

# Titthålskirurgi vid koloncancer

ALERT | TIDIGA BEDÖMNINGAR AV NYA MEDICINSKA METODER | WWW.SBU.SE



Publicerad 98-09-25  
Reviderad 03-10-15  
Version 4

## Alerts bedömning

**Metod och målgrupp:** Årligen upptäcks cirka 3 500 nya fall av koloncancer. Laparoskopisk kirurgi (titthålskirurgi) är ett alternativ till öppen kirurgi vid operation av cancer i tjocktarmen (kolon). Sammanlagt bedöms att 1 000–2 000 laparoskopiska koloningrepp hittills har utförts i Sverige. Koloncancer drabbar årligen cirka 3 500 personer. Den potentiella målgruppen för metoden uppskattas till cirka 2 000 patienter per år.

**Patientnytta:** Öppen kirurgi är den idag etablerade metoden för operation av koloncancer. Tre studier där jämförelse gjorts mellan öppen och laparoskopisk operation för koloncancer har publicerats. Endast i en av dessa har långtidsuppföljning genomförts. I denna studie, som inkluderade 219 patienter, visades på en förbättrad cancerfri överlevnad för laparoskopiskt opererade patienter. Mera definitivt ställningstagande till om metoderna är likvärdiga vad avser långtidsöverlevnad kan ske först när resultaten från tre pågående randomiserade kontrollerade studier finns tillgängliga.

Laparoskopisk operation av koloncancer tar vanligen 20–40 minuter längre tid att utföra än öppen operation (som tar cirka 1,5–2 timmar). Till fördelarna med laparoskopiskt ingrepp hör mindre blodförlust, mindre smärta efter operation, snabbare återkomst av normal tarmfunktion och kortare vårdtid. Inom ramen för randomiserade studier övergick man i mellan 11 och 25 procent av de laparoskopiska ingreppen till öppet ingrepp (konvertering).

**Ekonomiska aspekter:** Hälsoekonomiska undersökningar som jämför laparoskopisk med öppen operation saknas. Studier av sjukvårdskostnaderna ger motstridiga resultat.

**Kunskapsläge:** Det finns i dagsläget viss\* vetenskaplig dokumentation om de medicinska korttidseffekterna. Däremot finns ringa\* vetenskaplig dokumentation om de medicinska långtidseffekterna och effekter på hälsorelaterad livskvalitet. Det finns ingen\* dokumentation av kostnadseffekter. I avvaktan på att resultat från pågående studier med långtidsuppföljning publiceras, bör användningen av metoden ske inom ramen för vetenskapliga studier.

\*Detta är en värdering av den vetenskapliga dokumentationens kvalitet och bevisvärde för den aktuella frågeställningen. Bedömningen görs på en fyrgradig skala; (1) god, (2) viss, (3) ringa eller (4) ingen. Se vidare under "Evidensgradering".

*Alert bedrivs i samverkan mellan SBU, Läkemedelsverket, Socialstyrelsen och Landstingsförbundet*

## Metoden

Laparoskopi har använts under lång tid, huvudsakligen för diagnostik och enklare ingrepp inom gynekologin. Den första galloperationen med laparoskopisk teknik på människa genomfördes 1987, vilket blev starten på en mycket snabb spridning av metoden inom allmänkirurgin, där den nu används vid ett antal olika operationer. Förutom vid behandling av gallsten kan metoden anses etablerad vid behandling av bl a ljumskbräck, blindtarmsinflammation och bräck i övre magmunnen. Den första operationen av koloncancer med laparoskopisk teknik gjordes 1991 [5].

Den laparoskopiska tekniken kräver stor vana och skicklighet hos operatören. Tillgång till bukhålan fås inte som vid öppen kirurgi genom ett längre snitt i bukväggen utan genom fyra till fem centimeterlånga snitt. Via dessa öppningar kan sedan optik och kirurgiska instrument införas. Optikinstrumentet ansluts till en högupplösande videokamera utanför bukhålan och operatören får med detta system en virtuell verklighetsbild på en TV-skärm. För att få tillräckligt arbetsutrymme inne i bukhålan lyfts bukväggen med hjälp av insprutad gas (koldioxid). Detta kräver att patienten ges narkos och muskelavslappnande medel. Tarmpreparatet tas ut genom ett kort snitt i bukväggen.

