LUNGCANCER

En terapeutisk utmaning



SERIE
Lungcancer

I detta nummer, med start på sidan 0000, inleds en serie om lungcancer.

Lungcancer utgör i Sverige omkring 9 procent av nyupptäckt cancer hos män, 5 procent av nyupptäckt cancer hos kvinnor, och är därmed en av de vanligaste cancersjukdomarna. Medan incidensen hos män visar en svagt sjunkande tendens stiger den stadigt bland kvinnor, vilket förklaras av kvinnors ökade tobaksrökning. Vissa data tyder på att samma tobakskonsumtion medför större lungcancerrisk hos kvinnor än hos män, särskilt vid typerna småcellig cancer och adenokarcinom [1].

Ålders- och könsfördelning illustreras av Figur 1 [2]. En utjämning mellan kvinnor och män ses i yngre kohorter, där incidensen är relativt låg. Där får man också en bild av vad som kan väntas om 20–30 år, när dessa grupper nått den ålder då lungcancerincidensen är som högst. De histologiska huvudtyperna anges i separat ruta.

Mortaliteten hos dem som drabbas av lungcancer varierar avsevärt (Tabell I). I Eurocare-studien, som bearbetat data från 30 cancerregister i elva europeiska länder [3], var femårsöverlevnaden mer än dubbelt så hög i Schweiz som i England. Databasen omfattar 800 000 cancerfall under perioden 1978–1985 och observationerna har fullföljts till utgången av 1990. Variationerna i överlevnad är alltför stora för att kunna förklaras av felkällor i själva registreringsförfarandet. Skillnader i sjukvårdens tillgänglighet och praxis för utredning och behandling måste vara bidragande.

Sverige deltog inte i Eurocare-studien. Siffror från västra sjukvårdsregionen ger dock en uppfattning om prognosen vid lungcancer under motsvarande tidsperiod i Sverige (Tabell II) [4].

Aktuell utveckling

Kunskaperna om lungcancerns biologi har ökat väsentligt på senare år. Positionerna har flyttats fram även inom terapin, särskilt när det gäller kombinationsbehandling vid lokalt avancerad sjukdom. Nya möjligheter till palliation har också sett dagens ljus. I en serie artiklar kommer dessa frågor att belysas närmare. Jag vill här peka på några terapeutiska utvecklingslinjer, med tonvikten lagd på icke-småcellig lungcancer (NSCLC).

Utvärdering av nya behandlingsmetoder kräver kliniska studier. Lungcancer är en vanlig sjukdom, men andelen patienter som inkluderas i studier är mycket liten. Som exempel kan noteras att endast tre patienter på 10 000 inkluderats i randomiserade studier av postoperativ radioterapi i Europa och USA under en trettioårsperiod, trots att värdet av denna behandlingsform fortfarande är mycket oklart [5].

Majoriteten av publicerade studier av lungcancerbehandling baseras på små serier och saknar oftast kontroller. Slutsatserna blir därför osäkra. Den korrekt genomförda prospektiva randomiserade studien har helt andra möjligheter att eliminera felkällor, men det har visat sig svårt att genomföra studier på mer än 1000 patienter, trots att en sådan dimensionering ofta är nödvändig. Slutsatser om radioterapins värde vid begränsad småcellig cancer, eller kemoterapins roll vid icke-småcellig cancer, baseras därför på metaanalyser av små studier, vilket är otillfredsställande. Den fortsatta utvecklingen kräver tveklöst en större beredskap från engagerade läkare att gå in i breda samarbetsprojekt, även utanför landets gränser.

Kirurgisk behandling

Kirurgin har sin huvudsakliga roll vid icke-småcellig cancer. Behandlingens intention är kurativ, men endast ca 20 procent av patienter med lungcancer kan efter en basal utredning komma i fråga för operation. Av de opererade patienterna är ca 40 procent i livet efter fem år och kan då nästan alltid betraktas som botade. Ett senare insjuknande i lungcancer beror oftast på en ny primärtumör.

