

HUR VINNER VI KAMPEN MOT VENTRIKELCANCER?

Ventrikelcancer är en mycket allvarlig sjukdom med en dyster långtidsprognos (total långtidsöverlevnad endast 10–15 procent) [1-3]. Ett antal olika faktorer har diskuterats som orsak till denna dåliga prognos, men ett viktigt förhållande är, att vi i västvärlden diagnostiserar dessa tumörer först i ett förhållandevis avancerat stadium.

Under årens lopp har ett stort antal undersökningar rapporterats där målsättningen varit antingen att förbättra långtidsresultaten och/eller att öka säkerheten i den kirurgiska behandlingen. Informationen har delvis varit motsäggelsefull, varför tiden nu är mogen att försöka samla ihop och analysera tillgängliga data och därvid göra en värdering av de faktorer som är av verklig betydelse för såväl det kortsiktiga som det långsiktiga terapeutiska resultatet för de patienter som drabbas av ventrikelcancer.

För att kunna göra en objektiv värdering av olika diagnostiska och terapeutiska insatsers verkliga betydelse måste dessa ha studerats under prospektiva, randomiserade förhållanden. Ett alternativt, kompletterande metodologiskt förfarande kan vara att under så strikta former som möjligt insamla stora kliniska databaser och utifrån dessa värdera olika terapeutiska alternativ. Av rent vetenskapliga, metodologiska skäl är det alltid mycket viktigt att göra åtskillnad avseende utfallet i dessa olika typer av studieansats. Denna problematik har full aktualitet inom ett kontroversiellt område rörande ventrikelcancerbehandlingen, nämligen det prognostiska och terapeutiska värdet av lymfkörteldissektion [4-10].

Värdet av tidig diagnostik

Tumörens TNM-status har ett avgörande inflytande på prognosen. Tyvärr ser vi i västvärlden endast ca 10–15 procent av patienter med stadium T1, N0, M0, dvs »tidig ventrikelcancer» [1, 11]. Väggenetrationens betydelse (T-status) är stor liksom N-status (perigastriska och regionala körtelstationer). Patienter med enbart N1-spridning (perigastriska körtlar) har bättre prognos än de med engagemang av mer perifert be-

lägna lymfkörtlar (N2- respektive N3-körtlar). Tumörens lokalisation i ventrikeln torde även den ha betydelse, såttillvida som mer proximalt belägna tumörer har sämre prognos.

Under de senaste decennierna har en intensiv diskussion pågått avseende värdet av tidig diagnostik, som då förslagsvis skall ske genom lättillgänglig endoskopisk service. Några övertygande bevis för att ett flitigt endoskoperande ger en gynnsammare stadiefördelning och därmed skulle vara kostnadseffektivt, har inte kunnat presenteras.

En intressant observation är emellertid hämtad från en prospektiv, icke randomiserad, men i övrigt välkontrollerad databas, där dyspeptiska patienter med en ålder över 40 år erbjöds skopi i nära samarbete med den öppna vården [12]. En stimulerande hög andel av »tidig» cancer kunde noteras i denna studiepopulation.

Sammanfattningsvis måste emellertid sägas, att vi för närvarande ej med eftertryck kan argumentera för värdet av frikostigt endoskoperande i syfte att diagnostisera fler ventrikelcancer i ett »botbart» stadium.

Vem skall operera och var?

Utvecklingen av den operativa tekniken samt förbättringar av anesthesiologiska metoder och övervakning har medfört att mortaliteten efter gastrektomi kraftigt reducerats. I en nyligen utförd översikt över utvecklingen av den operativa komplikationsfrekvensen befanns mortaliteten ha sjunkit från 16,2 procent kring 1970 till 7,8 procent 20 år senare [3].

