

Prognosen efter kurativ resektion af øvre gastrointestinal cancer

Læge Claus Wilki Frstrup, overlæge Torsten Pless, overlæge Henning Overgaard Nielsen, overlæge Claus Hovendal & overlæge Michael Bau Mortensen

Odense Universitetshospital, Kirurgisk Afdeling A

Resume

Introduktion: Kræft i øsofagus, ventriklen og pancreas diagnosticeres ofte sent og har generelt en dårlig prognose. En tidligere opgørelse har antydnet, at overlevelsen i Danmark var ringere end i de øvrige skandinaviske lande. Formålet med studiet var at undersøge langtidsoverlevelsen efter kurativ resektion.

Materiale og metoder: Alle patienter, der blev henvist til behandling i perioden januar 2002 til februar 2004, fik prospektivt registreret udrednings- og behandlingsresultater. Langtidsoverlevelsen blev efterfølgende undersøgt ved træk fra Det Centrale Personregister i januar 2007.

Resultater: I alt 398 patienter blev inkluderet, af disse blev 164 fundet muligt resektable. I alt 118 (30%) gennemgik en kurativ resektion. Den mediane overlevelse for patienter med henholdsvis øsofagus-, ventrikel- og pancreascancer efter kurativ resektion var: 22,7 måneder (18,7-39,4), > 36 måneder og 31,4 måneder (19,2-). Den observerede treårs overlevelse efter kurativ resektion var henholdsvis 40% (26-53), 56% (38-71) og 47% (31-62), den estimerede femårs overlevelse var 35% (22-48), 56% (39-72), 43% (27-59).

Konklusion: Langtidsoverlevelsen efter kurativ resektion ligger på højde med internationale resultater. Dog er kun hver tredje patient kandidat til et kurativt kirurgisk indgreb. Det er derfor vigtigt med et tæt tværfagligt samarbejde for at bedre den overordnede overlevelse for denne patientgruppe.

Kræft i øsofagus, ventrikel og pancreas diagnosticeres ofte sent og kun få er derfor kandidater til kurativ kirurgisk resektion. Prognosen for disse cancerformer har derfor altid været betragtet meget pessimistisk, og i nogle tilfælde har Danmark opnået dårligere resultater ved sammenligning med resten af Skandinavien [1]. Kirurgisk resektion er fortsat det primære og kurative indgreb for disse patienter. Resultaterne fra ældre studier af overlevelse efter kirurgisk resektion har angivet en meget lav langtidsoverlevelse. Desuden har de kirurgiske indgreb været forbundet med en ikke ubetydelig morbiditet og perioperativ mortalitet. Dette er tidligere belyst i flere store danske opgørelser af data fra Landspatientregistret [2-5]. Med større fokus på det perioperative forløb er risikoen for betydelige komplikationer og død dog mindsket [6]. Der er desuden de senere år kommet bedre muligheder for mere nøjagtig præoperativ resektabilitetsvurdering af patienterne, f.eks. i

form af endoskopisk ultralyd (EUS) og laparoskopisk ultralyd (LUS), hvilket har givet bedre mulighed for en mere optimal udvælgelse af patienter til kirurgisk resektion.

Formålet med dette prospektive studium var at undersøge overlevelsen efter kurativ resektion af cancer esophagi, cancer ventriculi og cancer pancreatis og sammenligne med nationale og internationale resultater.

Materiale og metode

Alle patienter, der blev henvist til udredning og behandling for kræft i øsofagus, ventrikel og pancreas i perioden januar 2002 til februar 2004 på Kirurgisk Afdeling A, Odense Universitetshospital, blev konsekutivt inkluderet i undersøgelsen. Alle patienter, som modtog forbehandling (stråle- og/eller kemoterapi), blev ekskluderet fra undersøgelsen.

Alle fulgte afdelingens standardudredning, som primært er en kombination EUS og LUS [7]. Alle fjernmetastaser blev verificeret med enten biopsi eller finnålsaspiration.