Laparoskopisk kirurgi tar visserligen längre tid än öppen kirurgi men det blöder mindre, patienten återfår snabbare en normal tarmfunktion och vårdtiden kortas [6,18]. Det finns också data som talar för att patienten har mindre ont efter operationen och behöver mindre smärtstillande läkemedel [18,21]. Resultat från en mängd icke randomiserade studier ger stöd åt dessa observationer.

## Målgrupp

Cancer i tjocktarmen drabbar cirka 3 500 svenskar årligen, huvudsakligen personer i åldrarna 60 år och däröver. Totalt vårdas årligen omkring 4 400 patienter med elakartad tumör i tjocktarmen inom den slutna sjukvården. Det sammanlagda antalet vårddagar uppgår till drygt 80 000 per år. Den enda botande behandling som finns är kirurgi. Laparoskopiskt ingrepp är dock inte aktuellt för alla patienter med koloncancer. I studier har denna metod undvikits om patienten haft tarmvred, varit kraftigt överviktig eller opererats i buken många gånger tidigare. Målgruppens storlek uppskattas därför till cirka 2 000 patienter årligen.

## Relation till andra metoder

Alternativet till den laparoskopiska tekniken vid behandling av koloncancer är den öppna kirurgin. Få tror att den öppna kirurgin helt kommer att kunna ersättas, men de framtida indikationerna för respektive teknik är oklara.

## Patientnytta

Den avgörande frågan, huruvida långtidsöverlevnaden efter laparoskopisk operation är likvärdig eller bättre än efter öppen kirurgi, kan idag inte säkert besvaras med stöd i hittills publicerade resultat från randomiserade kontrollerade studier. I den hittills största rapporterade kontrollerade studien, från Spanien, randomiserades 219 patienter antingen till laparoskopisk eller till öppen operation [6]. Vid uppföljning med en mediantid på 43 månader var den cancerfria överlevnaden säkerställt högre ( $p=0,02$ ) i den laparoskopiskt behandlade gruppen, helt beroende på ökad överlevnad för patienter i stadium III (med lokala körtelmetastaser). I en annan studie har hälsorelaterad livskvalitet inom ramen för en pågående randomiserad studie (COST) analyserats [21]. I studien ingick 449 patienter. Vid uppföljning 2 veckor efter operationen rapporterade de laparoskopiskt opererade patienterna statistiskt säkerställt bättre livskvalitet, mätt med ett av tre använda mätinstrument. Den kliniska betydelsen av detta fynd kan dock ifrågasättas. Vidare fann man att laparoskopiskt opererade patienter använde mindre smärtstillande läkemedel efter operationen än patienter som opererats öppet. Vårdtiden var också kortare (5,6 dygn jämfört med 6,4 dygn) [21]. I den spanska studien var vårdtiden för laparoskopiskt ingrepp 5,2 dygn och för öppet ingrepp 7,9 dygn. I en tredje randomiserad studie, omfattande endast 29 patienter, fann man att vårdtiden var 3 dygn kortare för laparoskopiskt opererade patienter och att dessa hade mindre ont vid mobilisering [18]. I analysen har dock patienter som av olika anledningar konverterats från laparoskopisk till öppen operation exkluderats.

Under 2002 publicerades sex icke kontrollerade studier av laparoskopiska operationer för cancer i tjock- och ändtarm. Rapporterna omfattar sammanlagt ett 1 000-tal patienter som opererats under åren 1993 till 1998 och som följts i minst 3 år. Studierna redovisar fallserier [7,10,16], fallserier med historisk kontrollgrupp [9] och icke randomiserade prospektiva studier [2,8]. I vissa ingår även operationer av ändtarmscancer. Det är således genomgående fråga om studier av lägre vetenskaplig kvalitet än de tidigare refererade. Ingen av dem visar att laparoskopisk operation är bättre eller sämre än öppen vad gäller cancerrelaterade långtidsresultat.

