N3	14 (12,2%)	2 (14,3%)	16 (12,4%)	
Differensieringsgrad				
Høy	2 (1,7%)	0 (0%)	2 (1,6%)	0,68
Middels	40 (34,8%)	3 (21,4%)	43 (33,3%)	
Lav	36 (31,3%)	6 (42,9%)	42 (32,6%)	
Signetcelle	32 (27,8%)	5 (35,7%)	37 (28,7%)	
Ingen resttumor etter kjemo	5 (4,3%)	0 (0%)	5 (3,9%)	
Reseksjonsrand				
Fri	93 (80,9%)	13 (92,9%)	106 (82,2%)	0,269
Ikke fri	22 (19,1%)	1 (7,1%)	23 (17,8%)	
Infiltrasjon andre organer				
Ja	33 (28,7%)	1 (7,1%)	34 (26,4%)	0,121
Nei	80 (69,6%)	12 (85,7%)	92 (71,3%)	
Ikke vurderbart	2 (1,7%)	1 (7,1%)	3 (2,3%)	
Preoperativ behandling				
Ja	58 (50,4%)	9 (64,3%)	67 (51,9%)	0,327
Nei	57 (49,6%)	5 (35,7%)	62 (48,1%)	

Tabell 4: Gammel versus ny metode for lymfeknuteundersøkelse - lymfeknuter

	Gammel metode	Ny metode	Totalt	p-verdi
Antall	115 (89,1%)	14 (10,9%)	129	
Lymfeknuter undersøkt				
Range	0-43	11-57		
Gjennomsnittlig antall	16,47	31,14	18,06	<0,01
Median	15	29,5		
Lymfeknutemetastaser				
Ja	60 (52,2%)	8 (57,1%)	68 (52,7%)	0,725
Nei	55 (47,8%)	6 (42,9%)	61 (47,3%)	
Lymfeknuter med metastase*				
Range	1-19	1-12		
Gjennomsnittlig antall	5,63	4,75	5,53	0,607
Median	4	3,5		
*Beregninger er basert på pasienter med lymfeknutemetastaser (n=68)				

Vedlegg

TNM-klassifikasjon

(24)

TX	Primærtumor kan ikke vurderes
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
NX	Regionale 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 lymfeknuter
N3a	Metastaser i 7-15 regionale lymfeknuter
N3b	Metastaser i 16 eller flere regionale lymfeknuter
M0	Ingen fjernmetastaser
M1	Fjernmetastaser*

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

Stadieinndeling

(24)

Stadium IA T1N0M0	Tumor invaderer lamina propria eller submucosa, ingen lokale eller fjerne metastaser
Stadium IB T2N0M0 T1N1M0	Tumor invaderer lamina propria, submucosa eller muscularis og det er lokale lymfeknutemetastaser nærmere enn 3 cm fra tumor
Stadium II IIA: T3N0M0 T2N1M0 T1N2M0 IIB: T4aN0M0 T3N1M0 T2N2M0 T1N3M0	Tumor kan vokse ut til muscularis og det er spredning til lokale lymfeknuter mer enn 3 cm unna primærtumor
Stadium III IIIA: T4aN1M0 T3N2M0 T2N3M0 IIB: T4bN0M0 T4bN1M0 T4aN2M0 T3N3M0 IIIC: T4bN2M0 T4bN3M0 T4aN3M0	Tumor kan vokse inn i naboorgan og det kan være lokale lymfeknutemetastaser lengre enn 3 cm unna tumor
Stadium IV Enhver T, enhver N, M1	Tumor kan vokse inn i naboorgan og det kan være lokale metastaser og fjerne metastaser