

Värdet av gastrointestinal tumörkirurgi bör granskas

Behandlingsresultaten inte alltid korrekt tolkade

både mindre än eller mer än summan av de enskilda sjukdomarnas vikter.

Ändå relevant

Trots de många både etiska och tekniska övervägandena anser vi att detta mått på sjukdomsburda är relevant. Det skall inte i första hand jämföras med någon svårsmätbar sanning utan med det underlag på vilket man idag fattar en mängd olika hälsopolitiska beslut.

Referenser

1. Drummond MF, Stoddart GL, Torrance GW. Methods for the economic evaluation of health care programmes. Oxford: Oxford University Press, 1987.
2. Jacobson L, Lindgren B. Vad kostar sjukdomarna? Stockholm: Socialstyrelsen, 1996.
3. Murray CJ, Lopez AD. Regional patterns of disability free life expectancy and disability-adjusted life expectancy: the global burden of disease study. Lancet 1997; 349: 1347-52.
4. World Bank. Investing in health. World Development Report 1993. New York: Oxford University Press, 1993.
5. Murray CJ, Lopez AD, eds. The global burden of disease. Cambridge, MA: Harvard University Press, 1996.
6. Hur ska Sverige må bättre? Delbetänkande av Nationella Folkhälsokommittén. SOU 1998: 43.
7. Peterson S, Backlund I, Diderichsen F. Sjukdomsburden i Sverige – en svensk DALY-kalkyl. Folkhälsoinstitutet 1998: 50.
8. Nord E. The person trade off approach to valuing health care programs. Med Decis Making 1995; 15: 201-8.

Medicinsk kommentar är Läkartidningens forum för signerade medicinska ledare. Merparten av dessa är beställda av redaktionen, och vi välkomnar förslag om aktuella frågor som bör tas upp i denna form. Vi vill där även fånga in och belysa aktuella medicinska rön presenterade annorstädes.

Finns något i din specialitet att kommentera? Ta kontakt med redaktionen innan du börjar skriva för att undvika dubbelarbete!

Patienter med gastrointestinal cancer ställer behandlande kliniker inför flera problem, oavsett om terapin är kirurgisk eller palliativ: dels är patientgruppen stor, med många symptom, dels har behandlingen av många av dessa tumörsjukdomar inte på något avgörande sett förbättrats under de senaste åren.

Kirurgi mest effektiv

Kirurgi är fortfarande den dominerande och mest effektiva behandlingsformen vid de flesta typer av gastrointestinal cancer. I en situation då långtidsresultaten av tumörbehandling stagnerat, och detta på en alltför ineffektiv nivå, uppstår frågan om principerna för och omfattningen av denna basbehandling.

Denna fokusering har sin förklaring bl a i det faktum att vi i vårt land liksom i Västvärlden i övrigt varken kan förväntas påverka viktiga bakomliggande patogenetiska faktorer (prevention) och/eller finna tumörerna i tillräckligt tidigt stadium med screeningprogram av olika art eller med andra riktade satsningar.

Poängteras bör dock att prevalensen och incidensen av *Helicobacter pylori*-infektion är kraftigt sjunkande, vilket till stor del tycks kunna förklara den glädjande minskningen i insjuknandet i ventrikeltumörer [1].

Den fråga som därför återuppstår med regelbundna intervall är huruvida radikaliteten i den kirurgiska behandlingen på något betydelsefullt sätt kan påverka prognosen för patienter med gastrointestinal cancer [2].

Teknik och radikalitet

Inom kirurgin finns flera exempel på hur variationer i kirurgisk teknik i kombination med omfattningen av excisionen och lymfkörteldissektionen rapporterats ge förbättrade resultat såväl på kort som på lång sikt.

Denna lofvärda ambition att försöka

erbjuda dessa cancerpatienter en kirurgisk behandling som om möjligt erbjuder förlängd överlevnad är behjärtansvärd och viktig, inte minst om operationen kan genomföras på ett säkert sätt utan ogynnsamma effekter på patientens livskvalitet.