Patienter med indvækst i følgende strukturer blev betragtet som nonresektable: øsofagus: lunger, v. et a. pulmonalis, v. cava superior, cor, trachea og bronchus. Ventrikelcancer: lever, pancreas, ligamentum hepatoduodenale, aorta, truncus coeliacus, arteria lienalis, a. hepatica communis, v. et a. mesenterica sup., v. cava inf. og abdominalvæggen. Pancreascancer: Aorta, v. cava inf., v. et a. mesenterica sup. og inf., v. porta, truncus coelicus, a. hepatica, galdeblære, ductus hepaticus og lever.

Patienter uden tegn på nonresektabilitet blev tilbudt resektion. Et eksempel på en resektion kan ses i **Figur 1**. Resultaterne af de præoperative undersøgelser, fund ved operation og det endelige patologiske resultat blev prospektivt registreret.

Tumor node metastasis (TNM)-stadiet blev opgjort i henhold til 6. version af klassifikationen fra *International Union Against Cancer* (UICC). Resultatet af resektionerne blev inddelt i tre grupper. R0-resektion: makro- og mikroradikal resektion; R1-resektion: makro- men ikke mikroradikal resektion; R2-resektion: ikkemakroradikal resektion. Oplysninger om død blev trukket fra Det Centrale Personregister i januar 2007. Overlevelsen blev opgjort som medianoverlevelse, samt observeret etårs og treårs overlevelse samt estimeret femårs overlevelse.

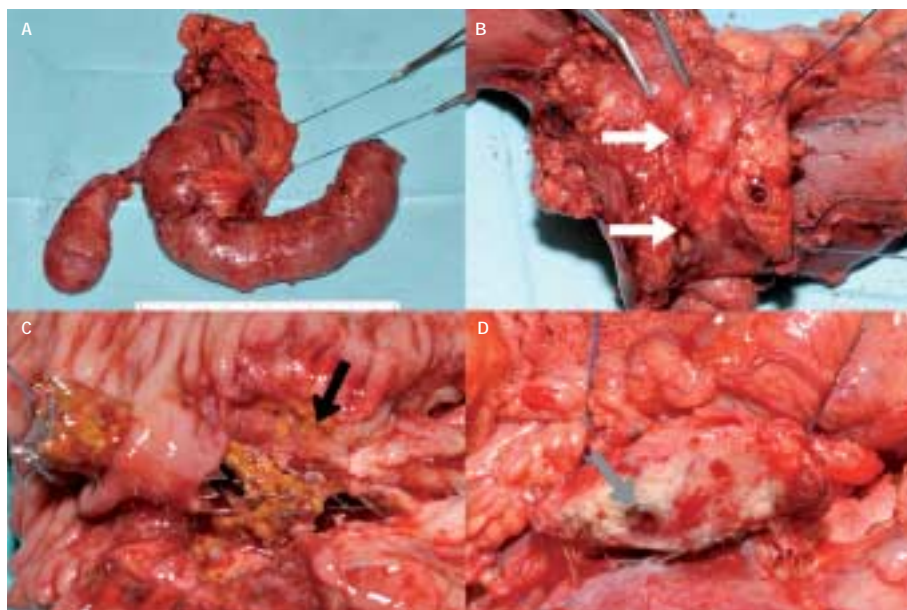
Resultater

I alt 398 patienter blev inkluderet i undersøgelsen. Fordelingen af patienterne fremgår af **Tabel 1**.

To patienter med ventrikelcancer og 20 patienter med pan-

VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINALARTIKEL

Figur 1. Eksempel på resektion af caput pancreatis. **A.** Resektat ved Whipples procedure (caput pancreatis, choledochus, galdeblære, distale ventrikel og duodenum). **B.** Karsporet efter vena porta mod pancreas er markeret med hvide pile. **C.** Delvist opklippet choledochus med metalstent. Tumoren er markeret med sort pil. **D.** Den resterende pancreas, hvor ductus pancreaticus er markeret med grå pil.



creascancer indgik i eksperimentel behandling i form af *down-staging* til avanceret lokoregional tumor. Disse 22 (6%) patienter blev ekskluderet fra overlevelsesopgørelsen.

I alt 175 (44%) patienter havde enten nonresektabel eller dissemineret sygdom. Syvogtredive patienter (9%) blev ikke tilbudt resektion på grund af betydelig komorbiditet og/eller dårlig almentilstand (seks patienter i stadium I og 31 i stadium II). Disse patienter blev i stedet konfereret i det multidisciplinære team mhp. eventuel onkologisk behandling.

