

Beroende på hur patientens symtomkluster ser ut efter operation för cancer i matstrupen går det att bedöma risken för dödlighet. Därigenom går det även att identifiera en grupp patienter som behöver en intensivare uppföljning. Det visar en studie av forskargruppen för kirurgisk vårdvetenskap vid institutionen för molekylär medicin och kirurgi vid Karolinska institutet. Här presenteras studien av **Anna Wikman**, hälsopsykolog och postdoktoral forskare, som är den inom gruppen som genomfört den.

Sverige drabbas årligen cirka 450 personer av cancer i matstrupen, esofaguscancer. Denna sjukdom är den sjätte vanligaste cancerformen i världen med en femårsöverlevnad på mindre än 10 procent i Europa¹. Män drabbas i större utsträckning än kvinnor och medelålder vid diagnos är mellan 65 och 70 år.

De vanligaste tumörformerna i esofagus är skivepitelcancer och adenocarcinom. Incidensen av adenocarcinom i västvärlden har ökat kraftigt under det senaste årtiondet och förekomsten av adenocarcinom överskrider nu förekomsten av skivepitelcancer. De starkaste riskfaktorerna för adenocarcinom i esofagus är fetma, gastroesofageal reflux, Barretts esofagus och manligt kön. Rökning och överkonsumtion av alkohol är de starkaste riskfaktorerna för skivepitelcancer i esofagus.

SYMPTOMEN UPPTÄCKS SENT

Då esofagus är elastisk i sin natur uppstår de vanligaste symtomen, sväljningssvårigheter och viktnedgång, ofta först i ett sent skede, varför tumören diagnostiseras sent, med små möjligheter att bota patienten. Endast ungefär en fjärdedel av patienterna uppfyller kriterierna för kurativt syftande behandling.

I dagsläget består denna behandling av ett omfattande kirurgiskt ingrepp, esofagektomi (som regel efter neoadjuvant kemo- eller kemoradioterapi), där hela eller delar av esofagus tas bort och vanligen ersätts av att magsäcken konstrueras till en tub och fästs i den övre delen av resterande esofagus. För att kunna genomföra operationen sker ingrepp i både buk- och brösthåla och även ibland på halsen.

Dessvärre har även patienter som genomgår denna potentiellt botande operation en relativt dålig prognos, med en genomsnittlig femårsöverlevnad på ungefär 31 procent².

Efter esofagektomi upplever majoriteten av patienterna ett flertal symtom, som sväljningssvårigheter, ätsvårigheter, reflux, smärta och utmattning. Dessa symtom har en starkt negativ inverkan på patienternas livskvalitet och dagliga liv. Tidigare studier har också visat ett samband mellan enskilda symtom (exempelvis utmattning, smärta, andningssvårighe-

ter, sväljningssvårigheter, aptitförlust, reflux) och överlevnad efter esofagektomi³⁻⁷.

Forskning på andra cancerformer tyder på att symtomen har en tendens att bilda kluster och att sådana kluster kan kopplas till olika utfallsmått som livskvalitet och överlevnad⁸, alltså användas som en slags riskindikator. Förekomsten av symtomkluster hos patienter som genomgått esofagektomi och ett eventuellt samband med överlevnad har däremot inte undersökts tidigare.

Vi var därför i huvudsak intresserade av att undersöka följande två frågeställningar i denna studie:

1. Formar symtom som rapporteras av patienter 6 månader efter esofagektomi specifika symtomkluster?

2. Är eventuella symtomkluster associerade med överlevnad efter esofagektomi efter justering för andra kända prognostiska faktorer?