Det finns en mängd rapporter, omfattande från ett 10-tal till uppemot 1 000 patienter, som behandlar korttidsresultat av laparoskopisk operation vid koloncancer. Såväl urvalet av patienter som använd teknik varierar påtagligt mellan dessa studier. Till exempel ingår inte sällan operationer även för cancer i ändtarmen (rektum) eller för godartad sjukdom. Gemensamt för rapporterna är att de visar att laparoskopisk operation ger längre operationstid, mindre postoperativ smärta, snabbare återkomst av normal mag-tarmfunktion och kortare vårdtid. Den ovan refererade spanska studien av långtidsöverlevnad stöder de redovisade korttidsresultaten. Man fann att operationstiden vid laparoskopiskt ingrepp var cirka 25 minuter längre än vid öppen operation, som var knappt 2 timmar. Blodförlusten var hälften så stor vid laparoskopiskt ingrepp. Vårdtiden var drygt 2 dygn kortare och normal tarmfunktion återkom cirka 20 timmar tidigare i den laparoskopiskt behandlade gruppen. Samma kirurgiska team gjorde både de öppna och de laparoskopiska ingreppen. [6].

## Komplikationer och biverkningar

Den mest uppmärksammade komplikationen är så kallade portmetastaser. Med detta menas tidiga canceråterfall i de sår i bukväggen som anlagts för att komma in med instrumenten. I en liten, tidig, studie var frekvensen av denna komplikation så hög som 20 procent [1]. I senare metaanalyser av publicerade studier har man funnit att risken för metastaser i bukväggen torde ligga på samma frekvens som vid öppen kirurgi, dvs cirka 1 procent [3,20].

Enstaka fall av oavsiktliga skador på stora kärl eller tarmar vid införande av nålar eller kirurgiska instrument genom bukväggen finns rapporterade, liksom vid övrig laparoskopisk kirurgi.

I vissa fall blir det, oftast av operationstekniska skäl, nödvändigt att övergå till öppen operationsteknik. I ovan nämnda randomiserade studier har detta skett i 11 procent [6] respektive 25 procent [21] av fallen. Det finns en del som talar för att dessa patienter har ett mer problematiskt postoperativt förlopp än patienterna i kontrollgruppen som initialt opererats med öppen kirurgi. Patienter som genomgått konvertering hade bl a längre vårdtid än öppet opererade [11,21], vilket dock kan ha mer att göra med orsaken till konverteringen (t ex en stor tumör) än med konverteringen som sådan.

Inga långtidsresultat finns rapporterade från kontrollerade studier beträffande risker för komplikationer i form av tarmvred eller ärrbräck.

## Kostnader och kostnadseffektivitet

Laparoskopisk kirurgi vid andra tillstånd än tjocktarmscancer används idag på de allra flesta kirurgkliniker i landet, och den basutrustning som införskaffats kan utan modifieringar användas vid operationer på tjocktarmen. Kostnaden för engångsinstrument, vilken kan ligga i storleksordningen 15 000 kronor per operation, tillkommer. Till detta skall läggas kostnader för förlängd operationstid. Några övriga merkostnader i form av ombyggnader, personal m m tillkommer sannolikt inte.

Vid laparoskopisk kolonkirurgi används ofta ett speciellt ultraljudsdrivet dissektionsinstrument [12]. Värdet av detta har dock inte studerats under kontrollerade former. Grundutrustningen till ett sådant instrument kostar i storleksordningen 175 000 kronor. Idag (2003) ingår dock ultraljudskniv i grundutrustningen på de flesta operationsavdelningar i landet.

I tre icke randomiserade studier från mitten av 1990-talet har de direkta sjukhuskostnaderna för laparoskopisk respektive öppen operation av koloncancer jämförts. I två av undersökningarna fann man att laparoskopisk operation var billigare [13,17] och i en att laparoskopisk operation var dyrare [15] än öppen operation. Sannolikt innebär laparoskopisk teknik högre operationskostnader jämfört med öppen

kirurgi. Två av de pågående randomiserade studierna kommer att beräkna de relativa kostnaderna för de två metoderna [19].