Svårt att korrekt värdera resultaten

Problemet är emellertid att när man applicerar moderna, objektiva värderingsinstrument på den kliniska dokumentation som ligger till grund för ett dylikt synsätt kommer man tyvärr fram till att de flesta, för att inte säga samtliga, resultatredovisningar faller på olika kvalitetskrav. De vanligaste exemplen på artefakter som uppträder vid analys och tolkning av resultat från liknande selekterade, icke randomiserade, även stora singel- eller multiinstitutionella serier, är att man tillåter sig göra inkorrekta jämförelser och även exponeras för risken för sekundär migration [3-5].

Okontrollerade, även prospektiva, kliniska serier måste därför värderas med yttersta försiktighet, bl a beroende dels på att resultatredovisningarna påverkas av ett antal okontrollerbara faktorer (bias), dels på det faktum att viktig klinisk information med nödvändighet blir mer eller mindre ofullständig. I själva verket är det så, att även allvarliga biverkningar, inklusive dödsfall, kan »missas» eller på annat sätt undgå upptäckt av rent tekniska eller andra okontrollerbara dunkla skäl.

Det är därför både intressant och sannolikt ytterst relevant att den operativa morbiditeten/mortaliteten respektive överlevnaden rapporteras ständigt

Författare

LARS LUNDELL

docent, verksamhetschef, divisionen för allmän kirurgi, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg.

högre respektive lägre i prospektiva, randomiserade studier än vad som noteras i singelcenterstudier. Motsvarande erfarenhet finns avseende esofagus-, kardial-, ventrikel- och pankreascancer [6-21].

Vad influerar den kliniska beslutsprocessen?

Självklart måste man vara medveten om att ett flertal faktorer starkt influerar den kliniska beslutsprocessen vilka har omedelbar verkan på det fortsatta per- och postoperativa förloppet. Peroperativt påverkas kirurgens attityd av lokalt tumörstatus på så sätt att en mental beredskap att göra den »stora operationen» finns vid små, lätt åtkomliga tumörer, medan situationer som medför tekniska problem lätt leder till den »mindre operationen».

Ett ofta använt sätt att komma runt detta är att göra direkta stadium för stadium-analyser. Inom varje stadium finns det dock en betydande variationsbredd som naturligtvis den enskilde kirurgen inte kan helt frigöra sig från, än mindre kompensera sig för. Den »stora operationen» kan därför på ett tillfredsställande sätt jämföras med den »mindre» endast under former av kontrollerade, randomiserade studieprotokoll, där dessa selektionsmekanismer i möjligaste mån har neutraliserats.

Ett område där den »stora operationen» nu, baserat på stabil vetenskaplig dokumentation, har ersatts av mer begränsade och mindre stympande ingrepp är kirurgisk behandling av bröstcancer.

Stadiemigration

Stadiemigration [3, 5] är ett fenomen som man noggrant måste tänka igenom för att få en balanserad syn på utfallet av okontrollerade studier. Den mer extensiva kirurgin och lymfkörteldissektionen medför med automatik att patienter förs över till ett mer avancerat stadium; dessa patienter utgår därför ur motsvarande gruppering inom den »mindre»

Mot bakgrund av att vi inom vissa tumörområden inte med säkerhet kan dokumentera värdet av kirurgisk basbehandling i relation till alternativa behandlingar måste vi våga ställa oss frågan om resektionskirurgi över huvud taget har en definierad plats i behandlingen av etablerad cancer av vissa typer.

operationsgruppen, och överlevnaden blir därför skenbart förbättrad.

Extensiv körtelutrymning, och därmed bättre indelning av tumörsjukdomen i de olika stadierna tillhörande den radikala kirurgin, kommer inte de patienter som har »ockult spridd sjukdom» till del, och skall därmed förväntas ge bättre överlevnad. Det finns data som antyder att upp till 30 procent av patienterna uppgraderas till ett högre nodalstatus genom att en mer omfattande körteldissektion har utförts.

Det är därför av största vikt att komma ihåg att radikal kirurgi i flera icke randomiserade studier rörande exempelvis ventrikelcancer visat sig ge bättre resultat än mindre radikal kirurgi (D2- jämfört med D1-dissektion) [6-9].