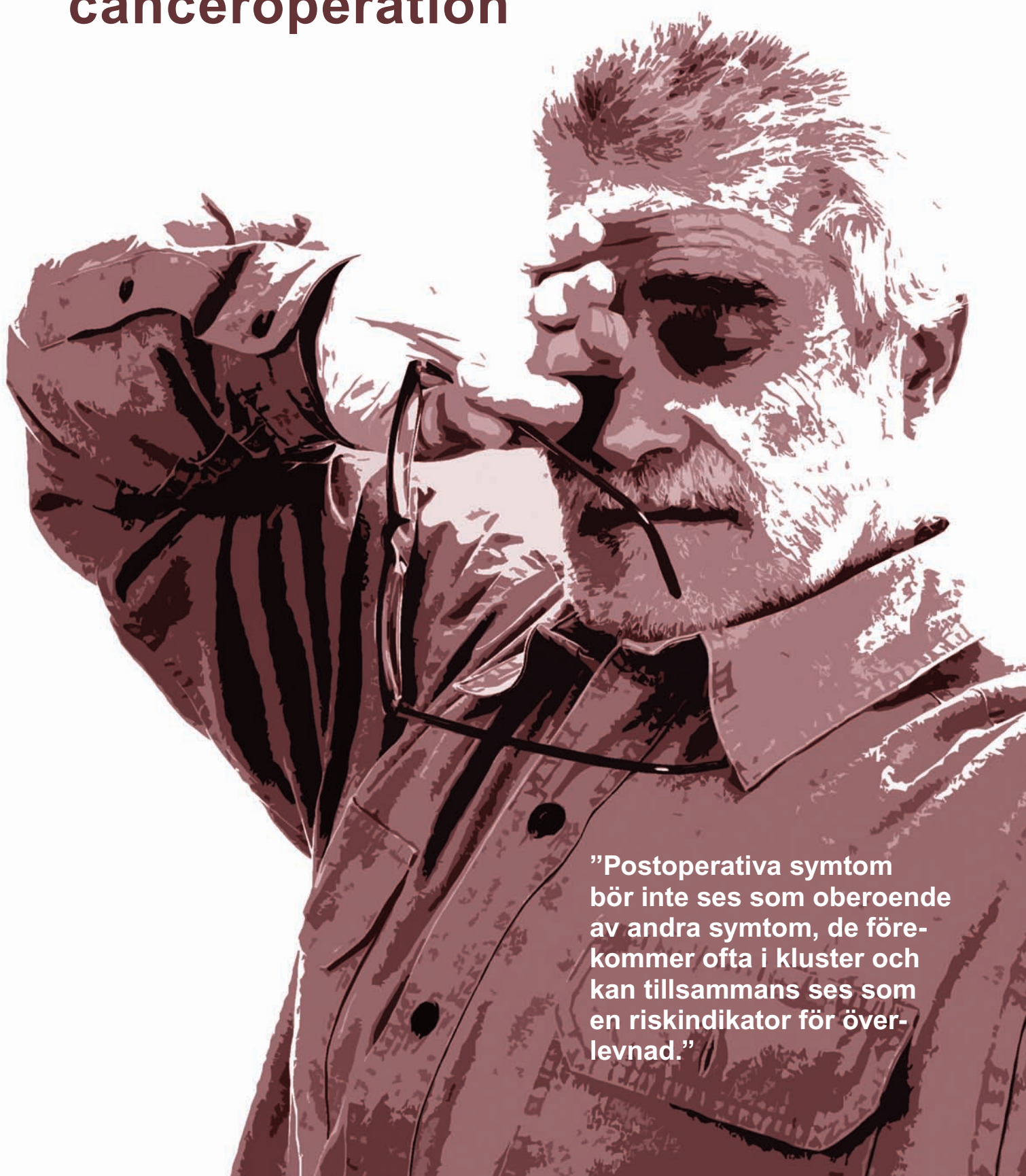
METOD

Vi analyserade data från vår omfattande nationella kohortstudie, SECC (Svenska Esofagus- och Cardia Cancer-studien). I denna kohort ingår 90 procent av alla patienter i Sverige som opererades för esofaguscancer från 2001 till och med 2005. Patienterna identifierades genom ett nationstäckande nätverk av behandlande läkare vid 174 sjukhusavdelningar. Uppgifter samlades in kontinuerligt via journaler och PAD-svar och inkluderade patient- (ålder, kön, BMI) och tumörkaraktäristika (tumörstadium, histologi, exakt lokalisation), information om operationen (operationstyp, operationstid), komplikationer och komorbiditeter.

Sex månader efter esofagektomin utvärderades symtom med hjälp av livskvalitetformuläret QLQ-C30 och den esofagus-specifika modulen QLQ-OES18 från EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer).