I alt 164 (41%) patienter blev fundet muligt resektable og muligt kurable ved både EUS og LUS. Af disse fik 118 (72%) en R0-resektion, 23 (14%) en R1-resektion, ni (5%) en R2-resektion og 14 (8%) alene en eksplorativ laparotomi.

Tabel 2 og **Figur 2** viser overlevelsen for de enkelte cancerformer afhængig af operationsresultatet.

Af de resecerede patienter med øsofaguscancer var to (4%) i stadium I, 30 (53%) i stadium II, 22 (39%) i stadium III og to (4%) i stadium IV. Af de resecerede patienter med ventrikel-/cardiacancer var 11 (22%) i stadium I, 11 (22%) i stadium II, 22 (43%) i stadium III og syv (13%) i stadium IV. Tilsvarende for patienter med pancreascancer var otte (19%) i stadium I, 32

(74%) i stadium II, en (2%) i stadium III og to (5%) i stadium IV. Hos de kurativt resecerede havde 29 (60%) patienter med øsofaguscancer spredning til lymfeknuderne (N1). For patienter med ventrikelcancer havde 13 (41%) spredning til mindre end syv lymfeknuder (N1) og otte (25%) til mellem syv og 15 lymfeknuder (N2). Tilsvarende havde 17 (45%) patienter med pancreascancer spredning til nærliggende lymfeknuder (N1).

Ved opgørelse i januar 2007 var 65 patienter fortsat i live. Den mediane observationstid for patienter, der var i live, var 48 måneder (spændvidde 36-60 måneder).

Diskussion

Øvre gastrointestinale tumorer giver som regel sent symptomer, og de diagnosticeres derfor ofte sent. I dette materiale havde 26% metastaser ved de præoperative undersøgelser. Desuden havde 40% avanceret sygdom (stadium III) ved debut. En yderligere hindring for kurativt resektion hos en mindre gruppe patienter var kraftigt forringet almentilstand. Således kunne kun 30% kurativt reseceres. I dette materiale var prognosen for patienter med ikke-resektable tumorer dårlig med en median overlevelse på mellem fem og otte måneder.

Tabel 1. Fordeling af inkludererede patienter. *Tumor Node Metastasis* (TNM)-stadium i henhold til 6. version af klassifikationen fra *International Union Against Cancer*.

	Øsofagus	Ventrikel/cardia	Pancreas
Mænd/kvinder, n	108/24	60/36	92/78
I alt, n	132	96	170
Medianalder, år ± SD (spændvidde)	64,5 ± 11 (36-89)	64,5 ± 12 (34-87)	62,7 ± 11 (21-84)
TNM-stadium I, n (%)	4 (3)	13 (14)	11 (7)
TNM-stadium II, n (%)	44 (33)	14 (15)	48 (28)
TNM-stadium III, n (%)	59 (45)	30 (31)	70 (41)
TNM-stadium IV, n (%)	25 (19)	39 (40)	41 (24)

VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINALARTIKEL

Som det ses af **Tabel 3** ligger resultaterne for overlevelse efter R0-resektion på højde med nationale og internationale resultater.

Internationalt gives ofte neoadjuverende behandling til patienter med øsofagusancer før resektion. I et amerikansk materiale fik 53% neoadjuverende behandling med enten kemoterapi eller kombineret kemoterapi og strålebehandling [8]. Ved en multivariat analyse var neoadjuverende behandling og brug af EUS i udredningen de to mest betydende faktorer for overlevelsen [8]. I en nylig metaanalyse blev der ligeledes påvist effekt på overlevelsen ved brug af neoadjuverende behandling til patienter med øsofagusancer [9]. I indværende studie blev der i lighed med det russiske studie ikke givet forbehandling til patienter med øsofagusancer, men overlevelsen var for begge studier på niveau med de internationale resultater.

For patienter med ventrikelcancer er der ikke international

enighed om, hvilke strukturer der betragtes som nonresektable, hvorfor sammenligninger af resultater oftest er svære. I dette materiale var den mediane overlevelse minimum 36 måneder (ikke nået endnu), hvilket svarer til de internationale resultater.