En lika låg mortalitet kan idag ej alltid nås vid svenska sjukhus. Länsdelsjukhus i Sverige har en tre gånger större rapporterad postoperativ mortalitet efter denna typ av kirurgi än exempelvis regionsjukhus [13]. Selektion av patienter inför gastrektomi är naturligtvis av betydelse för att minimera morbiditet och mortalitet. Anmärkningsvärt få, om ens några, prognostiskt betydelsefulla faktorer finns dock om problemet blir föremål för en djuplodande, kritisk analys [14]. Betydelsen av den enskilde kirurgens erfarenhet och handlag har

Författare

LARS LUNDELL

docent, överläkare

ANDERS HYLTLANDER

docent; båda vid Området för kirurgi, Sahlgrenska sjukhuset, Göteborg.

diskuterats, men självklart är detta svårt att utvärdera under strikt vetenskapligt kontrollerade former [15]. Grundkonceptet – att övning ger färdighet – torde vara oomtvistat och en specialisering inom denna typ av operativ verksamhet förefaller självklar, liksom den blivit det för annan större kirurgi, t ex rektalcanceroperationer.

Vilken operation?

På basis av numera också prospektiva, randomiserade kliniska data kan vi konstatera följande: Om tumörlokalen så tillåter finns det inga skäl för att göra total gastrektomi framför subtotal gastrektomi [2]. Av stor betydelse är emellertid att hålla i minnet att kvarvarande tumörväxt i resektionsränderna fortfarande är ett betydande problem [16] (förekommer i upp till 20 procent av fallen).

Den prognostiska betydelsen av detta är självklar, med en försämring av prognosen för patienter i stadium I–III (se nedan) från 27 procent till endast 9 procent långtidsöverlevnad [16]. Värdet av att göra fryssnitt i samband med operation för cancer ventriculi kan därför inte överskattas, alternativt att man följer en mycket noggrann strategi med fria makroskopiska marginaler av definerad storlek.

Ett imponerande intresse och arbete har lagts ned på att värdera betydelsen av omfattningen av lymfkörteldissektionen och dess konsekvenser på prognosen för patienter med ventrikelcancer [4-10]. Bakgrunden till detta arbete är naturligtvis de avsevärt mycket bättre överlevnadssiffror som presenterats från bl a Japan där denna operativa strategi regelmässigt applicerats. Om kliniska data samlas under kontrollerade, men ej randomiserade former förefaller

analysutfallet ge klara belägg för att en radikal lymfkörteldissektion (D2-dissektion) ger en bättre prognos för vissa undergrupper utan att morbiditet adderas [5, 6, 7, 9]. De undergrupper som uppvisar en förbättrad långtidsöverlevnad tycks vara stadium II respektive IIIa (T2–T4, N0, M0 respektive TX–T4, N1, M0). Det bör dock observeras att dessa patientgrupper endast representerar som mest 30 procent av alla som opereras för cancer ventriculi.

Den radikala körteldissektionen har periodvis, per definition, inkluderat även pankreasresektion. I ett antal kliniska serier finns erfarenheter redovisade som samstämmigt poängterar risken med samtidig pankreasresektion [17] och det finns idag konsensus om att pankreasresektion skall undvikas i anslutning till gastrektomi.

I en nyligen publicerad prospektiv, kontrollerad studie [10] utförd i Holland (där 996 patienter med ventrikelcancer randomiserades till antingen D 1- eller D 2-dissektion) redovisades ett mycket intressant utfall avseende den postoperativa morbiditeten och mortaliteten. Patientgruppen randomiserad till extensiv körteldissektion (D 2) uppvisade en signifikant större postoperativ mortalitet (10 versus 4 procent); skillnaderna i antalet komplikationer var också signifikanta (43 versus 25 procent).

Samma författare gjorde också en undergruppsanalys som inte säkert kunde definiera några direkta, ytterligare ogynnsamma faktorer, men återigen framstod pankreasresektion respektive splenektomi som potentiella riskkomponenter. En mer adekvat statistisk analys krävs emellertid för mer långtgående slutsatser.

I en motsvarande studie som för närvarande pågår i England (MRC-trial, Fielding och medarbetare) har preliminära analyser avseende det postoperativa utfallet visat en likartad skillnad till den extensiva dissektionens nackdel. Denna ogynnsamma riskprofil tycks emellertid kunna förklaras av pankreasresektionen, även till en del av splenektomin.

Vid denna tidpunkt skall emellertid budskapet vara att extensiv körteldissektion ej kan anses vara en standardprocedur vid operation för cancer ventriculi, men om den görs skall pankreasresektion undvikas och man bör vara observant på ett eventuellt negativt inflytande av splenektomi. I detta sammanhang bör poängteras att alternativa vägar att genomföra en extensiv körtel-

dissektion utan att »röra» pankreas har beskrivits [18].