Kan risken för återfall efter radikal kirurgi minskas? Cisplatinbaserad kemoterapi har visats förlänga överlevnaden som ensam behandling vid fjärrmetastatisk icke-småcellig lungcancer och som komplement till radioterapi vid lokalt avancerad sjukdom [6].

Kan cytostatika efter operation öka andelen botade patienter? Data från tidigare undersökningar av adjuvant kemoterapi vid icke-småcellig lungcancer är inte konklusiva [6]. Ett par internationella randomiserade studier av adjuvant kemoterapi pågår och en randomiserad undersökning (Swedish adjuvant lung cancer trial, SALT) genomförs för närvarande i Sverige. Rekrytering av patienter till denna studie är angelägen.

Kan kirurgins roll utvidgas? Vid icke-småcellig cancer i stadium IIIAN2, dvs med en primärtumör som inte får vara alltför avancerad och utan påvisad spridning till ipsilaterala eller subkarinala lymfkörtlar, har 25–30 pilotstudier visat att en del patienter kan opereras radikalt efter induktionsbehandling med cytostatika med eller utan radioterapi. I vissa fall ses patologiskt komplett remission, dvs histopatologiskt ingen viabel kvarvarande tumor i resektatet. Påfallande goda överlevnadssiffror har observerats efter operation, och flertalet patienter i dessa protokoll skulle normalt inte komma i fråga för kirurgi. På flera håll pågår randomiserade studier för att värdera de olika komponenterna i behandlingen, och resultat är att vänta de närmaste åren.

Mediastinoskopins roll

Inför beslut om operation är kartläggning av eventuell spridning till

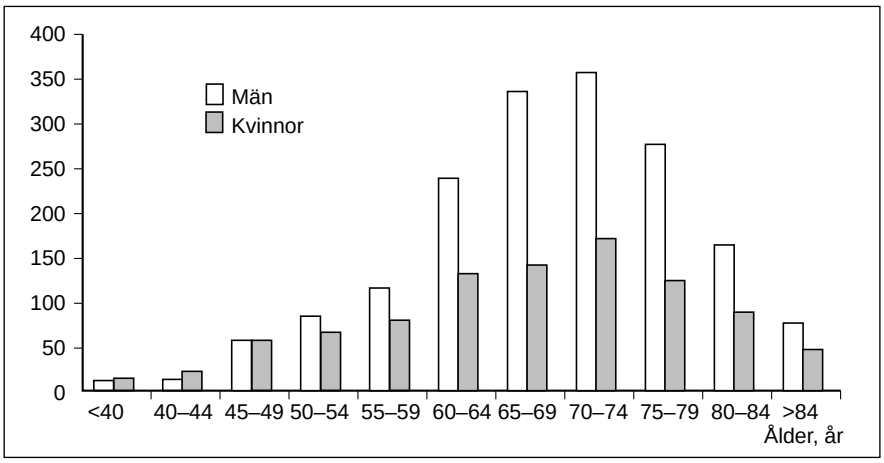
Histologiska huvudtyper

Icke-småcellig lungcancer ca 80 procent
- skivepitelcancer
- adenokarcinom
- storcellig cancer
- adenoskvamös cancer

Småcellig cancer ca 20 procent

Författare

SVERRE SÖRENSON
docent, avdelingsoverlege, lungeavdelingen, Haukeland sykehus, Bergen, Norge; gästredaktör för serien om lungcancer.



Figur 1. Antalet nya fall av lungcancer i Sverige 1992 i olika åldersgrupper bland män respektive kvinnor [2].

lymfkörtlar i mediastinum av central betydelse, såvida andra kontraindikationer mot ett ingrepp ej framkommit. Den cervikala mediastinoskopin var före datortomografins införande standardmetod för att påvisa mediastinal metastasering. Praxis har sedan ändrats. På många håll har man övergått till att primärt utföra datortomografi och sedan göra mediastinoskopi endast om lymfkörtlar större än 1 cm påvisas. I annat fall utelämnas mediastinoskopin. Förfarandet har begränsningar, eftersom även små eller datortomografiskt osynliga körtlar kan innehålla metastaser. Risk finns således för att en del tumörer befinns icke resekabla vid torakotomi.