Den fundne mediane, tre- og femårs overlevelse for pancreascancer ligger højt i sammenligning med de største udenlandske centre. Grundet materialets begrænsede størrelse er der dog store konfidensintervaller. I den seneste store amerikanske opgørelse af 1.423 pancreasresektioner var 90% af patienterne i stadium II mod 74% i dette studie, ligesom der blev foretaget resektion af vena porta og a. mesenterica superior i udvalgte patienter [10]. Begge disse faktorer vil virke mod en mindre overlevelse [11]. I en stor tysk undersøgelse af prognostiske faktorer ved resektion af pancreascancer fandt man, at R0-resektion var den enkeltstående mest betydende faktor [12]. Igen var der en høj forekomst af de sene stadier, 68% af

Tabel 2. Overlevelse efter resektionstype.

	n	Medianoverlevelse mdr. (95%-KI) ^a	Etårs- overlevelse % (95%-KI) ^a	Treårs- overlevelse % (95%-KI) ^a	I live, n
<i>Øsofagus</i>					
R0-resektion	48	22,7 (8,7-39,4)	73 (58-83)	40 (26-53)	17
R1-resektion	6	20,5	83	50	3
R2-resektion	2	6,7	50	0	0
Ingen resektion	76	8,2 (5,0-9,6)	28 (18-38)	11 (5-19)	7
<i>Ventrikel/cardia</i>					
R0-resektion	32	>36	69 (50-82)	56 (38-71)	18
R1-resektion	14	10,3 (6,0-16,4)	43 (18-66)	7 (0-28)	1
R2-resektion	5	3,8	20	0	0
Ingen resektion	43	4,7 (2,0-9,3)	30 (17-44)	9 (3-20)	2
<i>Pancreas</i>					
R0-resektion	38	31,4 (19,2-)	76 (59-87)	47 (31-62)	17
R1-resektion	3	10,4	33	0	0
R2-resektion	2	11,1	50	0	0
Ingen resektion	107	4,3 (3,0-5,3)	15 (9-22)	0	0

R0-resektion: Mikro- og makroskopisk radikal operation. R1-resektion: Makroskopisk men ikke mikroskopisk radikal operation. R2-resektion: Makroskopisk ikke-radikal operation. a) 95%-konfidensintervaller for grupper med mere end ti patienter.

Tabel 3. Nyligt publicerede nationale og internationale resultater for overlevelse efter kirurgisk resektion.

	n	Median- overlevelse, mdr.	Treårs- overlevelse, %	Femårs- overlevelse, %
<i>Øsofagus</i>				
Jensen et al, Danmark 2005 [15]	156	24	36	31
Hofstetter et al, USA 2002 [8]	814	27	40	30
Stildi et al, Rusland 2003 [16]	147	36,1	50	29
Frstrup et al, Danmark 2007 ^a	48	22,7	40	35
<i>Ventrikel/cardia</i>				
Cushieri et al, England 1999 [17]	400	33	46	34
Hillingsøe et al, Danmark 2001 [18]	51	24,5	-	35
Martin et al, USA 2002 [19]	865	63	62	50
Frstrup et al, Danmark 2007 ^a	32	-	56	56
<i>Pancreas</i>				
Kuhlmann et al, Holland 2004 [20]	160	17	18	8
Wagner et al, Tyskland 2004 [12]	160	20,1	30	24
Winter et al, USA 2006 [10]	1.175	18	28	18
Frstrup et al, Danmark 2007 ^a	38	31,4	47	43

a) Denne undersøgelse.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINALARTIKEL

patienterne havde stadium II-sygdom. En anden mulig forklaring på den observerede højere overlevelse er forskel i den præoperative vurdering. Det tyske studium benyttede alene computertomografi i den præoperative vurdering. Brugen af EUS og LUS er effektiv til at identificere selv små levermetaser

på kun 3-4 mm og kan således frasortere patienter, der ellers fejlagtigt ville være betragtede som R0-resektioner.

