

Mer precis tumördiagnostik ger effektivare behandling

Ny teknik möjliggör preoperativ stadiebestämning vid gastrointestinal cancer

Sedan årtionden har stadieindelning av tumörsjukdomar ingått i den basala utredningen av patienter inför en planerad operation. Ingen avstår idag från den minimiutredning som utgörs av lungröntgen, ultraljudsundersökning och/eller datortomografi (CT) av levern inför gastrointestinal tumörkirurgi. Syftet här är då att undvika en meningslös operation.

Begreppet »meningslös operation» har under senare år fått en ny dimension i takt med att mindre invasiva metoder har utvecklats för palliation, ibland även för kurativ behandling. Palliativa ingrepp kan utföras med laparoskopisk teknik, och numera kan även stentar endoskopiskt placeras inom alla delar av gastrointestinalkanalen inklusive gallvägarna [1-3].

Till detta skall adderas att vi befinner oss i början av en utveckling som bl a syftar till att värdera mer begränsade ingrepp vid tidig tumörsjukdom där laparoskopiska och endoskopiska metoder kräver en exakt och detaljerad stadieindelning, exempelvis inför mukosektomier vid tidig cancer [4]. I takt med att andra alternativa och/eller kompletterande behandlingsmetoder till öppen kirurgi utvecklas och utvärderas ökar också behovet av avancerad preoperativ stadieindelning.

Snabb utveckling av icke-invasiva metoder

Det pågår en snabb utveckling av icke-invasiva undersökningsmetoder

Författare

BENGT LIEDMAN

med dr, specialistläkare

E-post: bengt.liedman@sahlgrenska.se

LARS LUNDELL

docent, överläkare; båda vid divisionen för allmän kirurgi, Sahlgrenska Universitetssjukhuset/Sahlgrenska, Göteborg.

Sammanfattat

- Teknologiska landvinningar över hela det diagnostiska fältet (högupplösande ultraljud, spiral-CT, MR, PET) och tillkomsten av endoskopiskt och laparoskopiskt ultraljud tillåter numera en mycket noggrann stadieindelning av tumörsjukdom inför beslut om behandling. Dessa nya metoder kan ersätta den enklare diagnostik med exempelvis lungröntgen, ultraljud och konventionell datortomografi som har utförts tidigare.
- God palliation kan ofta uppnås med allt mindre invasiva procedurer, som endoskopisk placering av stentar eller laparoskopiska bypass-procedurer. Vid begränsad tidig tumörsjukdom kan också endoskopisk eller annan minimalinvasiv terapi vara tillfyllest.
- Trots de stora och snabba framstegen för icke-invasiv diagnostik har laparoskopiska (LUS) och endoskopiska (EUS) ultraljudsundersökningar fortfarande den högsta känsligheten; de tillåter dessutom direkt provtagning även av små förändringar för histopatologisk eller cytologisk diagnos. Dessa undersökningar utgör därmed stommen i en skonsam och kostnadseffektiv utredningsgång för patienter med gastrointestinal cancer.

där CT, magnetisk resonanstomografi (MR) och ultraljud tenderar att kunna ge allt bättre information. Olika typer av kontrastmedel både för MR och för CT utvecklas, och kontrastförstärkta ultraljudsundersökningar är snart en klinisk realitet även i rutinsjukvården [5-7].

Den snabba utvecklingen vad gäller såväl bildupplösning som bättre dator-teknologi har möjliggjort de första försöken med virtuell endoskopi och tredimensionell bildframställning [8, 9]. Den tredimensionella bilden för diagnostik har potentialen att kunna ge mer lättbegriplig information för betraktaren; förhoppningar finns även att tidigare dold kliniskt relevant information kan erhållas med denna bildframställningsteknik.