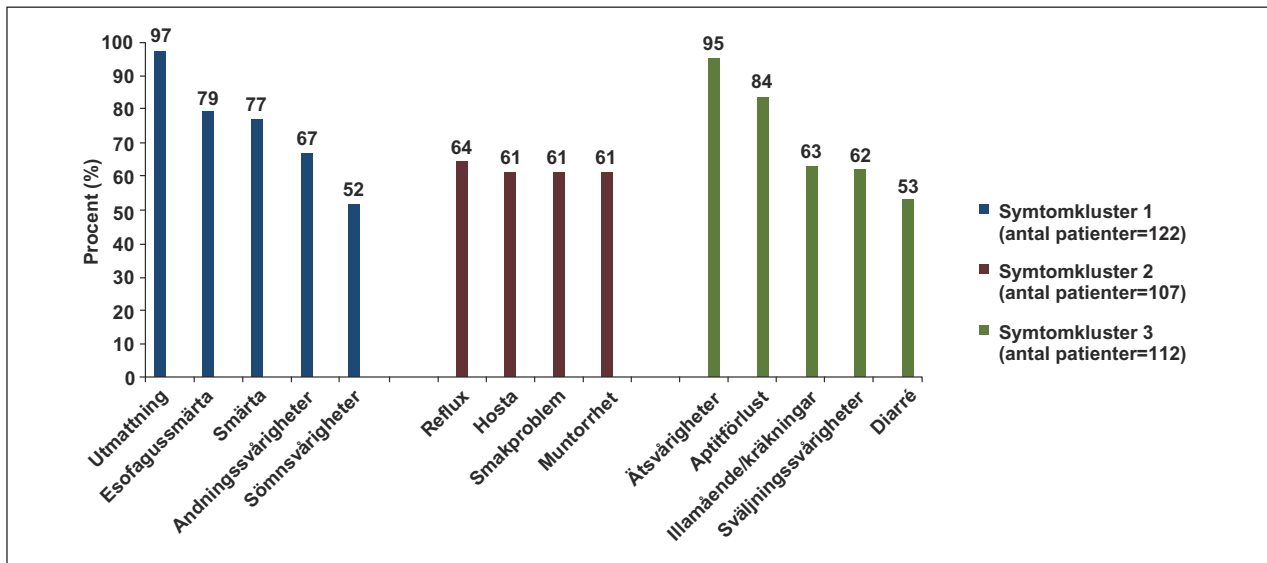
Patienter som svarade att de haft "en hel del" eller "mycket" problem med symtom under den senaste veckan bedömdes ha symtom medan patienter som svarade "inte alls" eller "lite"

Symptomkluster indikator på överlevnad efter **esofagus-canceroperation**



”Postoperativa symptom bör inte ses som oberoende av andra symptom, de förekommer ofta i kluster och kan tillsammans ses som en riskindikator för överlevnad.”

SYMPTOMKLUSTER HOS PATIENTER SOM OPERERATS FÖR ESOFAGUSCANCER



Figur 1. Diagrammet visar sammansättningen av de tre symptomkluster som identifierades från symptom rapporterade sex månader efter esofagektomi. Siffrorna visar proportionen i procent av rapporterade symptom inom varje kluster.

kategoriserades som symptomfria, detta enligt tidigare studier⁹. Information om femårsöverlevnad inhämtades från registret över totalbefolkningen (RTB).

STATISTISK ANALYS

Symptomklustren identifierades genom en principalkomponentsanalys (PCA) på 14 (av 18 möjliga) symptom som hade en prevalens på minst 15 procent i studiepopulationen (smärta, utmattning, illamående/kräkningar, andningssvårigheter, sömnsvårigheter, aptitförlust, diarré, sväljningssvårigheter, ättsvårigheter, reflux, esofagusmärlta, muntorrhet, smakproblem, hosta).

Patienter som rapporterade minst hälften av symtomen i de identifierade klustren tilldelades klustertillhörighet. Denna metod har tidigare använts i studier av symptomkluster för andra cancerformer⁸. Överlevnad analyserades med Kaplan-Meiermetod och överlevnadstiden efter esofagektomi hos patienter med förekomst av symptomkluster jämfördes med patienter som saknade symptomkluster i ett log-ranktest.

En Cox regressionsanalys genomfördes för att analysera skillnader i överlevnadstid mellan patienter med och utan symptomkluster samtidigt som vi justerade för inverkan av andra kända prognostiska riskfaktorer (ålder, kön, tumörstadium, histologi, operationstyp, komplikationer och komorbiditeter). Dessa resultat presenteras som hazard ratios (HR) med 95% konfidensintervaller (KI).

TRE SYMPTOMKLUSTER

Av de 616 patienter som inkluderades i kohorten avled 110 (18 procent) före sexmånadersuppföljningen. Av resterande patienter deltog 402 (79 procent) i symptomutvärderingen vid sex månader efter operationen.

Tre symptomkluster identifierades och de symptom som formade respektive kluster presenteras i figur 1. Symptomkluster

1 förekom hos 30 procent av patienterna, symptomkluster 2 hos 27 procent och symptomkluster 3 hos 28 procent. Medianöverlevnaden var 18 månader hos patienter med symptomkluster 1 och 21 månader hos patienter med symptomkluster 2 eller 3 (figur 2). Patienter som hörde till symptomkluster 2 eller 3 hade en statistiskt signifikant ökad risk för dödlighet jämfört med patienter som saknade dessa symptomkluster (HR 1,43; 95% KI 1,08–1,89 och HR 1,41; 95% KI 1,06–1,87). Denna ökade dödlighet var oberoende av andra kända prognostiska riskfaktorer.