Betydning af centerstørrelse har været diskuteret i Danmark, hvor der ikke har kunnet påvises en entydig forbedring af resultaterne [2-4, 13]. En umiddelbar fordel ved centralisering er dog det multidisciplinære samarbejde. Da hovedparten af patienterne diagnosticeres i et sent stadium, og kun få umiddelbart er kandidater til kirurgisk resektion, vil adjuverende og neoadjuverende terapi formentlig få en stadig større betydning [9, 14].

Konklusion

Både i dette og tidligere danske materialer synes overlevelsen efter radikal resektion af øsofagus, ventrikel og pancreascancer at være på et højt internationalt niveau. Dette niveau kan formentlig yderligere forbedres ved (neo)adjuverende terapi til disse cancerformer. Desværre er det fortsat kun omkring en tredjedel af patienterne, der er kandidater til kurative resektioner. Det er derfor vigtigt at etablere et tæt samarbejde mellem de kirurgiske og onkologiske afdelinger for at få implementeret og afprøvet neoadjuverende protokoller – også for patienter med mere avanceret sygdom.

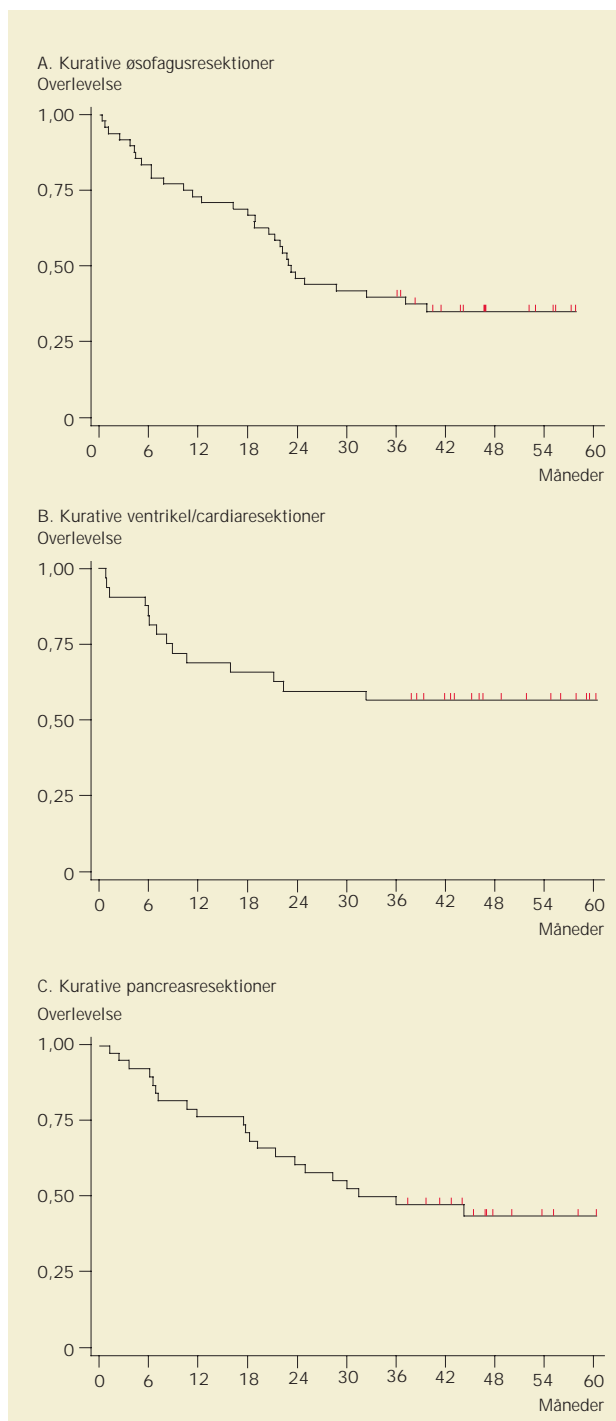
Korrespondance: *Claus Wilki Frstrup*, Skovalléen 31, DK-5250 Odense SV.
E-mail: cfrstrup@dadlnet.dk