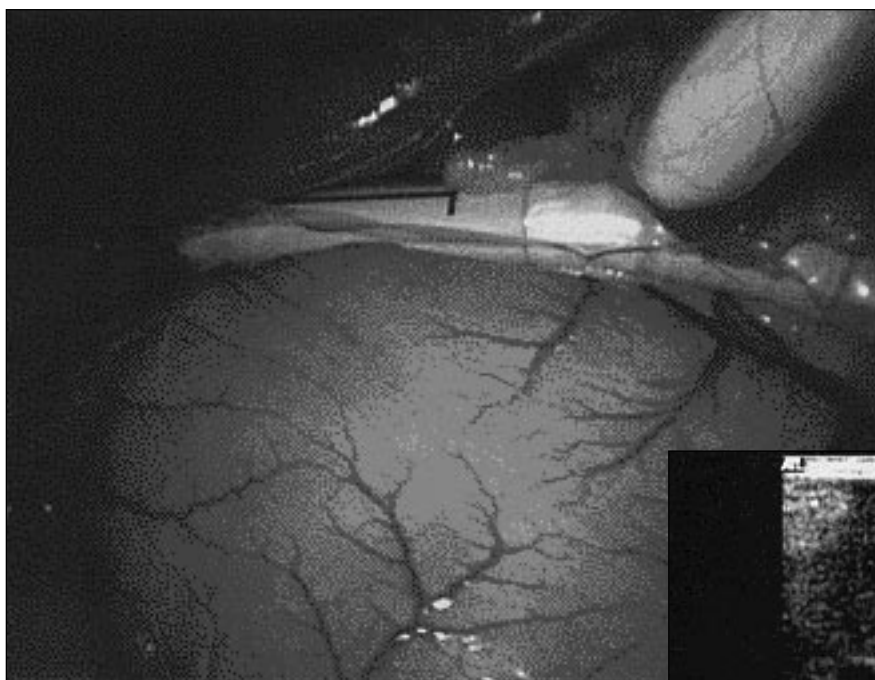
Trots dessa stora framsteg rörande icke-invasiva undersökningar nås ännu inte lika hög sensitivitet, eller »accuracy», som vid de mer invasiva laparosko-

piska och endoskopiska ultraljudsundersökningarna [10, 11]. Specificiteten, som kanske är det viktigaste i det kliniska beslutsfattandet, är dock inte bättre än för de icke-invasiva undersökningarna, men kan ökas med provtagning för histologisk eller cytologisk diagnostik. Närheten till målorganen, då ultraljuds-tonhuvudena via endoskop eller laparoskop förs in i kroppen, tillåter en mycket god upplösning och minimerar störningar från strukturer som skymmer det intressanta området.

Avancerad stadieindelning med hjälp av endoskopiskt och laparoskopiskt ultraljud är därför ett kraftfullt verktyg för preoperativ tumörklassificering enligt TNM-systemet.

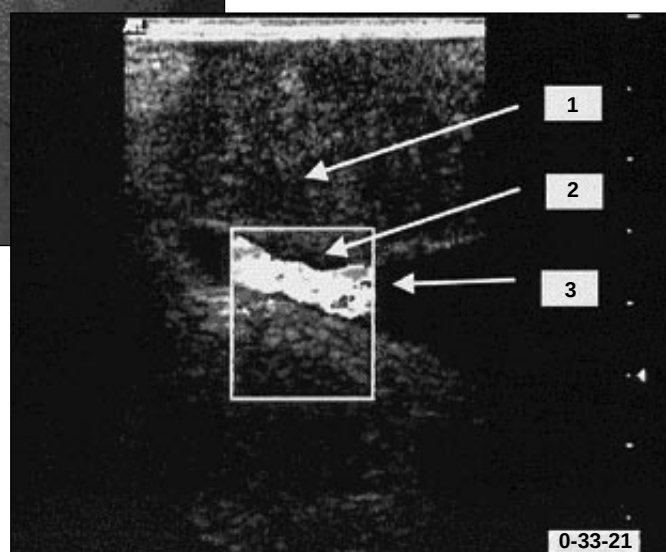
Fördelar med explorativ laparoskopi

Det enda sättet idag att upptäcka måttlig peritoneal karcinos är via direkt optisk visualisering. Många förordar



Figur 1. Den laparoskopiska ultraljudsproben på plats (bilden till vänster) under höger leverlob för att undersöka nedre delen av ligamentum hepato-duodenale och pankreas-huvudet.