SYMPTOMKLUSTER EN RISKINDIKATOR

Denna studie är den första som utvärderat förekomsten av symptomkluster hos patienter som opererats för esofagus cancer och dess påverkan på överlevnaden. Då prognosen för dessa patienter är dålig även efter potentiellt kurativ behandling är det av yttersta vikt att identifiera och öka förståelsen för riskfaktorer associerade med en ökad dödlighet.

Dessa resultat visar att postoperativa symptom inte bör ses som oberoende av andra symptom, utan att de ofta förekommer i kluster, och tillsammans kan ses som en riskindikator för överlevnad. Våra data inhämtades från en stor nationell, populationsbaserad studie av god validitet och högt deltagarantal och den analytiska metoden var baserad på tidigare forskning inom andra cancerformer, vilket styrker resultaten.

Det är dock viktigt att ta i beaktande att stabiliteten av dessa symptomkluster inte etablerats, och att den statistiska metod som använts för att identifiera klustren är känslig för exempelvis prevalensen av symptom i studiepopulationen och antal patienter som inkluderas i analysen.

Utöver detta analyserades enbart symptom jämfört med avsaknad av symptom utan att ta hänsyn till intensiteten av besvären. Intressant är dock att vi kunde visa att förekomsten av symptomkluster var associerat med en ungefär 40 procent ökad

risk för död inom fem år efter esofagektomi, även efter att en rad kända prognostiska riskfaktorer för dödlighet justerats för i den statistiska modellen.

HUVUDBUDSKAPET FRÅN DENNA STUDIE

Resultaten från den aktuella studien tyder på att läkare bör vara medvetna om att de postoperativa symtom som rapporteras av patienter med esofaguscancer sannolikt förekommer i specifika symtomkluster. Det kan vara viktigt att sjukvården är uppmärksam på patienter som rapporterar den kombination av symtom som format symtomklustren i denna studie.

Denna studie indikerar att det är viktigt att patienter ges stöd och hjälp baserat på deras individuella behov och specifika symtombild. Eftersom förekomsten av vissa symtomkluster är associerade med en ökad risk för dödlighet kan det vara möjligt att minska denna risk om man tar itu med dessa symtom tidigt. En intensivare uppföljning av patienter med vissa symtomkluster kan vara ett första steg.

STUDIEN

Wikman A, Johar A, Lagergren P. Presence of symptom clusters in surgically treated patients with esophageal cancer: Implications for survival. *Cancer* 2014; 120(2):286-293.

REFERENSER

1. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005;55:74-108.

2. Rouvelas I, Zeng W, Lindblad M, Viklund P, Ye W, Lagergren J. Survival after surgery for oesophageal cancer: a population-based study. *Lancet Oncol* 2005;6:864-70.

3. McKernan M, McMillan DC, Anderson JR, Angerson WJ, Stuart RC. The relationship between quality of life (EORTC QLQ-C30) and survival in patients with gastro-oesophageal cancer. *Br J Cancer* 2008;98:888-93.

4. Bergquist H, Johnsson A, Hammerlid E, Wenger U, Lundell L, Ruth M. Factors predicting survival in patients with advanced oesophageal cancer: a prospective multicentre evaluation. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;27:385-95.

5. Blazeby JM, Metcalfe C, Nicklin J, Barham CP, Donovan J, Alderson D. Association between quality of life scores and short-term outcome after surgery for cancer of the oesophagus or gastric cardia. *Br J Surg* 2005;92:1502-7.

6. Djärv T, Metcalfe C, Avery KN, Lagergren P, Blazeby JM. Prognostic value of changes in health-related quality of life scores during curative treatment for esophagogastric cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:1666-70.

7. Djärv T, Lagergren P. Six-month postoperative quality of life predicts long-term survival after oesophageal cancer surgery. *Eur J Cancer* 2011;47:530-5.

8. Aktas A, Walsh D, Rybicki L. Symptom clusters and prognosis in advanced cancer. *Support Care Cancer* 2012;20:2837-43.

9. Zucca AC, Boyes AW, Linden W, Girgis A. All's well that ends well? Quality of life and physical symptom clusters in long-term cancer survivors across cancer types. *J Pain Symptom Manage* 2012;43:720-31.

ANNA WIKMAN, HÄLSOPSYKOLOG OCH FORSKARE, KIRURGISK VÅRDVETENSKAP, INSTITUTIONEN FÖR MOLEKYLÄR MEDICIN OCH KIRURGI, KAROLINSKA INSTITUTET, ANNA.WIKMAN@KI.SE



FEMÅRSÖVERLEVAD SEX MÅNADER EFTER ESOFAGEKTOMI