Antaget: 21. februar 2008

Interessekonflikter: Ingen

Litteratur

- Engeland A, Haldorsen T, Dickman PW et al. Relative survival of cancer patients – a comparison between Denmark and the other Nordic countries. *Acta Oncol* 1998;37:49-59.
- Jensen LS, Parvaiz I, Utzon J et al. Esophagusresektioner i Danmark 1997-2000. *Ugeskr Læger* 2002;164:4423-7.
- Trillingsgaard J, Moesgaard FA, Burcharth F et al. Pancreatoduodenektomi i Danmark 1996-2001. *Ugeskr Læger* 2004;166:3595-7.
- Lauritsen M, Bendixen A, Jensen LS et al. Ventrikelresektion for cancer i Danmark 1999-2004. *Ugeskr Læger* 2005;167:3048-51.
- Jensen LS, Bendixen A, Kehlet H. Organisation and early outcomes of major upper gastrointestinal cancer surgery in Denmark 1996-2004. *Scand J Surg* 2007;96:41-5.
- McCulloch P, Ward J, Tekkis PP. Mortality and morbidity in gastro-oesophageal cancer surgery: initial results of ASCOT multicentre prospective cohort study. *BMJ* 2003;327:1192-7.
- Mortensen MB, Frstrup CW, Ainsworth AP et al. Combined preoperative endoscopic and laparoscopic ultrasonography for prediction of R0 resection in upper gastrointestinal tract cancer. *Br J Surg* 2006;93:720-5.
- Hofstetter W, Swisher SG, Correa AM et al. Treatment outcomes of resected esophageal cancer. *Ann Surg* 2002;236:376-84.
- Gebski V, Burmeister B, Smithers BM et al. Survival benefits from neoadjuvant chemoradiotherapy or chemotherapy in oesophageal carcinoma: a meta-analysis *Lancet Oncol* 2007;8:226-34.
- Winter JM, Cameron JL, Campbell KA et al. 1423 pancreaticoduodenectomies for pancreatic cancer: A single-institution experience. *J Gastrointest Surg* 2006;10:1199-210.
- Siriwardana HP, Siriwardana AK. Systematic review of outcome of synchronous portal-superior mesenteric vein resection during pancreatotomy for cancer. *Br J Surg* 2006;93:662-73.
- Wagner M, Redaelli C, Lietz M et al. Curative resection is the single most important factor determining outcome in patients with pancreatic adenocarcinoma. *Br J Surg* 2004;91:586-94.
- Kiil J, Henneberg EW. Større kirurgiske indgreb i øvre abdomen ved et mellemstort sygehus – Går det an? *Ugeskr Læger* 2006;168:1529-33.
- Stocken DD, Buchler MW, Dervenis C et al. Meta-analysis of randomised adjuvant therapy trials for pancreatic cancer. *Br J Cancer* 2005;92:1372-81.
- Jensen LS, Pilegaard HK, Puho E et al. Outcome after transthoracic resection



Figur 2. Kumuleret overlevelse efter R0-resektioner. Markeringer på kurverne viser censurerede patienter. I gruppe A er 17 patienter fortsat i live. I gruppe B er 18 patienter fortsat i live. I gruppe C er 17 fortsat i live.

- of carcinoma of the oesophagus and oesophago-gastric junction. *Scand J Surg* 2005;94:191-6.
16. Stiliadi I, Davydov M, Bokhyan V et al. Subtotal esophagectomy with extended 2-field lymph node dissection for thoracic esophageal cancer. *Eur J Cardio-thorac Surg* 2003;23:415-20.
 17. Cuschieri A, Weeden S, Fielding J 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;79:1522-30.
 18. Hillingsø JG, Hviid K, Mynster T et al. Kirurgisk behandling af cancer ventriculi på et universitetshospital. *Ugeskr Læger* 2001;163:1260-4.
 19. Martin RC, Jaques DP, Brennan MF et al. Extended local resection for advanced gastric cancer: increased survival versus increased morbidity. *Ann Surg* 2002;236:159-65.
 20. Kuhlmann KF, de Castro SM, Wesseling JG et al. Surgical treatment of pancreatic adenocarcinoma: actual survival and prognostic factors in 343 patients. *Eur J Cancer* 2004;40:549-58.