Ultraljudsbilden visar tumör i caput pancreatis (1) komprimerande vena porta. Man ser också den ojämna avgränsningen mot vena porta (2) inom området där färgdopplersignalen (3) är placerad. Detta tyder starkt på kärlinvasion.



därför att varje tumörkirurgiskt ingrepp föregås av eller inleds med en explorativ laparoskopi [10, 12]. Att göra laparoskopin, eventuellt kombinerad med laparoskopiskt ultraljud (LUS), vid ett separat tillfälle före den planerade »större» operationen har förmodligen fördelar. Operationstiden kan lättare beräknas, och därmed kan utnyttjandet av operationssalarna optimeras. Om speciella svårigheter kan förutses är det också lättare att välja rätt operatör. Särskilt gäller detta om undersökningen paras med laparoskopiskt ultraljud, varvid tumörens relation till kärl och andra omgivande strukturer bättre kan bedömas (Figur 1).

En annan mycket viktig fördel är att tid erhålls till inhämtande av definitiv histopatologisk bedömning av oklara förändringar upptäckta vid laparoskopin (Figur 2).

Särskilt pankreas-, lever-, gallvägs-, esofagus/cardia- och ventrikeltumörer

har tilldragit sig speciellt intresse och befunnits lämpade för avancerad laparoskopisk stadiindelning, då resektion av dessa tumörer är stora ingrepp, och god palliation ofta kan uppnås på enklare sätt (Tabell I). LUS har möjliggjort att onödiga laparotomier har kunnat undvikas hos 20–40 procent av dessa patienter, med undantag för patienter med esofaguscancer hos vilka onödiga laparotomier reduceras med endast 5 procent [12, 13]. Ju mer distalt canceren är belägen, desto större blir dock utbytet med denna utredningsstrategi. Vid esofaguscancer är dock endoskopiskt ultraljud (EUS) mycket känsligt, med en sensitivitet på 80 procent och en specificitet på över 90 procent [13].

Kostnadseffektivitet

Kostnadseffektiviteten för EUS och LUS har beräknats i ett par studier [14, 15]. I en mycket intressant studie [15] från Danmark har man nyligen redovisat sjukhuskostnaden för att med olika strategier för stadiindelning finna en patient med icke-resekel tumör. Kombinationen LUS–EUS fann 96 procent av patienterna med icke-resekel övre gastrointestinal tumörsjukdom.

Denna kombination skulle alltså kunna utgöra en för patienterna skonsam och kostnadseffektiv utrednings-

Tabell I. Evaluering av olika metoder för stadiindelning vid tumörer i övre mag–tarmkanalen.

		»Accuracy» T-studie, procent	»Accuracy» N-studie, procent	Resekabilitet, procent	Antal patienter	Artikel
Pankreascancer	EUS	85	72	93		
	CT	30	55	62	81	Gress FG et al. Gastrointest Endosc 1990;50(6):786-91
	LUS	80	76	89	35	Durup Scheel-Hincke J et al. Surg Endosc 1999;13:967-71
	EUS	78	68		50	Cannon ME et al. Gastrointest Endosc 1999;50(1):27-33
	CT	24	59		37	
	MR	46	77		13	
	EUS			76		Howard TJ et al. Am J Surg 1997;174(3):237-41
	Spiral-CT			86	21	
Esofagus cancer	EUS	82	70		44	Rosch T et al. Gastrointest Endosc 1992;38(4):460-7
	EUS	36			35	de Manzoni G et al. Eur J Surg Oncol 1999;25(6):595-8
	EUS	86	88			Massari M et al. Minerva Chir 1999;54(4):205-12
	CT	47	39		85	Vickers J. Ann R Coll Surg Engl 1998;80(4):233-9
	EUS	92	86		50	Zoller WG. Langenbecks Arch Chir Suppl Kongressbd 1996;113:747-52
	EUS	84	77		>1 000	
Ventrikel cancer	EUS	80	70		<1 000	Zoller WG. Langenbecks Arch Chir Suppl Kongressbd 1996;113:747-52
	EUS	82	81			Natterman C, Dancygier H. Ultra-schall Med 1993;14(3):100-5
	CT	25	26		50	
	US	8,3	10			
	EUS	71	75		41	Rosch T et al. Gastrointest Endosc 1992;38(4):460-7
Lever cancer	LUS			87	47	Rahusen FD. Ann Surg 1999;230(1):31-7
	LUS			90	91	Lo CH. Ann Surg 1998;227(4):527-32
	LUS			91	23	Barbot DJ. J Surg Oncol 1997;64(1):63-7

strategi. Den beräknade totala sjukvårdskostnaden understeg den för den mer gängse utredningen med datortomografi och ultraljud, med vilken endast 25–30 procent av de icke-resekabla patienterna identifieras. Flertalet kostsamma explorativa laparotomier kunde alltså undvikas.