När emellertid motsvarande frågeställning testats under strikt randomiserade, prospektiva former [10-12] noteras ingen skillnad till den mer extensiva kirurgins fördel [Fielding, van de Velde, pers medd, 1998]. Snarare visar motsvarande analyser att vissa delar av den extensiva kirurgin (splenektomi, pankreasresektion) har ogynnsamma postoperativa effekter [22].

Sammanfattningsvis kan man således konstatera att vi idag inte har något vetenskapligt underlag för att hävda att

extensiv körteldissektion skall vara standard vid kirurgisk behandling av många gastrointestinala tumörformer. Å andra sidan finns det andra argument som kan tala för en sådan tumörkirurgisk strategi, förutsatt att denna ej belastar patienten med komplikationer. Ett sådant exempel är kirurgisk behandling av rektalcancer [23-25].

Det råder emellertid inget som helst tvivel om att många prospektiva kliniska serier har viktiga budskap att förmedla, trots alla de selektionsmekanismer som sannolikt påverkar resultatet avseende bl a långtidsöverlevnaden. Text inom kirurgisk behandling av esofagus-/kardiacancer och pankreascancer kan vi idag konstatera att det finns en tydlig relation mellan antalet utförda ingrepp och det perioperativa utfallet.

Vi kan begära att dylik, mycket omfattande kirurgi skall bedrivas med låg morbiditet och mortalitet (<5 procent). Detta är ett viktigt kliniskt mål som tyvärr inte alltid nås, inte ens på region sjukhus. I en studie utförd vid samtliga regionkliniker varierade mortaliteten efter pankreatikoduodenektomi mellan 0 och 20 procent [20].

Vilka slutsatser kan dras?

Vilka slutsatser drar vi då av dessa fakta, och hur påverkar de våra kliniska

ANNONS

rutiner? När det gäller behandling av esofagus-/kardiocancer kan vi, med ett internationellt perspektiv för ögonen, konstatera att en stor andel av patienterna opereras vid enheter med mycket begränsad klinisk erfarenhet av operationerna i fråga. Detta är anmärkningsvärt, speciellt mot bakgrund av att det i upprepade serier dokumenterats att erfarenheten påverkar den postoperativa morbiditeten och mortaliteten högst markant [26, 27].

Att optimera det kirurgiska utfallet är emellertid viktigt med avseende inte bara på postoperativ mortalitet och morbiditet utan även på patientens livskvalitet och de funktionella resultaten av rekonstruktionen. Vilka effekter kan vi idag förvänta oss av exempelvis adjuvant behandling? Låt oss för enkelhetens skull konstatera att vi vid esofagus-/kardiocancer i bästa fall kan förvänta oss en förbättring av långtidsöverlevnaden på 10–20 procent. Denna förmodade effekt skall då jämföras med den definierade riskökning det innebär för patienter att opereras på icke specialenheter, då risken att dö i det omedelbara postoperativa förloppet eller att få allvarliga komplikationer är två till tre gånger större.

Resektionskirurgin ifrågasatt

Trots moderna metoder och koncentration av kirurgisk erfarenhet kan vi aldrig komma runt det faktum att cancerkirurgi är behäftad med definierade risker. Mot bakgrund av att vi inom vissa tumörområden inte med säkerhet kan dokumentera värdet av kirurgisk basbehandling i relation till alternativa behandlingar måste vi våga ställa oss frågan om resektionskirurgi över huvud taget har en definierad plats i behandlingen av etablerad cancer av vissa typer. Det är måhända viktigt att vi reder ut detta innan vi går vidare med ytterligare studier av exempelvis neoadjuvant terapi, en behandling som tills vidare endast marginellt tycks kunna påverka utfallet för de drabbade patienterna.

Vi bör därför initiera studier jämförande radikalt syftande resektionskirurgi med alternativ terapi, antingen i kurativt eller i enbart palliativt syfte, vid definierade T- och N-stadier av esofagus-/kardiocancer och duktal pankreas-cancer. Att planera och genomföra sådana studier kräver både vetenskaplig stringens och ett betydande professionellt mod. En sådan attityd till kirurgisk terapi bottnar bl a i en ambition att försöka motverka den delvis hårda, men tyvärr ofta befogade kritik som riktas mot kirurgisk klinisk forskning: »surgical research or comic opera: questions, but few answers» [28].

