

Pankreascancerkirurgins belackare nummer ett

För nästan precis 30 år sedan utkom den mest citerade artikeln någonsin avseende pankreaskirurgi¹. Den heter "Cancer of the pancreas. 50 years of surgery" och hävdade att trots femtio års försök att bota pankreascancer med kirurgi så var det en i det närmaste meningslös verksamhet eftersom man trots stor resursåtgång på sin höjd botade 0,4 procent av 37 000 studerade patienter, sannolikt betydligt mindre. Under många år inleddes de flesta artiklar som skrevs av pankreaskirurger med en hänvisning till artikeln och försökte sedan leda i bevis att det skrivna var mer eller mindre fel. **Åke Andrén-Sandberg** berättar om pankreascancerkirurgins belackare nummer ett.



Författaren var den vid Yale utbildade, isländske internmedicinaren Birgir Gudjonsson, som med fermitet hävdade att de stora amerikanska och europeiska centra som publicerade positiva data avseende kirurgiska resultat av pankreascancer dubbel- eller trippelräknade sina fall, vilket gav en falskt positiv bild av verkligheten. Egentligen, ansåg han, var botande kirurgi närmast en kuriositet och berodde mer på att man råkade resekerera fall med liten spridningspotential än att kirurgin gjort framsteg. Budskapet upprepades med åren, och fler kritiska analyser redovisade summering av återupprepning av samma överlevare^{2,3}. Även om få verkligen träffat Birgir Gudjonsson användes han på samma sätt som troll användes för att skrämman barn, men då för att avskräcka unga kirurger från att ge sig in på pankreaskirurgins mödosamma bana. När nu Gudjonsson publicerat en uppföljande artikel – 80 års pankreascancerkirurgi⁴ – kan det vara av intresse att

Birgir Gudjonsson – outtröttlig vad gäller analys av pankreascancerkirurgins resultat.

fundera över i vilken grad han har haft rätt och om han fortsatt kan användas för att skrämman pankreascancerbehandlare (onkologernas försök att behandla pankreascancer ger han ännu mindre för än kirurgernas).

STORA KOSTNADER

I sin senaste artikel baserar Gudjonsson sig på 1 230 artiklar om pankreascancerkirurgi som han systematiskt samlat på sig under åren. Av dessa redovisar dock endast 621 femårsöverlevande, samtidigt som han påpekar att det finns flera fall dokumenterade av femårsöverlevare även utan kirurgi (eller annan kurativt syftande behandling). Den genomsnittliga kostnad han kan kalkylera från artiklarna (i 2015 års penningvärde) avseende pankreascanceroperationer är USD 164 100 – vilket dock kan jämföras med USD 79 800 per opererad patient – medförande att varje operation skulle motsvara en merkostnad på cirka 80 000 dollar. Om man då, vilket han hävdar, enbart botar ett fåtal patienter, blir den direkta kirurgikostnaden per botad patient gigantisk. Gudjonssons uträkning av de totala sjukvårdskostnaderna för patienter med pankreascancer, 66 år eller äldre i USA 2000–2007 (med 2,5 procents inflation), blir 4 miljarder dollar. Även översatt till svenska förhållanden bör man nog medge att pankreascancerbehandling kostar mycket (de idag oftast använda cytostatika ger dessutom en mycket hög kostnad per patient om man väljer det alternativet).

LÅNGTIDSÖVERLEVAD UTAN RESEKTION

Efter optimismen som följde på Allan Oldfather Whipples publikationer om lyckade pankreasresektioner 1935–41^{5,6} dröjde det till 1964⁷ och 1968⁸ innan tveksamheter om värdet av pankreasresektioner diskuterades i de större kirurgtidskrifterna. Både Gallitano⁸ och Crile⁹ redovisade var sin femårsöverlevare efter pankreascancer, men ingen av dem var opererad. Crile argumenterade på basen av de egna siffrorna – med en hög morbiditet och mortalitet – att bypassoperationer för gallvägar och förbi duodenalstenoser gav betydligt bättre sammantagen överlevnad än pancreatektomier, där han inte kunde redovisa någon enda patient som långtidsöverlevt (naturligtvis var det då inte frågan om någon randomisering).

