

Årsaker til mortalitet etter reseksjon for lungekreft

Sammendrag

Bakgrunn. Det er relativt høy postoperativ mortalitet etter operasjon for lungekreft. Risikoen må veies mot en kreftform med nær 100 % mortalitet innen fem år dersom operativ behandling ikke utføres.

Materiale og metode. Studien er basert på data i Krefregisteret og opplysninger fra behandlende sykehus. I perioden 1993–2000 ble 2 528 lungekreftpasienter i Norge operert med lungereseksjon.

Resultater. Innen 60 dager etter operasjonen døde 188 pasienter. I 54 tilfeller var dødsårsaken respirasjonssvikt eller pneumoni i gjenværende lungevev. Ni fikk alvorlig peroperativ blødning, med sju dødsfall, hvorav seks på operasjonsbordet. Hos 27 pasienter inntraff postoperativ blødning, som oftest kom etter pneumonektomi. Av disse døde ti som følge av blødningen. Hos 15 pasienter var dødsårsaken bronkopleural fistel, som hos 13 av disse pasientene oppstod etter pneumonektomi. Hjerterinfarkt og hjertesvikt var dødsårsaken i 32 tilfeller. Andre komplikasjoner var årsak til postoperativ mortalitet hos de resterende 70 pasientene.

Fortolkning. Sammenliknet med internasjonal litteratur er det for mange komplikasjoner med dødelig utgang etter lungereseksjon for kreft ved norske sykehus.

Engelsk sammendrag finnes i artikkelen på www.tidsskriftet.no

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

Hans Rostad

hans.rostad@krefregisteret.no
Krefregisteret
Montebello
0310 Oslo

Anne Naalsund

Lungemedisinsk avdeling
Rikshospitalet

Randi Jacobsen

Trond Eirik Strand

Jarle Norstein
Krefregisteret

Lungekreft forårsaker langt de fleste kreftrelaterte dødsfall, og fem års relativ overlevelse er under 12 % (1).

Kirurgisk reseksjon bedrer overlevelsen betraktelig. De fleste rapporterer en femårs-overlevelse på 50–70 %, avhengig av tumors utbredelse på diagnosetidspunktet (2, 3).

Det er imidlertid relativt høy komplikasjonsfrekvens og mortalitet etter operasjonen, avhengig av størrelsen på inngrepet og pasientens preoperative tilstand (4, 5). Langvarig tobakksforbruk med utvikling av kronisk obstruktiv lungesykdom medfører at mange lungekreftpasienter har nedsatt lungefunksjon. Dette begrenser operasjonsmulighetene og øker også faren for postoperative komplikasjoner og eventuelt død (6).

Risikoen er relatert til grad av funksjonsnedsettelse og omfanget av lungevev som må fjernes. Koronar hjertesykdom øker også faren ved en lungeoperasjon (7). Kombinasjonen av kronisk obstruktiv lungesykdom og hjertesykdom er forbundet med høy risiko. Risikovurderingen må ses i lys av at lungekreft er en kreftform med nær 100 % mortalitet dersom operativ behandling ikke utføres.

Materiale og metode

Denne studien er basert på data i Krefregisteret og på innhentede opplysninger fra sykehuse hvor pasientene ble behandlet. Det dreier seg om utredningsdata, operasjonsbeskrivelser, epikriser, patologisk-anatomiske undersøkelser av operasjonspreparater og obduksjonsrapporter i tilfeller hvor dette forelå.

Vi har sett på typer av komplikasjoner og beregnet konfidensintervaller for å se på forskjell i operasjonsmortalitet mellom kjønn, aldersgrupper, kirurgiske inngrep og hvilken side inngrepet er utført. Det er beregnet relativ risiko for forskjell i mortalitet mellom menn og kvinner etter lungeoperasjon og for forskjell i mortalitet etter operasjon på høyre versus venstre side.

I perioden 1993–2000 ble 2 528 lungekreftpasienter operert med lungereseksjon. Disse utgjør 16,4 % av 15 391 tilfeller av lungekreft som ble diagnostisert i Norge i denne perioden. Det var 5 227 kvinner og 10 164 menn.