## **Sjukvårdens struktur och organisation**

Kirurgi vid koloncancer bedrivs idag på flertalet av de av landets kirurgkliniker som har mer än dagkirurgi. Hittills har laparoskopisk koloncancerkirurgi bedrivits på ett tiotal kliniker i landet inom ramen för en randomiserad multicenterstudie (COLOR). Samtliga som ingår i studien är nu inkluderade. Innan resultaten från denna och andra större studier har presenterats, bör metoden inte spridas ytterligare. Metoden är tekniskt avancerad och kräver stor skicklighet samt vana hos kirurgen. Den kommer därför förmodligen endast att användas vid ett begränsat antal kirurgiska kliniker i landet.

## **Etiska aspekter**

Vid kurativt syftande behandling av en elakartad sjukdom är eventuella positiva korttidseffekter liksom ekonomiska besparingar sekundära mål. Det primära målet är att göra den recidivfria överlevnaden så lång som möjligt. Den vetenskapliga dokumentationen om denna långtidseffekt är dock ännu begränsad. För att patienten ska kunna ta aktiv del i val av behandlingsmetod krävs noggrann information om det vetenskapliga kunskapsläget.

## **Utbredning i Sverige**

Man kan grovt anta att 1 000–2 000 laparoskopiska koloningrepp hittills har genomförts i Sverige. Ett tiotal kliniker har deltagit i COLOR-studien. Utanför denna har förmodligen mycket få laparoskopiska operationer vid koloncancer gjorts.

## **Pågående forskning**

I Europa (Nederländerna, Spanien och Sverige) pågår sedan 1997 en prospektiv studie, COLOR [4], i vilken man randomiserat 1 200 patienter antingen till öppen eller till laparoskopisk operation. Från Sverige har cirka 500 patienter från ett tiotal kliniker inkluderats. Långtidsuppföljning pågår från denna och två andra större kontrollerade undersökningar (COST från USA [14] och CLASSIC från Storbritannien [19]). Studierna avser främst att jämföra recidivfri överlevnadstid. Resultat från uppföljningarna väntas komma att bli publicerade under åren 2005 och 2006. Analys av de relativa kostnaderna för metoderna kommer att göras i båda dessa studier [19].

Korttidsresultat från COLOR beräknas bli presenterade under 2003, liksom en metaanalys av 3-årsöverlevnad för cirka 1 000 patienter som ingår i de randomiserade studierna. För en delgrupp av patienterna i den amerikanska studien har vårdtidens längd rapporterats samt korttidsresultat för livskvalitet, smärta och användning av smärtstillande läkemedel under vårdtiden [21].

En europeisk randomiserad multicenterstudie av öppen respektive laparoskopisk kirurgi vid cancer i ändtarmen (rektum) påbörjas under år 2003.

## **Sakkunniga**

Bo Anderberg, Professor, MISS-kliniken, Huddinge Universitetssjukhus, Stockholm.

Martin Janson, Specialistläkare, Colorektalsektionen, Gastroenterologiskt centrum, Huddinge Universitetssjukhus, Stockholm.

## **Granskare**

Eva Haglind, Professor, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg.