Danske anbefalinger for behandling af ankyloserende spondylitis og spondylarthritis udarbejdet i et internationalt projektsamarbejde

Læge Susanne Juhl Pedersen, overlæge Ole Rintek Madsen, overlæge Jon Erlendsson, overlæge Berit Schiøttz-Christensen, overlæge Inge Juul Sørensen, ledende overlæge Lis Smedegaard Andersen & professor Mikkel Østergaard

Herlev Hospital, Medicinsk Reumatologisk Geriatrisk Afdeling Q107, Gentofte Hospital, Reumatologisk Afdeling, Regionshospitalet Horsens, Reumatologisk Afdeling, Århus Universitetshospital, Århus Sygehus, Reumatologisk Afdeling, Hvidovre Hospital, Reumatologisk Afdeling, og Kong Christian den X's Gigthospital, Gråsten

Resume

Introduktion: Det internationale projektsamarbejde »*the 3e initiative in rheumatology – Multi-national recommendations for the management of ankylosing spondylitis 2006-7*« havde til formål at udvikle kliniske anbefalinger for ankyloserende spondylitis (AS) og spondylarthritis (SpA).

Materiale og metoder: Videnskabelige komiteer fra ti lande udvalgte ni kliniske problemstillinger vedr. diagnostisk, monitorering og farmakologisk ikkebiologisk behandling, og den danske gruppe valgte to ekstra spørgsmål vedr. ikkefarmakologisk behandling. Tre internationale og en dansk litteratursøger udførte systematiske litteratursøgninger i Medline, CINAHL, PEDro og Cochrane Library-databaserne. Data blev ekstraheret fra manuskripterne og bearbejdet ved brug af velkendte epidemiologiske og statistiske metoder. Evidensen for de 11 spørgsmål blev fremlagt af den danske 3e-gruppe for de inviterede reumatologiske speciallæger, der i mindre grupper udarbejdede forslag til anbefalinger. Efter en afsluttende fælles diskussion blev der stemt om de forskellige forslag. Anbefalingerne blev klassificeret efter evidenskategori, og graden af enighed blev vurderet.

Resultater: Litteratursøgerne identificerede i alt 2.709 relevante manuskripter, hvoraf 477 blev inkluderet i analyserne. Ved det danske 3e-møde deltog 26 (14%) af de 186 inviterede reumatolo-

giske speciallæger. Deltagerne var fra 68% til 100% enige i de valgte anbefalinger.

Konklusion: Det var muligt at udarbejde danske kliniske anbefalinger for AS og SpA i regi af det internationale 3e-projektsamarbejde, hvor evidensbaseret medicin kombineredes med klinisk erfaring.

Spondylartropati (SpA) udgøres af en række kroniske inflammatoriske ledsygdomme, der forekommer hos 0,5-1,0% af befolkningen. Sygdomsgruppen omfatter ankyloserende spondylitis (morbus Bechterew, AS), visse former for psoriasisarthritis, reaktiv arthritis og arthritis associeret med inflammatorisk tarmsygdom.

Det internationale 3e-projekt (de 3 e'er står for *evidence, expertise* og *exchange*) har til formål at udvikle evidensbaserede (*evidence*) kliniske anbefalinger, der kan integreres i den kliniske hverdag i de deltagende lande og dermed bidrage til en øget viden om (*exchange*) og standardisering af diagnostik, monitorering og behandling af den reumatologiske patient og således medvirke til optimeret behandling og forbedret patientforløb. 3e-projektet involverer en stor gruppe internationale eksperter og klinisk praktiserende reumatologer (*expertise*), der med udgangspunkt i specifikke kliniske problemstillinger udarbejder anbefalingerne i fællesskab. Genstandsområdet for det første 3e-projekt var AS og SpA. Projektet blev initieret af professor i reumatologi *Maxime Dougados*, Paris, og støttet økonomisk af *Abbott International*.

Formålet med indeværende artikel er at formidle de danske anbefalinger vedr. AS og SpA, der blev udarbejdet i regi af det internationale 3e-projekt. Evidensen bag anbefalingerne gennemgås, og processen bag 3e-projektet diskuteres.

Materiale og metoder

Ti lande (Australien, Belgien, Grækenland, Italien, Norge,