Resultater

På landsbasis ble det operert nesten dobbelt så mange menn som kvinner. Det var signifikant høyere mortalitet hos menn enn hos kvinner, både 30 og 60 dager etter operasjonen (tab 1). Den økte med alderen og var spesielt høy hos dem som var 80 år eller mer. Relativ risiko for 30 dagers operasjonsmor-

talitet var 2,2 (95 % konfidensintervall (KI) 1,8–2,6) for menn i forhold til kvinner og 2,0 (95 % KI: 1,7–2,3) 60 dager etter operasjon. Mortaliteten var signifikant høyere etter operasjon på høyre enn på venstre side, både 30 og 60 dager etter operasjonen (tab 2). Relativ risiko for 30 dagers mortalitet etter operasjon på høyre side i forhold til venstre side var 1,9 (95 % KI 1,5–2,3) og 1,6 (95 % KI 1,3–1,9) for 60 dagers mortalitet. Mortaliteten var også signifikant høyere etter bilobektomi i forhold til overlappsektomi. Det ble utført flere pneumonektomier hos menn i eldre aldersgrupper enn hos kvinner (tab 3). Inngrepet ble foretatt hos sju pasienter over 80 år, tre døde postoperativt.

Av de 188 pasientene som døde postoperativt innen 60 dager, ble kun 77 (41 %) obdusert.

I alt 64 pasienter fikk pneumoni i gjenværende lungevev og respirasjonssvikt, og hos 54 var dette oppgitt som dødsårsak (tab 4). Ti av disse hadde i utgangspunktet betydelig kronisk obstruktiv lungesykdom, (forsert ekspiratorisk volum per sekund (FEV₁) < 50 %), men var allikevel operable bedømt ut fra vedtatte retningslinjer. Enkelte var ikke adekvat utredet lungefunksjonsmessig.

Det var ni tilfeller av alvorlig peroperativ blødning, sju blødninger fra lungearterien og to fra høyre atrium. I seks tilfeller fikk man ikke kontroll over blødningen, og pasienten døde på bordet. Ett postoperativt dødsfall var en direkte følge av den peroperative blødningen.

Hos 27 pasienter var det postoperativ blødning registrert i journalen, 23 ble reoperert. I 13 tilfeller kom blødningen fra lungearterie eller lungevene. Ved obduksjon utført på to av dem som ikke ble reoperert, var lukkingen av lungearterien glidd av. Ti døde som direkte følge av den postoperative blødningen, hos noen av de øvrige kan blødningen ha vært medvirkende. Alvorlige blødninger oppstod ved pneumonektomi for 28 av 36 som døde postoperativt.

Av de 188 pasientene som døde postoperativt, utviklet 15 pasienter bronkopleural fistel etter inngrepet, 12 ble reoperert. Ti døde mindre enn 30 dager og fem mellom 31 og 60



Hovedbudskap

- Det er relativt høy postoperativ mortalitet etter lungekreftoperasjon i Norge
- Viktigste dødsårsaker er pneumoni, hjertesykdom og per- og postoperative blødninger

Tabell 1 Antall pasienter operert for lungekreft i perioden 1993–2000 og dødsfall innen 30 og 60 dager etter operasjonen

	Antall pasienter	Død innen 30 dager			Død innen 60 dager		
		Antall	(%)	95 % KI	Antall	(%)	95 % KI
Kvinner	885	27	(3,1)	1,9–4,2	40	(4,5)	3,2–5,9
Menn	1 643	109	(6,6)	5,4–7,8	148	(9,0)	7,6–10,4
Totalt	2 528	136	(5,4)	4,5–6,3	188	(7,4)	6,4–8,5
Alder (år)							
< 50	254	6	(2,4)	0,5–4,2	10	(3,9)	1,5–6,3
50–59	510	17	(3,3)	1,8–4,9	23	(4,5)	2,7–6,3
60–69	898	35	(3,9)	2,6–5,2	52	(5,8)	4,3–7,3
70–79	808	68	(8,4)	6,5–10,3	89	(11,0)	8,9–13,2
80–89	58	10	(17,2)	7,5–27,0	14	(24,1)	13,1–35,2