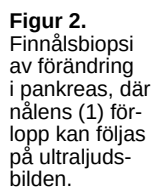
Till beräkningen borde man naturligtvis också addera den kostnad som

»onödiga» laparotomier är behäftade med i form av icke-direkta medicinska kostnader, till vilket också hör det mänskliga lidandet.

Framtida utveckling

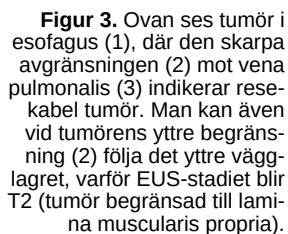
I takt med att differentierade och mindre invasiva behandlingsmetoder utvecklas kommer kravet på en mer precis stadiindelning att öka. Vi står där-

för endast i början av en utveckling mot alltmer sofistikerade undersökningsmetoder. I framtiden kommer sannolikt helt non-invasiva metoder att kunna förse oss med önskad information, men inom överskådlig framtid kommer EUS och LUS att ha de bästa förutsättningarna (Figur 3). Dessa undersökningar tillåter även preoperativ histopatologisk provtagning, vilket sannolikt kommer



Det vid bröstcancer mycket aktuella »sentinel node«-förfarandet har prövats vid gastrointestinal cancer. Hittills har dock dessa försök inte haft någon stor framgång, men de pekar på utvecklingsmöjligheter med riktade körtelbiopsier [16]. De skulle kunna tillåta preoperativ bestämning av betydelsefulla tumörmarkörer med potential att i framtiden styra mer ändamålsenliga terapier.

Positronemissionstomografi (PET), som också börjat utvecklas för bruk inom gastrointestinal tumördiagnostik, har redan rapporterats kunna skilja förändringar vid kronisk pankreatit från dem vid pankreascancer. Även här är utvecklingen enbart i ett begynnelseske-



Till höger: Patient med tumör i koledokus, där vena porta (1) tydligt kan avgränsas mot tumören (2) utan tecken till överväxt. En stent (3) är placerad i koledokus.



de, men non-invasiv malignitetsbedömning kommer sannolikt i framtiden att inkludera metabola bedömningar [19]. Miniprober med mycket hög upplösning kan föras in i gall- och pankreasgång för att där visualisera tidiga tumörer. Upplösning och penetration blir allt bättre, och tredimensionell bildframställning kommer att göra det lättare att beskriva tumörens relation till kärl och andra vitala strukturer [20].

Vem behöver avancerad preoperativ stadiindelning?

Den kirurg som svarar ja på någon av följande frågor har behov av att kunna göra avancerad stadiindelning såväl inför val av terapi som vid jämförande, klinisk forskning:

- Kommer mina operationsindikationer, val av terapi och/eller terapeut att ändras om jag har ytterligare information om tumörens karaktär och omfattning?
- Anser jag att preoperativ adjuvant eller neoadjuvant behandling bör ges eller modifieras beroende på tumörstadium?
- Kan avancerad stadiindelning bidra till att bilda bas för mina forsknings- och utvecklingsprogram vid behandling av tumörsjukdom?