Gudjonsson har i sina litteratursökningar alltid letat efter långtidöverlevare utan operationer och redovisar nu 41 publicerade fall, av vilka huvudparten i de 17 amerikanska fallen kommer från kliniker med hög akademisk prestige. Han hävdar därför att även om långtidsöverlevnad utan operation och utan cytostatika förblir ovanligt är det tillräckligt vanligt för att det skall vägas in när kirurgiska långtidsresultat redovisas.

LÅG PUBLICERINGSKVALITET

Gudjonssons huvudsakliga – bestående irriterande – kritik mot pankreascancerkirurgin baseras emellertid knappast på oviljan mot kirurger eller kirurgin utan på det sätt som resultaten presenteras. Exempel på det är att det verkliga antalet ("actual number of survivors") presenteras så sällan – endast i 11 procent av de studerade 621 artiklar som rapporter femårsöverlevare.

Ett annat återkommande problem är att procentandelen av överlevare är så beroende av vad som anges i nämnaren. Om enbart de patienter där operationen var radikal (R0) anges blir procentsiffran naturligtvis högre än om man anger den i förhållande till alla där resektion gjordes eller alla som explorerades kirurgiskt. I amerikansk litteratur redovisas oftast endast patienter med histologiskt verifierad cancer, vilket kan vara rimligt eftersom det utesluter gallgångscancer, papilla Vateri-cancer, duodenalcancer och endokrin pankreascancer, men utesluter dessutom oftast de med snabbt förlöpande cancersjukdom (det vill säga att man får ett positivt urval av mer långsamt växande pankreastumörer med biologiska egenskaper som medger längre överlevnad oavsett behandling).

Även denna typ av siffror kan emellertid vara förrädiskt höga om inte urvalskriterierna för kirurgi noga anges – om man bara utforskar unga, i övrigt friska, patienter med små tumörer kommer resultaten rimligen att bli bättre (även vid mindre bra kirurgisk teknik) än om man har vidare operationsindikationer. Man måste också betänka att de största amerikanska och europeiska pankreascancercentra baserar sina operationsresultat nästan enbart på patienter som remitterats från annat håll – det är mycket få som söker primärt vid cancersjukhusen. Det kan innebära att extra svåra fall tas med i de statistiska beräkningarna, men att det är troligare att vissa svårare fall avvisas redan innan det blir aktuellt med operation. Ur svensk synvinkel är det troligt att siffrorna för femårsöverlevnad är annorlunda om man tar med enbart patienter från det egna upptagsområdet än om man tar med de som remitterats från andra landsting och regioner.

VERKLIG ELLER BERÄKNAD ÖVERLEVAD

Enligt Gudjonsson är ett av de stora problemen att pankreascanceröverlevnaden ofta redovisas som beräknad (actuarial) enligt Kaplan-Meier istället för verklig (actual). Om en betydande andel patienter inte kunnat följas upp – vilket är vanligt i länder utan "svenska personnummer" eller liknande – är risken hög för att långtidsöverlevandefrekvensen övervärderas. Ett praktexempel på detta är en ofta citerad artikel från Johns Hopkins publicerad 1995 där 11 femårsöverlevande av 201 opererade med Kaplan-Meiers metod redovisades som en 22-procentig femårsöverlevnad¹⁰.

I de 1 230 artiklar Gudjonsson studerat fanns det bara uppgift om det ursprungliga antalet patienter, antal resektioner och verkliga antalet långtidsöverlevare i 11 procent av studierna – vilket krävs för att man på ett rimligt sätt ska kunna bedöma värdet av kirurgin. Det innebär att i 89 procent av artiklarna hade man gjort någon form av statistisk beräkning trots att grundmaterialet var undermåligt. Gudjonsson anger att i 531 av artiklarna saknades information om hur många patienter som utgör basen för studien och i 424 av dem har Kaplan-Meiers metod eller någon liknande använts. Antalet verkliga långtidsöverlevare är angivet i bara var tredje artikel. I den aktuella analysen kan dock anas att resultatredovisningen förbättrats med åren.

När Gudjonsson skriftligen tillfrågat artiklarnas författare om det verkliga siffrorna får han svar av vissa och kan

då kalkylera verklig och beräknad överlevnad i 424 artiklar (48 procent) och finner då att i genomsnitt är de kalkylerade överlevnadssiffrorna 2,75 gånger högre än de verkliga!