Tabell 2 Antall pasienter operert for lungekreft i perioden 1993–2000 relatert til side, utført inngrep og postoperativ mortalitet

	Pasienter		Død innen 30 dager			Død innen 60 dager		
	Antall	(%)	Antall	(%)	95 % KI	Antall	(%)	95 % KI
Venstre	1 156	(45,7)	42	(3,6)	2,6–4,7	66	(5,7)	4,4–7,0
Høyre	1 372	(54,3)	94	(6,9)	5,5–8,2	122	(8,9)	7,4–10,4
Totalt	2 528		136	(5,4)	4,5–6,3	188	(7,4)	6,4–8,5
Kirurgisk prosedyre								
Overlappsektomi	810	(32,0)	17	(2,1)	1,1–3,1	27	(3,3)	2,1–4,6
Midtlappsektomi	69	(2,7)	2	(2,9)	0–6,9	2	(2,9)	0–6,9
Underlappsektomi	553	(21,9)	24	(4,3)	2,6–6,0	41	(7,4)	5,2–9,6
Bilobektomi	235	(9,3)	22	(9,4)	5,6–13,1	26	(11,1)	7,1–15,1
Pneumonektomi	687	(27,2)	66	(9,6)	7,4–11,8	83	(12,1)	9,6–14,5
Mindre reseksjon	174	(6,9)	5	(2,9)	0,4–5,4	9	(5,2)	1,9–8,5

dager etter operasjonen. I 13 tilfeller oppstod fistelen etter pneumonektomi, hos 11 av disse var det lukket med klips. Hjerterinfarkt og hjertesvikt var dødsårsak for 32 pasienter, 21 av disse hadde kjent koronarsykdom.

Av de 27 sykehusene ble det ved 13 utført under ti lungereseksjoner per år, ved noen av disse har man nå sluttet med denne typen operativ virksomhet. Av totalt 2 528 operasjoner ble 973 foretatt ved regionsykehus. Av de 188 pasientene som døde, ble 109 operert av spesialist i thoraxkirurgi, 79 av ikke-spesialist, men 39 av disse operatørene ble assistert av spesialist.

Diskusjon

Vår undersøkelse viser klart at lungekreftkirurgi er forbundet med betydelig postope-

rativ mortalitet. For Norge som helhet ligger mortalitetstallene høyere enn det som defineres å være tilfredsstillende i internasjonal litteratur (8, 9).

I perioden ble det operert omtrent like mange menn som kvinner av det totale antall diagnostiserte tilfeller, henholdsvis 16 % og 17 %. Postoperativ mortalitet var dobbelt så stor hos menn som hos kvinner. Hovedårsaken er antakelig det store antallet pneumonektomier i høy alder hos menn, mens det samme tallet var relativt lavt for kvinner i samme aldersgruppe, et resultat som svarer til andre rapporter (10, 11). Det kan også skyldes at sykdommen av en eller annen grunn diagnostiseres tidligere hos kvinner (12). Kvinner utvikler hyppigere adenokarsinom, som oftere presenteres som en perifer

rundskygge på diagnosetidspunktet, og som derfor kan fjernes ved lobektomi.

I vårt materiale, som i andre, er det høy mortalitet etter pneumonektomi hos pasienter over 80 år (13, 14). Enkelte mener derfor at et så omfattende inngrep bør unngås i denne aldersgruppen (15, 16), mens andre ikke synes å sette noen aldersgrense (9, 17, 18).

De fleste pneumonektomiene som medførte postoperativ mortalitet, ble foretatt på høyre side, 52 operasjoner mot 32 på venstre. Inngrepet forårsaker høyere postoperativ mortalitet på høyre enn på venstre side (14, 15, 19). Årsaken er ikke helt klar, men antas å bero på mer uttalt reduksjon i lungefunksjonen postoperativt, fordi høyre lunge er større enn venstre. Dessuten er det høyere risiko for bronkopleural fistel, empyem og lungeødem (20).

