

# Pulmonell metastasektomi bör sättas under luppen

## KLINISK PRAXIS UTAN BEVISAD EFFEKT PÅ ÖVERLEVAD

Vid många maligna diagnoser finns en varierande andel patienter som lever länge, dvs där sjukdomen inte är aggressiv och ofta inte den slutliga dödsorsaken. Detta gäller även för patienter med solitära lungmetastaser. Kirurgisk behandling av solitära lungmetastaser (pulmonell metastasektomi) är i dag accepterad klinisk praxis utan att några bevis på att behandlingen har effekt på överlevnad har presenterats.

### Operationskriterier från 1965

År 1965 fastställdes kriterier [1] för när en lungmetastas borde avlägsnas: primärtumören skulle vara radikalt avlägsnad och inget lokalrecidiv skulle finnas. Dessutom skulle det ha gått en tid (2-3 år) mellan primäroperation och metastasektomi.

År 1971 [2] publicerades för första gången ett större material av tumörer som visat sig vara metastaser. I materialet, som omfattade 68 patienter opererade under en tidsperiod av 24 år, påvisades att 5-årsöverlevnaden var 40 procent. Det ansågs uppmuntrande och föranledde att pulmonell metastasektomi blev central i lungmedicinens och toraxkirurgins kunskapsmassa.

Otaliga material har sedan dess publicerats med liknande resultat, dvs ca 30-procentig 5-årsöverlevnad. Under det senaste decenniet har överlevnaden ofta



**Torkel Åberg**, docent, fd chef, Hjärtcentrum, Umeå; fd generalsekreterare och ordförande  
● torkel.aaberg@gmail



**Tom Treasure**, professor emeritus, Guy's Hospital, London, Storbritannien; fd ordförande; båda European Association for Cardiothoracic Surgery (EACTS)

nått 40 procent. En 5-årsöverlevnad på 40 procent i en grupp patienter med malign sjukdom och lungmetastas är självfallet positivt, men inget bevis för behandlingens effekt på överlevnad.

### Kontrollerade studier behövs

Det finns tecken på att den grupp patienter som uppfyller operationskriterierna för metastasektomi (<3 procent av de ursprungliga patienterna med samma diagnos) är en starkt selekterad grupp, där tumörerna har lägre aggressivitetsgrad än tumörerna i den stora ursprungsgruppen.

Den stora gruppens naturalhistoria kan därför inte användas som kontrollgrupp. För att klarlägga naturalhistorien i en subgrupp och effekten av en behandling i denna subgrupp måste kontrollerade studier genomföras.

Ett fynd gjordes redan 1971 [3], där tumörens fördubblingstid hade fastställts före metastasektomi. Om fördubblingstiden var lägre än 20 dagar var prognosen mycket dålig; om den däremot översteg 40 dagar sågs en 5-årsöverlevnad på 63 procent.

Med tiden har undersökningsmetoder blivit allt bättre, och upplösningen för att hitta multipla metastaser har avsevärt förbättrats. Vid beslut om pulmonell metastasektomi finns med största sannolikhet ändå hos många patienter mikroskopiska och inte upptäckta metastaser, som förstås inte påverkas av operation. För detta talar att en ledande dödsorsak efter operation är spridd cancer.

### Inte tillräckligt underlag för riktlinjer

Frågan om det skulle löna sig att aktivt leta efter tumörrecidiv inklusive lungmetastaser för att tidigt kunna intervensera mot dem har tagits upp i flera randomiserade kliniska studier [4-6]. Ingen studie har visat något positivt resultat av den intensifierade sjukdomsövervakningen vad avser 5-årsöverlevnad, trots att man hittade enstaka lungmetastaser som därefter avlägsnades.

Det kan således ifrågasättas om metastasektomi för att förlänga livet är en effektiv metod. Detta tvivel avspeglas i flera internationella organisationers arbeten i både Europa och USA. Man kommer fram till att den vetenskapliga bakgrunden inte tillåter fastställande av kliniska riktlinjer [7, 8].

### Även GRADE-systemet vill ha bättre underlag

Centre for Evidence-Based Medicine har utarbetat metoder för att klargöra olika behandlingars värde. Det finns ingen allmänt accepterad kriterielista, men en ofta förekommande tillämpning är det så kallade GRADE-systemet, där det vetenskapliga underlaget och dess styrka granskas [9].

En granskning enligt GRADE visar att det tillgängliga underlaget för pulmonell

»Exemplet visar också att accepterade behandlingar kan behöva samma vetenskapliga granskning som nya.«

metastasektomi är otillräckligt, och det tydliggör att ytterligare forskning krävs innan metoden kan fortsätta att tillämpas eller förkastas.