Vilken rekonstruktion och hur?

I ett internationellt perspektiv har en livlig diskussion förts kring värdet av olika former av reservoarkonstruktioner efter total gastrektomi. Denna fråga torde nu vara avklarad, såtillvida som några uppenbara vinster för patienten med en sådan reservoar ej kan dokumenteras avseende förmågan att äta normalstora måltider [19]. Intakt kontinuitet med duodenum tycks inte heller vara av någon större betydelse. Då ett läckage i esofagojejunostomin utgör ett utomordentligt stort hot mot patientens överlevnad, måste denna anastomos utföras på säkrast möjliga sätt. Läckagefrekvenser i litteraturen varierar mellan 5–15 procent men detta är en oacceptabelt hög siffra och endast ett till två kliniskt betydelsefulla läckage per 100 utförda totala gastrektomier skall accepteras [14].

Frågan huruvida dessa anastomoser skall sys för hand eller med hjälp av »stapler»-instrumentarium är nu avgjord och någon skillnad finns icke i det kliniska utfallet [20]. Återigen är det rimligt att anta att den enskilde kirurgens erfarenhet och skicklighet har avgörande betydelse [15].

Vilken annan behandling?

Mot bakgrund av den dåliga långtidsprognosen har ett stort antal prospektiva, randomiserade, kliniska studier utförts i syfte att bestämma värdet av adjuvant kemoterapi till kurativt syftande operationer. Även idag pågår i Europa liksom i USA ett par stora sådana studier.

Förutsättningarna för att kliniskt betydelsefulla förbättringar skall kunna påvisas i dessa studier är dock tyvärr mycket dåliga. På basis av den information som idag finns från prospektiva, randomiserade, kliniska studier skall adjuvant kemoterapi ej ges utanför studieprotokoll till patienter med operabel ventrikelcancer [21].

Vem vinner kampen?

Med en optimerad operativ behandling av ventrikelcancer kan morbiditeten och mortaliteten minimeras. Detta förutsätter emellertid att vi inte blundar för självklara och enkla fakta och inte tillåter att enskilda kirurgers kortsiktiga, personliga tillfredsställelse sätts framför patientens välbefinnande och säkerhet. För att optimera livskvaliteten efter gastrektomi finns säkerligen en del

ytterligare att göra, även om vi för närvarande ej kan definiera dessa förutsättningar i detalj. Något genombrott är ej att vänta när det gäller adjuvant terapi, inte ens när det gäller neo-adjuvant sådan.

Detta pessimistiska scenarium innehåller emellertid en avsevärd ljuspunkt i senare tids kunskap om patogenesen bakom ventrikelcancer. Incidensen av ventrikelcancer sjunker kraftigt i landet, vilket tycks vara ett kohortfenomen, och denna sjunkande incidens kan förväntas fortsätta [22]. Förklaringen hänger säkerligen ihop med den nära associationen mellan uppkomsten av ventrikelcancer och *Helicobacter pylori*-infektion i barndomen [23]. Genom den socioekonomiska utvecklingen i landet har förutsättningar skapats för en kraftig reduktion av antalet infektioner med *Helicobacter pylori* varvid vi, per populationsbasis, kan förvänta oss att allt färre patienter kommer att drabbas av ventrikelcancer och att därmed allt färre liv kommer att hotas.