Referenser

1. Lundell L, Hylander A. Hur vinner vi kampen mot ventrikeltumor? *Läkartidningen* 1996; 93: 2227-9.
2. Dent DM. Cancer surgery: why some survival benefits may be artefactual. *Br J Surg* 1998; 85: 433-4.
3. Bunt AMG, Hermans J, Smit VTHBM, van de Velde CJH, Fleuren GJ, Bruijn JA. Surgical/pathologic-stage migration confounds comparisons of cancer survival rates between Japan and Western countries. *J Clin Oncol* 1995; 13: 19-25.
4. Schulz KF. Subventing randomization in controlled trials. *JAMA* 1995; 274: 1456-8.
5. Feinstein AR, Sosin DM, Wells CK. The Will Rogers phenomenon. Stage migration and new diagnostic techniques as a source of misleading statistics for survival in cancer. *N Engl J Med* 1985; 312: 1604-8.
6. 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.
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. Lee WJ, Lee WC, Hwang SJ, Shun CT, Hwang RL, Lee PH et al. Survival after resection of gastric cancer and prognostic relevance of systematic lymph node dissection. Twenty years experience in Taiwan. *World J Surg* 1995; 19: 707-13.
9. Dent DM, Madden MV, Price SK. Randomized comparison of R1 and R2 gastrectomy for gastric carcinoma. *Br J Surg* 1988; 75: 110-2.

11. Bonenkamp JJ, Songun I, Hermans J, Sasako M, Welvaart K, Plukker JTM et al. Randomized comparison of morbidity after D1 and D2 dissection for gastric cancer in 996 Dutch patients. *Lancet* 1995; 345: 745-8.
12. Cuschieri A, Fayers P, Fielding J, Craven J, Brancewicz J, Joypaul V et al, for the Surgical Cooperative Group. Postoperative morbidity and mortality after D1 and D2 resections for gastric cancer: preliminary results of the MRC randomized controlled surgical trial. *Lancet* 1996; 347: 995-9.
14. Herskovic A, Martz K, Al-Sarraf M, Leichman L, Brindle J, Vaitkevicius V et al. Combined chemotherapy and radiotherapy compared with radiotherapy alone in patients with cancer of the esophagus. *N Engl J Med* 1992; 326: 1593-8.
15. Yeo CJ, Cameron JL, Sohn TA. Six hundred fifty consecutive pancreaticoduodenectomies in the 1990's. Pathology, complications, and outcomes. *Ann Surg* 1997; 226: 248-60.
17. Fernandez-del Castillo C, Rattner DW, Warshaw AL. Standards for pancreatic resections in the 1990's. *Arch Surg* 1995; 130: 295-300.
18. Trede M, Rumstadt B, Schwab M, Schwall G, Schmid M. Pancreaticoduodenectomy for cancer: technique, complications, and results. In: Hanyu F, Takasaki K, eds. *Pancreaticoduodenectomy*. Tokyo: Springer, 1997: 199-207.
19. Bramhall SR, Allum WH, Jones AG, Allwood A, Cummins C, Neoptolemos JPN. Treatment and survival in 13 560 patients with pancreatic cancer, and incidence of the disease, in the West Midlands: an epidemiological study. *Br J Surg* 1995; 82: 111-5.
21. Iacono C, Bortolasi L, Facci E, Falezza G, Prati G, Mangiante G et al. Does extended pancreaticoduodenectomy increase operative morbidity and mortality vs standard pancreaticoduodenectomy? *Journal of Gastrointestinal Surgery* 1997; 1: 446-53.
26. Miller JD, Jain MK, de Gara CJ, Morgan D, Urschel JD. Effect of surgical experience on results of esophagectomy for esophageal carcinoma. *J Surg Oncol* 1997; 65: 20-1.
27. Patti MG, Corvera CU, Glasgow RE, Way LW. A hospital's annual rate of esophagectomy influences the operative mortality rate. *Journal of Gastrointestinal Surgery* 1998; 2: 186-92.
28. Horton R. Surgical research or comic opera: questions, but few answers. *Lancet* 1996; 347: 984-5

En fullständig referenslista kan erhållas från docent Lars Lundell, Divisionen för allmän kirurgi, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, 413 45 Göteborg.