I vårt materiale var det et stort antall komplikasjoner og dødsfall på grunn av pneumoni og respirasjonssvikt. Det er vanskelig å forklare. De fleste hadde vært underkastet en adekvat preoperativ utredning, noen hadde kronisk obstruktiv lungesykdom og nedsatt lungefunksjon, men var vurdert å kunne tolerere det aktuelle inngrepet. Det er mulig at den postoperative overvåking og behandling kan ha vært inadekvat på grunn av for dårlig kapasitet ved de postoperative overvåkingsavdelingene, noe som i mange år har vært et stort problem ved de fleste norske sykehus.

I prinsippet er det i dag lungeleger som har ansvaret for utredning, diagnostikk og stadienndeling og vurdering av pasientens generelle medisinske status før kirurgi. På landsbasis er det ingen kvalitetssikring av dette arbeidet, og ingen konsensus om hva som er optimal håndtering av pasienter med lungekreft. Vi kjenner ikke til hvorvidt de enkelte sykehus har samme politikk med henblikk på seleksjon for operasjon, eller om behandlingstilbudet er avhengig av hvor i landet man er bosatt. Ut fra en tidligere undersøkelse vet vi at bare et fåtall leger anvender TNM-klassifikasjon i forbindelse med planlagt utredning (21). Det er heller ingen konsensus om når pasienten bør henvises til regionsykehusene for nærmere vurdering.

Forutgående postoperativ infeksjon var åpenbart hovedårsaken til det relativt store antall pasienter som utviklet bronkopleural fistel og døde innen 60 dager. Som i andre materialer oppstod de fleste tilfellene etter

Tabell 3 Kirurgisk inngrep hos menn og kvinner i forskjellige aldersgrupper med lungekreft som døde postoperativt

Alder (år)	Overlapp		Midtlapp		Underlapp		Bilobektomi		Pneumonektomi		Mindre reseksjon		Totalt
	Menn	Kvinner	Menn	Kvinner	Menn	Kvinner	Menn	Kvinner	Menn	Kvinner	Menn	Kvinner	
< 50	–	1	–	–	–	1	1	1	1	5	–	–	10
50–59	4	1	–	–	1	2	3	–	9	3	–	–	23
60–69	5	1	–	–	10	2	5	2	19	6	2	–	52
70–79	7	2	1	1	16	4	11	3	34	3	7	–	89
80–89	4	2	–	–	5	–	–	–	3	–	–	–	14
Totalt	20	7	1	1	32	9	20	6	66	17	9	0	188

pneumonektomi (6, 22). Reoperasjon og ny lukking av bronchus er sjelden vellykket, med mindre fistelen oppstår kort tid etter primær-operasjonen og ikke skyldes infeksjon.

Hjertedød er ikke uvanlig etter lungeoperasjon, spesielt pneumonektomi (6, 7, 23). I vårt materiale er tallet noe usikkert fordi flere av de aktuelle pasientene ikke ble obduert. Noen ble funnet død i sengen, og spesielt hvis de hadde hjertesykdom på forhånd, har man antatt at døden hadde kardial årsak. Av kapasitetshensyn var de muligens flyttet for tidlig ut av overvåkingsavdelingen.

Dødelige blødningskomplikasjoner var et betydelig problem i vårt materiale, større enn i andre serier (6, 18, 22). Årsaken var i mange tilfeller for dårlig underbinding og omstikning av store sentrale arterier og vener. Selv om en del av dødsfallene ikke direkte kunne tilskrives blødningskomplikasjonen, er det rimelig å anta at blødning med hypovolemi under eller umiddelbart etter operasjonen kan ha vært medvirkende til dødsfallet. Komplikasjonen var nokså jevnt fordelt på de enkelte sykehus, selv om et par hadde et relativt høyt antall på få operasjoner.