Värdet av de båda principerna har nyligen belysts i en kanadensisk randomiserad studie [7], där 685 patienter med till synes resekabel, misstänkt eller verifierad icke-småcellig lungcancer randomiserades till att primärt undergå datortomografi eller mediastinoskopi. Tomografi följdes av mediastinoskopi om körtlar med en minsta diameter >1 cm påvisades. Vid ipsilateral intranodal metastasering kunde patienten opereras efter kirurgens bedömning. Resultatet summeras i Tabell III. Den väsentliga slutsatsen är att datortomografi, följd av mediastinoskopi vid påvisad körtelförstoring, inte ger fler »onödiga» torakotomier än den rutinmässiga mediastinoskopin. I Kanada var den rutinmässiga mediastinoskopin också ett dyrare förfarande.

Tabell I. Femårsöverlevnad i några länder enligt Eurocare-studien [3], omfattande 167 086 fall av lungcancer från 30 cancerregister i elva länder 1978–1985. Överlevnaden är åldersstandardiserad. Relativ överlevnad är korrigerad för död i andra sjukdomar i en grupp av motsvarande ålders- och könssammansättning.

	Femårsöverlevnad, procent	
Land	Observerad	Relativ
Danmark	5	7
Engelska register	5	6
Finland	8	10
Franska register	10	12
Holland	10	12
Spanska register	6	7
Schweiziska register	11	14
Tyska register	7	10
Alla	7	8

Tabell II. Överlevnadsdata från västra sjukvårdsregionen 1976–1985, 3 285 patienter [4].

	Observerad femårsöverlevnad, procent
Alla	8,3
Män	7,6
Kvinnor	10,1
Resekerade (n=641)	38
Icke resekerade	1
Småcellig cancer (n=412)	4

Lokalt avancerad NSCLC

Vid lokalt avancerad NSCLC, som ej kan opereras, har kombination av kemo- och radioterapi tilldragit sig ökat intresse. Metaanalys av randomiserade studier har visat att induktionsbehandling med cisplatinbaserad kemoterapi, följd av radioterapi, ger längre överlevnad än enbart radioterapi. Långtidsresultat från en sådan studie presenterades nyligen av Dillman och medarbetare [8]. Efter sju år var överlevnaden dubbelt så hög bland de patienter som fick kombinationsbehandling (Tabell IV). Vid denna tidpunkt är risken för tumörrecidiv så liten att behandlingsresultatet får betecknas som kurativt.

En intressant princip är samtidig radio- och kemoterapi, där radiosensibiliserande egenskaper hos t ex cis- eller karboplatin utnyttjas. Flera randomiserade studier talar för att man på detta sätt kan uppnå ökad lokal kontroll och förlängd överlevnad [9, 10].

En annan tänkbar väg till förbättrad lokal kontroll är hyperfraktionerad radioterapi. Från radiobiologisk synpunkt borde det vara fördelaktigt att dela upp strålbehandlingen i mindre fraktioner som ges två eller tre gånger per dag, vilket också kan kombineras med kortare total behandlingstid. Flera randomiserade studier pågår. Principen diskuteras närmare i seriens artikel om radioterapi.

Fjärrmetastatisk NSCLC

Kurativa mål saknas för patienter med fjärrmetastatisk NSCLC. Meta-

Tabell III. Jämförelse mellan datortomografi och mediastinoskopi [7].