Nu är pulmonell metastasektomi redan »beprovad erfarenhet«, och årligen utförs ca 400 operationer i Sverige. Behovet av ytterligare forskning för att klargöra situationen är uppenbar.

### Randomiserad studie av kolorektal cancer

Det finns för närvarande en enda randomiserad studie. I PulMiCC (Pulmonary metastasectomy in colorectal cancer) [10, 11] rekryteras patienter med solitär lungmetastas efter kolorektal cancer. Efter informerat samtycke randomiseras de till metastasektomi eller ej. Studien startade

### HUVUDBUDSKAP

- Pulmonell metastasektomi för solitär lungmetastas är i dag accepterad klinisk praxis.
- De solitära metastaser som uppfyller operationskriterierna är starkt selekterade från den mindre aggressiva delen av tumorspektrumet. Överlevnadseffekten beror därför på selektion och inte på den kirurgiska behandlingen.
- Även etablerade behandlingar kan behöva granskas.



Foto: Zephyr/Science Photo Library/IBL

Kirurgisk behandling av solitära lungmetastaser är i dag accepterad klinisk praxis – utan att det egentligen finns några bevis för att behandlingen har någon effekt på överlevnad.

2011, och mer än 80 patienter har rekryterats. De ska följas under minst 5 år.

PulMiCC rekryterar patienter med kolorektala tumörer, eftersom denna tumörform är den största gruppen inom de solitära lungmetastaser. De framtida fynden från denna studie kommer att vara mycket värdefulla, men löser inte hela problemet.

Andra tumörer kan ha andra egenskaper. Så är t ex vid skelettsarkom kemoterapi den primära behandlingen, som i dag är mycket framgångsrik. Enstaka patienter utvecklar lungmetastaser efter en i övrigt lyckad behandling. Lungmetastasen har därefter resekerats och långtidsöverlevnad uppnåtts hos dessa oftast unga patienter.

Fynden från studier av kolorektal cancer är inte omedelbart överförbara till andra tumörformer. Därför finns utrymme för studier av andra stora grupper, t ex solitära metastaser från njurcancer.

## Snabb eller avvaktande handläggning

Ytterligare en möjlighet är att randomisera till snabb eller avvaktande handläggning. En aktiv exspektans på 3–6 månader mellan utredning och eventuell operation skulle tillåta att de redan befintliga mikrometastaser hinner växa till sig och bli synliga och att tumörfördubblingstiden fastställs.

Härigenom skulle den opererade gruppen ytterligare selekteras. 5-årsöverlevnaden skulle automatiskt öka, men

många patienter skulle också besparas en ineffektiv operation.

## Sverige har unika möjligheter till studier

Vi uppmärksammar att indikationen för pulmonell metastasektomi enligt de gamla kriterierna är mogen att ifrågasättas och att det finns många frågor att lösa. Den påverkan som pulmonell metastasektomi kan ha på överlevnad bör tas tillvara men först bevisas.

Den svenska toraxkirurgin, onkologin och lungmedicinen har unika förutsättningar att genomföra de nödvändiga studierna. Toraxkirurgin har redan ett register för pulmonell metastasektomi [12]. Omfattningen är för närvarande 3,95 operationer per 100 000 invånare, men med stor variation mellan klinikernas upptagningsområden. Dessa patienter är redan centraliserade, vilket skulle underlätta studier.

## Naturalförlopp bör uppmärksammas mer

Icke-beskrivna naturalförlopp i starkt selekterade subgrupper är ett problem som bör uppmärksammas mer än i dag. Att i ett stort patientmaterial utnämna medeltalet till det normgivande medför stora risker för felaktiga slutsatser. Likaledes kan successiv selektion av patienter med allt bättre prognos medföra att till synes goda resultat kan uppnås, vilka därefter felaktigt tillämpas på hela gruppen.

Inom farmakologin är NNT (number needed to treat) ofta förfärande höga. Likaväl som man i stora material kan hitta små grupper som har nytta av behandling, kan man hitta stora grupper utan bevisad effekt. Dessa grupper ska förstås slippa behandling. Det generella problemet blir då att så noggrant som möjligt beskriva relevanta prognostiska faktorer i alla stora undergrupper, som därefter kan behöva specialstuderas. Därigenom kan behandlingen bli mer individualiserad. Det kliniska beslutsfattandet kan bli mer exakt.