Litteratur

1. Valen B, Viste A, Haugstvedt T, Eide GE, Søreide O. Members of the Norwegian Stomach Cancer Trial. Treatment of stomach cancer, a national experience. *Br J Surg* 1988; 75: 708-12.
2. Gouzi JL, Huguier M, Fagniez PL, Launois B, Flamant Y, Lacaine F et al. Total versus subtotal gastrectomy for adenocarcinoma of the gastric antrum. *Ann Surg* 1989; 209: 162-6.
3. Macintyre IMC, Akoh JA. Improving survival in gastric cancer: review of operative mortality in English language publications from 1970. *Br J Surg* 1991; 78: 773-8.
4. Dent DM, Madden MV, Price SK. Randomised comparison of R1 and R2 gastrectomy for gastric carcinoma. *Br J Surg* 1988; 75: 110-2.
5. Siewert JR, Böttcher K, Roder JD, Busch R, Hermanek P, Meyer HJ et al. Prognostic relevance of systemic lymph node dissection in gastric carcinoma. *Br J Surg* 1993; 80: 1015-8.
6. Viste A, Svanes K, Janssen CW, Maartmann-Moe H, Søreide O. Prognostic importance of radical lymphadenectomy in curative resections for gastric cancer. *Eur J Surg* 1994; 160: 497-502.
7. Pacelli F, Doglietto GB, Bellantone R, Alfieri S, Sgadari A, Crucitti F. Extensive versus limited lymph node dissection for gastric cancer: a comparative study of 320 patients. *Br J Surg* 1993; 80: 1153-6.
8. Lisborg P, Jatzko G, Horn M, Neumann HJ, Müller M, Stettner H et al. Radical surgery (R2 resection) for gastric cancer. A multivariate analysis. *Scand J Gastroenterol* 1994; 29: 1024-8.
9. Lee WJ, Lee WC, Houg SJ, Shun CT, Houg RL, Lee PH et al. Survival after resection of gastric cancer and prognostic relevance of systematic lymph node dissec-



- tion: Twenty years experience in Taiwan. *World J Surg* 1995; 19: 707-13.
10. Bonenkamp JJ, Songun I, Hermans J, Sasako M, Welvaart K, Plukker JTM et al. Randomised comparison of morbidity after D1 and D2 dissection for gastric cancer in 996 Dutch patients. *Lancet* 1995; 345: 745-8.
 11. Allum WH, Powell DJ, McConkey CC, Fielding JWL. Gastric cancer: a 25-year review. *Br J Surg* 1989; 76: 535-40.
 12. Hallissey MT, Allum WH, Jewkes AJ, Ellis DJ, Fielding JWL. Early detection of gastric cancer. *BMJ* 1990; 301: 513-5.
 13. Järhult J. Är stora sjukhus bättre än små? Om volymens betydelse för kvaliteten inom kirurgin. Stockholm: Landstingsförbundet, 1995.
 14. Liedman B, Bennegård K, Olbe L, Lundell L. Predictors of postoperative morbidity and mortality after surgery for gastroesophageal carcinomas. *Eur J Surg* 1995; 161: 173-80.
 15. McCulloch P. Should general surgeons treat gastric carcinoma? An audit of practice and results, 1980-1985. *Br J Surg* 1994; 81: 417-20.
 16. Hallissey MT, Jewkes AJ, Dunn JA, Ward L, Fielding JWL. Resection-line involvement in gastric cancer: a continuing problem. *Br J Surg* 1993; 80: 1418-20.
 17. Lundell L, Grip I, Olbe L. Pancreatic resection additional to gastrectomy for gastric cancer. *Acta Chir Scand* 1986; 152: 145-9.
 18. Maruyama K, Sasako M, Kinoshita T, Sano T, Katai H, Okajima K. Pancreas-preserving total gastrectomy for proximal gastric cancer. *World J Surg* 1995; 19: 532-6.
 19. Liedman B, Andersson H, Berglund B, Bosaeus I, Hugosson I, Olbe L. Food intake after gastrectomy for gastric carcinoma – the role of a gastric reservoir. *Br J Surg* 1996 (in press).
 20. Seufert RM, Schmidt-Matthies A, Beyer A. Total gastrectomy and oesophagojejunostomy – a prospective randomised trial of handsutured versus mechanically stapled anastomoses. *Br J Surg* 1990; 77: 50-2.

En fullständig litteraturförteckning kan erhållas från docent Lars Lundell, Området för kirurgi, Sahlgrenska sjukhuset, 413 45 Göteborg.

Ny analys stöder hypotesen om saltets roll vid hypertoni

Trots de brister som finns i studier av samband mellan saltintag och blodtryck tyder såväl kliniska och epidemiologiska studier – främst en ny analys av den stora Intersalt-studien med mer än 10 000 deltagare – som djurförsök på att sambandet är värt att tas på allvar.