Variabel	Mediastinoskopi	Datortomografi
Antal patienter	342	343
Antal mediastinoskopier	315	155
Antal torakotomier	248	235
Radikaloperation	218	211
Icke-kurativa torakotomier[1]	109	103
Död på grund av lungcancer	152	160

[1] Relativ risk (datortomografi/mediastinoskopi) 0,95(0,75–1,19).

Tabell IV. Långtidsöverlevnad efter kombinerad kemo- och radioterapi [8]. NSCLC stadium III, performance status 0–1. Avmagring < 5 procent de tre senaste månaderna. Ingen tidigare radio- eller kemoterapi. Cytostatika + radioterapi (CT+RT): cisplatin 100 mg/m^2 dag 1 och 29, vinblastin 5 mg/m^2 dag 1, 8, 15, 22, 29. RT 60 Gy i 30 fraktioner start dag 50. RT: 60 Gy under sex till sju veckor.

	CT+RT	RT
Antal patienter	78	77
Överlevnad, procent		
Tid från inklusion, år		
1	54	40
2	26	13
3	24	10
4	19	7
5	17	6
6	13	6
7	13	6

analyser har visat att en modest förlängning av överlevnaden kan uppnås med cisplatinbaserad kemoterapi, men livskvalitetsdata, som är särskilt viktiga i en rent palliativ situation, saknas i stor utsträckning. Preliminärt redovisade data från en nyare och större randomiserad studie som jämför livskvalitet och överlevnad hos 288 patienter som fått antingen kemoterapi eller »best supportive care» talar för att kemoterapin ger både förbättrad livskvalitet och förlängd överlevnad [11].

Det kan bli aktuellt att ompröva den hittills ganska reserverade inställningen till cytostatikabehandling vid fjärrmetastatisk NSCLC, åtminstone för patienter i någorlunda gott allmäntillstånd.

Småcellig cancer

Medan resultaten vid behandling av fjärrmetastatisk sjukdom inte undergått nämnvärda förändringar sedan 1970-talet, har möjligheterna till bot vid begränsad sjukdom förbättrats. Den äldre kemoterapi som baserades på cyklofosfamid, doxorubicin och vinkristin har i stor utsträckning ersatts med cis- eller karboplatin i kombination med etoposid.

Fördelen med platinabaserad behandling är lägre hematologisk toxicitet och större möjlighet till integration med radioterapi. En randomiserad studie talar för att karboplatin plus etoposid har en terapeutisk effekt likvärdig den hos cisplatin plus etoposid [12]. Karboplatin är lättare att administrera och ger färre biverkningar i form av illamående, kräkningar, neuro- och nefrotoxicitet.

Samtidig radio- och kemoterapi vid begränsad småcellig cancer medför ökad toxicitet men sannolikt också en bättre möjlighet till långtidsöverlevnad. Randomiserade studier med den frågeställningen pågår. Tidpunkten för radioterapi har värderats olika i olika undersökningar, men mycket talar för att strålbehandling bör ges tidigt i förloppet [13].

Sammanfattning

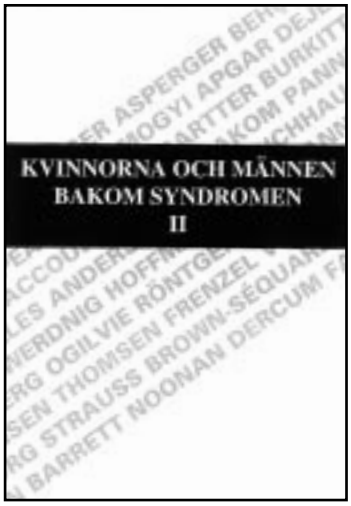
Kombination av flera behandlingsprinciper ger möjligheter att behandla fler lungcancerpatienter med kurativ intention. Det finns i dag också förbättrade metoder för palliation vid avancerad sjukdom, med eller utan förlängning av överlevnaden.

En del nyare palliativa principer kommer att beröras i en särskild artikel i serien.