## Referenser

1. Berends FJ, Kazemier G, Bonjer HJ, Lange JF. Subcutaneous metastases after laparoscopic colectomy. *Lancet* 1994;344(8914):58.
2. Champault GG, Barrat C, Raselli R, Elizalde A, Catheline JM. Laparoscopic versus open surgery for colorectal carcinoma: a prospective clinical trial involving 157 cases with a mean follow-up of 5 years. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2002;12(2):88-95.
3. Chapman AE, Levitt MD, Hewett P, Woods R, Sheiner H, Maddern GJ. Laparoscopic-assisted resection of colorectal malignancies: a systematic review. *Ann Surg* 2001;234(5):590-606.
4. Hazebroek EJ. COLOR: a randomized clinical trial comparing laparoscopic and open resection for colon cancer. *Surg Endosc* 2002;16(6):949-53.
5. Jacobs M, Verdeja JC, Goldstein HS. Minimally invasive colon resection (laparoscopic colectomy). *Surg Laparosc Endosc* 1991;1(3):144-50.
6. Lacy AM, Garcia-Valdecasas JC, Delgado S, Castells A, Taura P, Pique JM et al. Laparoscopy-assisted colectomy versus open colectomy for treatment of non-metastatic colon cancer: a randomised trial. *Lancet* 2002;359(9325):2224-9.
7. Lechaux D, Trebuchet G, Le Calve JL. Five-year results of 206 laparoscopic left colectomies for cancer. *Surg Endosc* 2002;16(10):1409-12.
8. Lezoche E, Feliciotti F, Paganini AM, Guerrieri M, De Sanctis A, Minervini S et al. Laparoscopic vs open hemicolectomy for colon cancer. *Surg Endosc* 2002;16(4):596-602.
9. Lujan HJ, Plasencia G, Jacobs M, Viamont M 3<sup>rd</sup>, Hartmann RF. Long-term survival after laparoscopic colon resection for cancer: complete five-year follow-up. *Dis Colon Rectum* 2002;45(4):491-501.
10. Lumley J, Stitz R, Stevenson A, Fielding G, Luck A. Laparoscopic colorectal surgery for cancer: intermediate to long-term outcomes. *Dis Colon Rectum* 2002;45(7):867-72; discussion 872-5.
11. Marusch F, Gastinger I, Schneider C, Scheidbach H, Konradt J, Bruch HP et al. Importance of conversion for results obtained with laparoscopic colorectal surgery. *Dis Colon Rectum* 2001;44(2):207-14; discussion 214-6.
12. Msika S, Deroide G, Kianmanesh R, Iannelli A, Hay JM, Fingerhut A et al. Harmonic scalpel in laparoscopic colorectal surgery. *Dis Colon Rectum* 2001;44(3):432-6.
13. Musser DJ, Boorse RC, Madera F, Reed JF 3<sup>rd</sup>. Laparoscopic colectomy: at what cost? *Surg Laparosc Endosc* 1994;4(1):1-5.
14. Nelson H, Weeks JC, Wieand HS. Proposed phase III trial comparing laparoscopic-assisted colectomy versus open colectomy for colon cancer. *J Natl Cancer Inst Monogr* 1995;(19):51-6.
15. Philipson BM, Bokey EL, Moore JW, Chapuis PH, Bagge E. Cost of open versus laparoscopically assisted right hemicolectomy for cancer. *World J Surg* 1997;21(2):214-7.
16. Scheidbach H, Schneider C, Huegel O, Barlehner E, Konradt K, Wittekind C et al. Laparoscopic sigmoid resection for cancer: curative resection and preliminary medium-term results. *Dis Colon Rectum* 2002;45(12):1641-7.
17. Senagore AJ, Luchtefeld MA, Mackeigan JM, Mazier WP. Open colectomy versus laparoscopic colectomy: are there differences? *Am Surg* 1993;59(8):549-53; discussion 553-4.
18. Stage JG, Schulze S, Moller P, Overgaard H, Andersen M, Rebsdorf-Pedersen VB et al. Prospective randomized study of laparoscopic versus open colonic resection for adenocarcinoma. *Br J Surg* 1997;84(3):391-6.
19. Stead ML, Brown JM, Bosanquet N, Franks PJ, Guillou PJ, Quirke P et al. Assessing the relative costs of standard open surgery and laparoscopic surgery in colorectal cancer in a randomised controlled trial in the United Kingdom. *Crit Rev Oncol Hematol* 2000;33(2):99-103. Review.
20. Stocchi L, Nelson H. Wound recurrences following laparoscopic-assisted colectomy for cancer. *Arch Surg* 2000;135(8):948-58.
21. Weeks JC, Nelson H, Gelber S, Sargent D, Schroeder G. Short-term quality-of-life outcomes following laparoscopic-assisted colectomy vs open colectomy for colon cancer: a randomized trial. *JAMA* 2002;287(3):321-8.