Enligt Intersalt skulle en minskning av saltintaget med 100 mmol per dag (motsvarande 6 g) sänka det systoliska blodtrycket med 2,2 mm Hg, men knappast alls påverka det diastoliska trycket. Studien tyder också på att en ökning av saltintaget med 100 mmol per dag skulle få en långsiktig konsekvens så att det systoliska trycket 30 år senare skulle ligga 10 mm Hg högre.

Det är dock inte så lätt att minska saltintaget, eftersom halv- och helfabrikat av livsmedel svarar för i storleksordningen tre fjärdedelar av det.

Företrädare för saltindustrin angriper nu forskarnas analys av Intersalts resultat. Tekniken är densamma som tobaksindustrin använt: ge intryck av att forskarna är oeniga och att de studier som talar emot de egna intressena har så stora brister att de inte är pålitliga.

BMJ 1996; 312: 1239-41, 1249-53, 1283-9.

Motiverat med mindre salt bara för äldre hypertoniker

I ett temanummer om hypertoni i *JAMA* publiceras en metaanalys om sambandet mellan natrium i kosten och blodtryck. Den bygger på 56 ganska heterogena studier och leder till slutsatsen att det knappast finns stöd för rekommendationen att alla bör minska sitt intag av salt. Hos normotensiva individer har minskat intag av natrium obetydlig effekt på blodtrycket. Däremot bör restriktioner övervägas för äldre människor med högt blodtryck.

I en annan *JAMA*-artikel belyses påståendet att proteinintaget i kosten skulle ha ett samband med blodtrycket. Olika studier har dock gett motstridiga resultat, och det krävs väl kontrollerade djurförsök för att man skall nå klarhet.

I en belgisk studie av 728 personer testades hypotesen att exponering för bly, redan låggradig sådan, skulle kunna höja blodtrycket och därmed bidra till ökad risk för kardiovaskulär sjukdom. Fem års uppföljning gav inget stöd för hypotesen.

JAMA 1996; 275: 1563-70, 1590-1606.

ACE-hämmare effektivast vid vänsterkammahypertrofi?

Metaanalyser med strikta urvalskriterier avslöjar ofta att oroväckande många av de studier som gjorts i ett ämne är dåliga. Den erfarenheten gör också tre amerikanska forskare som spårade 471 studier om effekten av blodtryckssänkande medel på vänsterkammahypertrofi. Bara 39 kliniska studier var värda att inkluderas i metaanalysen. Undersökningen tyder på att ju mer blodtrycket sänks och ju längre behandlingen pågår, desto mer minskar hypertrofin.

ACE-hämmare och i mindre grad kalciumkanalhämmare, betablockerare och diuretika tycks minska den risk som vänsterkammahypertrofi innebär. Denna kan dock också minskas genom intensiv intervention som leder till bestående viktminskning och saltreduktion. Och det krävs större studier för att säkrare klagöra vilka medel som är effektivast, liksom hur mycket hypertrofin egentligen påverkar prognosen.

JAMA 1996; 275: 1507-13, 1517-8.

Många sambandshypoteser i studie om koloncancer

En svensk studie av 329 patienter med koloncancer och 658 kontroller tyder på att en rad faktorer kan spela en roll för cancers uppkomst. Ulcerös kolit bland sjukdomar och intag av kalciumantagonisten verapamil bland använda läkemedel var de faktorer som visade det starkaste sambandet med koloncancer, uttryckt som relativ risk.

Svagare riskökning noterades för prostatahyperplasi och diabetes, särskilt hos män, samt kolecytektomi, främst hos kvinnor, medan appendektomi tycktes ha en skyddande effekt.

Studien tyder på att cancerrisken är något förhöjd för dem som använder läkemedel som beta-2-stimulerare, bensodiazepiner, järntillskott, paracetamol eller sulfonylurea, liksom för män som behandlas med hydralazin eller metyldopa.

Forskarna bakom studien redovisar resultaten med många reservationer: fynden måste ses i samband med andra studiers resultat, och på många punkter är fynd från olika studier motsägelsefulla.

Endast för få av sambanden finns plausibla biologiska förklaringar, dvs det krävs fler studier för att närmare klarlägga orsakerna till koloncancer.

Int J Oncol 1996; 8: 439-44.