Referenser

1. Zang EA, Wynder EL. Differences in lung cancer risk between men and women: examination of the evidence. J Natl Cancer Inst 1996; 88: 183-92.
2. Cancer incidence in Sweden 1992. Stockholm: Socialstyrelsen, The National Board of Health and Welfare, Centre for Epidemiology, 1995.
3. Berrino F, Sant M, Verdecchia A, Capocaccia R, Hakulinen T, Estève J, eds. Survival of cancer patients in Europe. The Eurocare study. Lyon: IARC Scientific Publications, 1995: no 132.
4. Malmberg R, Bergman B, Branehög I, Larsson S, Olling S, Wernstedt L. Lung cancer in West Sweden 1976–1985. Acta Oncol 1996; 35: 185-92.
5. Arriagada R, Bretel JJ, Le Chevalier T. Adjuvant radiotherapy and surgery in lung cancer. In: Motta G, ed. Lung cancer – frontiers in science and treatment. Genoa: G Motta Publ, 1994: 611-20.
6. Carbone DP, Minna JD. Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. BMJ 1995; 311: 899-909.
7. Canadian Oncology Group. Investigation for mediastinal disease in patients with apparently operable lung cancer. Ann Thorac Surg 1995; 60: 1382-9.
8. Dillman RO, Herndon J, Seagren SL, Eaton WL, Green MR. Improved survival in stage III non-small-cell lung cancer: seven year follow-up of cancer and Leukemia Group B (CALGB) 8433 trial. J Natl Cancer Inst 1996; 88: 1210-5.
9. Schaake-Koning C, van den Bogaert W, Dalesio O, Festen J, Hoogenhout J, van Houtte P et al. Effects of concomitant cisplatin and radiotherapy on inoperable non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 1992; 326: 524-30.
10. Jeremic B, Shibamoto Y, Acimovic L, Djuric L. Randomized trial of hyperfractionated radiation therapy with or without concurrent chemotherapy for stage III non-small cell lung cancer. J Clin Oncol 1995; 13: 452-8.
11. Thongprasert S, Sanguanmitra P, Juthapan W. Final report on quality of life and clinical outcomes in advanced non-small cell lung cancer. Proceedings American Society of Clinical Oncology (ASCO) 1996; 15: 407.
12. Kosmidis PA, Samantas E, Fountzilas G, Pavlidis N, Apostolopoulou F, Skarlos D. Cisplatin/etoposide versus carboplatin/etoposide chemotherapy and irradiation in small cell lung cancer: a randomized phase III study. Semin Oncol 1994; 21 suppl 6: 23-30.
13. Murray N, Payne DG, Coldman AJ. Multimodality therapy for limited stage small cell lung cancer: combining chemotherapy and thoracic irradiation. In: Pass HI, Mitchell JB, Johnson DH, Turrisi AT, eds. Lung cancer. Principles and practice. Philadelphia: Lippincott–Raven, 1996: 875-98.

Se även artiklarna med start på sidan 1489 i detta nummer.



Helt ny bok om syndrom!

• Boken ”Mannen bakom syndromet” har fått en helt ny efterföljare: ”Kvinnorna och männen bakom syndromen” med 70 artiklar som publicerats i Läkartidningen under perioden 1990–1996.Den tar upp namn som Asperger, Bichat, Fanconi och Waldenström. Här finns också män ”bakom metoden”, exempelvis Doppler och Röntgen.

• Denna nya bok omfattar 248 sidor och är rikt illustrerad, även med färgbilder. Därtill finns en sammanställning (i förminskat utförande) av de uppskattade tidningsomslag som hör till serien. Priset är 190 kronor + porto (60 kronor).

Beställ här:

..... ex ”Kvinnorna och männen bakom syndromen” à 190 kronor + porto.

BESTÄLLARE.....

.....

ADRESS.....

.....

POSTNUMMER/POSTADRESS

.....

.....

Insändes till Läkartidningen,
Box 5603, 114 86 Stockholm.

Telefax 08-20 76 19