SIFFRORNAS BETYDELSE

Av 161 ”Tertiary referral centra”, det vill säga de största sjukhusen som redovisar sina resultat i vetenskapliga publikationer och vilka motsvaras av ett urval av universitetssjukhusen i Sverige, rapporterade 156 (97 procent) endast antal resektioner när man redovisar sina behandlingsresultat.

De procentsiffror som då framförs är naturligtvis matematiskt sanna, men de ger inte läsaren någon möjlighet att veta hur många patienter som laparotomerats utan att resektion gjorts, respektive hur stor andel av patienterna som över huvud taget erbjudits operation. Gudjonsson anger att siffrorna tyder på att cirka 10 procent av alla med pankreascancer i Europa och USA blir opererade – vilket kan jämföras med de 14 procent som visades från en svenska populationsstudie redan 1990–1991^{11,12}.

LÅNGTIDSÖVERLEVARE

I en summering av de 1 230 studier Gudjonsson samlat redovisas en total population av 3 188 543 patienter med pankreascancer, varav 284 298 blev receserade och 11 330 levde efter fem år. Det innebär en femårsöverlevnad på 4,0 procent av de receserade och 0,36 procent av hela populationen. Detta kan jämföras med artikeln från 1987¹ där han redovisade 22 319 patienter varav 2 398 hade receserats med 92 femårsöverlevande (12 av dem utan operation) som följd, det vill säga 0,41 procent. Det innebär att sett i ett bredare perspektiv är det inte mycket som talar för några avgörande framsteg för pankreascancerkirurgi under de senaste 30 åren.

SLUTORD

Birgir Gudjonsson fortsätter att analysera pankreascancerkirurgins resultat, och vi riskerar att få se också hans 60-åriga resultat. Naturligtvis är de 11 330 som redovisas som femårsöverlevande tacksamma för pankreascancerkirurgin – och naturligtvis har cancerkirurgin blivit säkrare för patienten med åren – men sett ur ett populationsperspektiv återstår det mesta att göra. Den som kan motsäga Gudjonsson är välkommen med kompletterande siffror, men får räkna med att vår isländske kollega inte kommer att bli vederbörande svaret skyldig.

REFERENSER

1. Gudjonsson B. Cancer of the pancreas. 50 years of surgery. *Cancer* 1987; 60: 2284-303.
2. Gudjonsson B. Carcinoma of the pancreas: critical analysis of costs, results of resections, and the need for standardized reporting. *J Am Coll Surg* 1995; 181: 483-503.
3. Gudjonsson B. Pancreatic cancer: survival, errors and evidence. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2009; 21: 1379-82.
4. Gudjonsson B. Pancreatic cancer: 80 years of surgery – percentage and repetitions. *HPB Surg* 2016; 2016 :6839687.
5. Whipple AO, Parsons WB, Mullins CR. Treatment of carcinoma of the ampulla of Vater. *Ann Surg* 1935; 102: 763-79.
6. Whipple AO. The rationale of radical surgery for cancer of the pancreas and ampullary region. *Ann Surg* 1941; 114: 612-5.
7. Glenn F, Thorbjarnarson B. Carcinoma of the pancreas. *Ann Surg* 1964; 159: 945-58.
8. Galitano A, Fransen H, Martin RG. Carcinoma of the pancreas: Results of treatment. *Cancer* 1968; 22: 939-44.
9. Crile G. The advantages of bypass operation over radical pancreatoduodenectomy in the treatment of pancreatic carcinoma. *Surg Gynecol Obstet* 1970; 130: 1049-53.
10. Yeo CJ, Cameron JL, Lillemoe KD et al. Pancreatoduodenectomy for cancer of the head of the pancreas: 201 patients. *Ann Surg* 1995; 221: 721-33.
11. Ahrén B, Tranberg KG, Andrén-Sandberg Å, Bengmark S. Subtotal pancreatectomy for cancer: closure of the pancreatic remnant with staplers. *HPB Surg* 1990; 2: 29-35.
12. Andrén-Sandberg Å; Ahrén B, Tranberg KG, Bengmark S. Surgical treatment of pancreatic cancer. The Swedish experience. *Int J Pancreatol* 1991; 9: 145-51.

ÅKE ANDRÉN-SANDBERG, PROFESSOR EMERITUS I KIRURGI,
AKE.ANDRENSANDBERG@GMAIL.COM