Ved henimot halvparten av de 27 sykehuse-ene der man opererte lungekreftpasienter i perioden 1993–2000, opererte man færre enn ti per år. Ved ytterligere 6–7 opereres så få at det kan stilles spørsmål ved kompetansen både på utredningssiden, ved kirurgien og den postoperative håndtering av pasientene. Bare 109 av 188 pasienter ble operert av spesialist i thoraxkirurgi. Spesialister oppnår bedre resultater enn generelle kirurger (24). I store materialer et det best resultater ved stort operasjonsvolum (5, 25).

I det foreliggende materialet er det for høy postoperativ mortalitet både 30 og 60 dager etter operasjonen. Hvorvidt dette har sammenheng med den pre- eller postoperative overvåking, har vi ikke mulighet til å skaffe informasjon om i vår retrospektive undersøkelse. Det er ikke laget anbefaling for overvåking av nyoperte pasienter på landsbasis. Skal man imidlertid trekke noen lærdom av vårt materiale, bør det være at pasienter som etter pneumonektomi utvikler symptomer og tegn på infeksjon, bør følges nøye. Særlig er det viktig med tidlig drenering til operasjonshulen, slik at utvikling av bronkial fistel kan forebygges.

Mest iøynefallende er det høye antall blødningskomplikasjoner, både under og etter operasjonen. Pneumonektomi hos pasienter over 80 år bør i prinsippet unngås, men kan utføres på svært selekterte pasienter.

På bakgrunn av de høye mortalitetstallene bør lungekreftkirurgien i Norge samles på færre sykehus, dels for å unngå behandling ved små enheter, dels for at regionsykehuse-ene og enkelte store sentralsykehus med spesialister og utstyr skal få større volum og erfaring. Det har også betydelige utdanningsmessige konsekvenser.

Alle som dør postoperativt bør obdueres, i hvert fall hvis dødsfallet skjer i sykehus.

Tabell 4 Komplikasjoner og død innen 30 og 60 dager etter operasjon for lungekreft. Noen hadde mer enn én komplikasjon. Hoveddødsårsaken er i kolonnene for død < 30 og 31–60 dager

Komplikasjoner	Antall	Død < 30 dager	Død 31–60 dager
Pneumoni i gjenværende lungevev	36	22	9
Respirasjonssvikt	28	20	3
Peroperativ blødning	9	7	–
Postoperativ blødning			
Reoperert	23	5	1
Ikke reoperert	4	4	–
Hjerteinfarkt	24	23	1
Bronkialfistel			
Reoperert	12	8	4
Ikke reoperert	3	2	1
Multiorgansvikt	12	12	–
Lungeemboli	10	7	3
Hjertesvikt	8	4	4
Cerebralt insult	7	5	2
Empyem	5	1	4
Infeksjon	5	2	3
Sepsis	3	2	1
Gastrointestinal blødning	1	1	–
Peritonitt	1	1	–
Andre dødsårsaker			
Kreftsykdom	20	4	16
Akutt leukemi	1	1	–
Ukjent	5	5	–
Totalt	217	136	52