Referenser

1. Schofl R, Brownstone E, Reichel W, Fortunat W, Doblhofer F, Samec HJ et al. Malignant bile-duct obstructions: experience with self-expanding metal endoprotheses (Wallstents) in Austria. *Endoscopy* 1994; 26(7):592-6.
2. Yates MR 3rd, Morgan DE, Baron TH. Palliation of malignant gastric and small intestinal strictures with self-expandable metal stents. *Endoscopy* 1998; 30(3): 266-72.
3. de Gregorio MA, Mainar A, Tejero E, Tobio R, Alfonso E, Pinto I et al. Acute colorectal obstruction: stent placement for palliative treatment – results of a multicenter study. *Radiology* 1998; 209(1): 117-20.
4. Kida M, Tanabe S, Watanabe M, Kokutou M, Kondou I, Yamada Y et al. Staging of gastric cancer with endoscopic ultrasonography and endoscopic mucosal resection. *Endoscopy* 1998; 30 Suppl1: A64-8.
5. Van Hoe L, De Jaegere T, Bosmans H, Stockx L, Vanbeckevoort D, Oyen R et al. Breath-hold contrast-enhanced three-dimensional MR angiography of the abdomen: time-solved imaging versus single-phase imaging. *Radiology* 2000; 214(1): 149-56.
6. Takeda T, Momose A, Hirano K, Haraoka S, Watanabe T, Itay Y. Human carcinoma: early experience with phase-contrast X-ray CT with synchrotron radiation – comparative specimen study with optical microscopy. *Radiology* 2000; 214(1): 298-301.
7. Bauer A, Blomley M, Leen E, Cosgrove D, Schlieff R. Liver-specific imaging with SHU 563A: diagnostic potential of a new class of ultrasound contrast media. *Eur Radiol* 1999; Suppl 3: S349-52.
8. Valev V, Wang G, Vannier MW. Techniques of CT colonography (virtual colonoscopy). *Crit Rev Biomed Eng* 1999; 27(1-2): 1-25.
9. Wildermuth S, Debatain JF. Virtual endoscopy in abdominal MR imaging. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 1999; 7(2):349-64.
10. van Dijkum EJ, de Wit LT, van Delden OM, Kruij PM, van Lanschot JJ, Rauws EA et al. Staging laparoscopy and laparoscopic ultrasonography in more than 400 patients with upper gastrointestinal carcinoma. *J Am Coll Surg* 1999; 189(5): 459-65.
11. Midwinter MJ, Beveridge CJ, Wilsdon JB, Bennett MK, Boudouin CJ, Charnley RM. Correlation between spiral computed tomography, endoscopic ultrasonography and findings at operation in pancreatic and ampullary tumours. *Br J Surg* 1999; 86(2): 189-93.
12. Champault G. The use of laparoscopic ultrasound in the assessment of pancreatic cancer. *Wiad Lek* 1997; 50: 195-203.
13. Pietrabissa A, Caramella D, Di Candio G, Carobbi A, Boggi U, Rossi G. Laparoscopy and laparoscopic ultrasonography for staging pancreatic cancer: critical appraisal. *World J Surg* 1999; 23(10): 998-1002.
14. Bansal R, Tierney W, Carpenter S, Thompson N, Scheiman JM. Cost effectiveness of EUS for preoperative localization of pancreatic endocrine tumors. *Gastrointest Endosc* 1999; 49(1): 19-25.
15. Mortensen MB, Ainsworth AP, Langkilde LK, Scheel-Hinke JD, Pless T, Hovendal C. Cost-effectiveness of different diagnostic strategies in patients with nonresectable upper gastrointestinal tract malignancies. *Surg Endosc* 2000; 14(3): 278-81.
16. Palaia R, Cremona F, Delrio P, Izzo F, Ruffolo F, Parisi V. Sentinel node biopsy in gastric cancer. *J Chemother* 1999; 11(3): 230-1.
17. Nomura N, Goto H, Niwa Y, Arisawa T, Hirooka Y, Hayakawa T. Usefulness of contrast-enhanced EUS in the diagnosis of upper GI tract diseases. *Gastrointest Endosc* 1999; 50(4): 555-60.
18. Hirooka Y, Goto H, Ito A, Hayakawa S, Watanabe Y, Ishiguro Y et al. Contrast enhanced endoscopic ultrasonography in pancreatic diseases: a preliminary study. *Am J Gastroenterol* 1998; 93(4): 632-5.
19. Imdahl A, Nitzsche E, Krautmann F, Högerle S, Broos A, Sontheimer J et al. Evaluation of positron emission tomography with 2-(18F)fluoro-2-deoxy-D-glucose for the differentiation of chronic pancreatitis and pancreatic cancer. *Br J Surg* 1999; 86: 194-9.
20. Yoshimoto K. Clinical application of ultrasound 3D imaging system in lesions of the gastrointestinal tract. *Endoscopy* 1998; 30 Suppl 1: A145-8.