Som visat ovan är detta generella problem uppenbart vid behandling av solitära lungmetastaser. Exemplet visar också att accepterade behandlingar kan behöva samma vetenskapliga granskning som nya. Kirurgi vid andra former av maligna sjukdomar bör granskas, men även farmakologin har en stor förbättringspotential. ○

● Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

● Denna medicinska kommentar är en bearbetning och anpassning till svenska förhållanden av en tidigare artikel [13] och annan kunskap [14–20].

Citera som: *Läkartidningen*. 2017;114:ET7H

## REFERENSER

- Thomford NR, Woolner L, Clagett O. The surgical treatment of metastatic tumours in the lung. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1965;49:357–63.
- Turney SZ, Haight C. Pulmonary resection for metastatic neoplasms. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1971;61(5):784–94.
- Joseph WL, Morton DL, Adkins PC. Prognostic significance of tumour doubling time in evaluating operability in pulmonary metastatic disease. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1971;61(1):23–32.
- Schoemaker D, Black R, Giles L, et al. Yearly colonoscopy, liver CT and chest radiography do not influence 5-year survival of colorectal cancer patients. *Gastroenterology*. 1998;114(1):7–14.
- Rodríguez-Moranta F, Saló J, Arcusa A, et al. Postoperative surveillance in patients with colorectal cancer who have undergone curative resection: a prospective, multicenter, randomized, controlled trial. *J Clin Oncol*. 2006;24(3):386–93.
- Treasure T, Monson K, Fiorentino F, et al. The CEA Second-Look Trial: a randomised controlled trial of carcinoembryonic antigen prompted reoperation for recurrent colorectal cancer. *BMJ Open*. 2014;4(5):e004385.
- Van Raemdonck D, Fridel G. The European Society of Thoracic Surgeons lung metastasectomy project. *J Thorac Oncol*. 2010;5(6 Suppl 2):S127–9.
- Qaseem A, Forland F, Macbeth F, et al; Board of Trustees of the Guidelines International Network. Guidelines International Network: toward international standards for clinical practice guidelines. *Ann Intern Med*. 2012;156(7):525–31.
- Utvärdering av metoder i hälso- och sjukvården. En handbok. Stockholm: Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU); 2014.
- Treasure T, Fallowfield L, Lees B, et al. Pulmonary metastasectomy in colorectal cancer: the PulMiCC trial. *Thorax*. 2012;67(2):185–7.
- Fiorentino F, Treasure T. Pulmonary metastasectomy for colorectal cancer: making the case for a randomised controlled trial in the zone of uncertainty. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2013;146(4):748–52.
- ThoR (Thoraxregistret). Årsrapport 2015. <http://www.ucr.uu.se/thor/arsrapporter>
- Åberg T, Treasure T. Analysis of pulmonary metastasis as an indication for operation: an evidence-based approach. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2016;50(5):792–8.
- Åberg T, Malmberg KA, Nilsson B, et al. The effect of metastasectomy: fact or fiction? *Ann Thorac Surg*. 1980;30(4):378–84.
- Åberg T. Selection mechanisms as major determinants of survival after pulmonary metastasectomy. *Ann Thorac Surg*. 1997;63(3):611–2.
- Åberg T. Förändringens förtrollning. Minnen, erfarenheter och uppslag från ett sjukvårdsliv. Type and Tell; 2016.
- Treasure T, Macbeth F. Is surgery warranted for oligometastatic disease? *Thorac Surg Clin*. 2016;26(1):79–90.
- Treasure T, Macbeth F. The GILDA trial finds no survival benefit from intensified screening after primary resection of colorectal cancer: the PulMiCC trial tests the survival benefit of pulmonary metastasectomy for detected asymptomatic lung metastases. *Ann Oncol*. 2016;27(4):745.
- Mokhles S, Macbeth F, Farewell V, et al. Meta-analysis of colorectal cancer follow-up after potentially curative resection. *Br J Surg*. 2016;103(10):1259–68.
- Mokhles S, Takkenberg JJ, Treasure T. Evidence-based and personalized medicine. It's [AND] not [OR]. *Ann Thorac Surg*. 2017;103(1):351–60.

## SUMMARY

### Scrutiny of pulmonary metastasectomy

Patients fulfilling the criteria for pulmonary metastasectomy are heavily selected, belong to the benign end of the malignancy spectrum and have automatically a favourable survival. The current five-year survival of 40% is probably due to selection mechanisms, and the possible contribution of surgery is not proven. Further studies are necessary. Sweden seems to have uniquely good conditions to make the necessary investigations.