Litteratur

- Hansen S, Melbye E, Norstein J, Næss Å. Cancer in Norway 1999. Oslo: Cancer Registry of Norway, 2002.
- Rostad H, Vale JR, Lexow P. Survival in lung cancer after surgery. *Scand J Respir Dis* 1979; 60: 297–302.
- Fleehinger BJ, Kimmel M, Melamed MR. The effect of surgical treatment on survival from early lung cancer. Implications for screening. *Chest* 1992; 101: 1013–8.
- Fang D, Zhang D, Huang G, Zhang R, Wang L, Zhang D. Results of surgical resection of patients with primary lung cancer: a retrospective analysis of 1,905 cases. *Ann Thorac Surg* 2001; 72: 1155–9.
- Romano PS, Mark DH. Patient and hospital characteristics related to in-hospital mortality after lung cancer resection. *Chest* 1992; 101: 1332–7.
- Patel RL, Townsend ER, Fountain SW. Elective pneumonectomy: factors associated with morbidity and operative mortality. *Ann Thorac Surg* 1992; 54: 84–8.
- Joo JB, DeBord JR, Montgomery CE, Munns JR, Marshall JS, Paulsen JK et al. Perioperative factors as predictors of operative mortality and morbidity in pneumonectomy. *Am Surg* 2001; 67: 318–21.
- Harpole DH jr., DeCamp MM jr., Daley J, Hur K, Oprian CA, Henderson WG et al. Prognostic models of thirty-day mortality and morbidity after major pulmonary resection. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999; 117: 969–79.
- Damhuis RA, Schutte PR. Resection rates and postoperative mortality in 7,899 patients with lung cancer. *Eur Respir J* 1996; 9: 7–10.
- Licker M, de Perrot M, Hohn L, Tschopp JM, Robert J, Frey JG et al. Perioperative mortality and major cardio-pulmonary complications after lung surgery for non-small cell carcinoma. *Eur J Cardiothorac Surg* 1999; 15: 314–9.
- McDuffie HH, Klaassen DJ, Dosman JA. Female-male differences in patients with primary lung cancer. *Cancer* 1987; 59: 1825–30.
- Minami H, Yoshimura M, Miyamoto Y, Matsuoka H, Tsubota N. Lung cancer in women: sex-associated differences in survival of patients undergoing resection for lung cancer. *Chest* 2000; 118: 1603–9.
- Yellin A, Hill LR, Lieberman Y. Pulmonary resections in patients over 70 years of age. *Isr J Med Sci* 1985; 21: 833–40.
- Ginsberg RJ, Hill LD, Eagan RT, Thomas P, Mountain CF, Deslauriers J et al. Modern thirty-day operative mortality for surgical resections in lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1983; 86: 654–8.
- Roxburgh JC, Thompson J, Goldstraw P. Hospital mortality and long-term survival after pulmonary resection in the elderly. *Ann Thorac Surg* 1991; 51: 800–3.
- Mizushima Y, Noto H, Sugiyama S, Kusajima Y, Yamashita R, Kashii T et al. Survival and prognosis after pneumonectomy for lung cancer in the elderly. *Ann Thorac Surg* 1997; 64: 193–8.
- Ciriaco P, Zannini P, Carretta A, Melloni G, Chiesa G, Canneto B et al. Surgical treatment of non-small cell lung cancer in patients 70 years of age or older. *Int Surg* 1998; 83: 4–7.
- Pagni S, McKelvey A, Riordan C, Federico JA, Ponn RB. Pulmonary resection for malignancy in the elderly: is age still a risk factor? *Eur J Cardiothorac Surg* 1998; 14: 40–4.
- van Meerbeeck JP, Damhuis RA, Vos de Wael ML. High postoperative risk after pneumonectomy in elderly patients with right-sided lung cancer. *Eur Respir J* 2002; 19: 141–5.
- Klemperer J, Ginsberg RJ. Morbidity and mortality after pneumonectomy. *Chest Surg Clin North Am* 1999; 9: 515–25, vii.
- Rostad H, Naalsund A, Norstein J, Jacobsen R, Aaløkken TM. Er behandlingen av lungekreft i Norge god nok? *Tidsskr Nor Lægeforen* 2002; 122: 2258–62.
- Bernard A, Deschamps C, Allen MS, Miller DL, Trastek VF, Jenkins GD et al. Pneumonectomy for malignant disease: factors affecting early morbidity and mortality. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001; 121: 1076–82.
- Harpole DH, Liptay MJ, DeCamp MM jr., Mentzer SJ, Swanson SJ, Sugarbaker DJ. Prospective analysis of pneumonectomy: risk factors for major morbidity and cardiac dysrhythmias. *Ann Thorac Surg* 1996; 61: 977–82.
- Silvestri GA, Handy J, Lackland D, Corley E, Reed CE. Specialists achieve better outcomes than generalists for lung cancer surgery. *Chest* 1998; 114: 675–80.
- Bach PB, Cramer LD, Schrag D, Downey RJ, Gel-fand SE, Begg CB. The influence of hospital volume on survival after resection for lung cancer. *N Engl J Med* 2001; 345: 181–8.