

EFFEKTER, MÖJLIGHETER OCH BEGRÄNSNINGAR

Cytostatikabehandling vid småcellig och icke-småcellig lungcancer

Cytostatikabehandling uppfattas allmänt idag som standardbehandling vid småcellig lungcancer, men har en mer omdiskuterad och i alla händelser mindre avgörande roll i behandlingen av icke-småcellig lungcancer. Nya kunskaper om effekter på korttidsöverlevnad och livskvalitet, tillgång till nya lovande cytotatika samt möjligheter till effektivare kombinationsbehandling tillsammans med kirurgi och/eller radioterapi har delvis reviderat en mycket restriktiv inställning och lett till en mer nyanserad uppfattning om värdet av cytotatika-behandling vid icke-småcellig lungcancer.

Introduktionen av modern cytotatikabehandling under 1970-talet innebar ett betydande framsteg i behandlingen av småcellig lungcancer, där man hos flertalet patienter kunde vänta ett oftast snabbt progredierande förlopp, åtminstone under en tidsperiod. Hos en liten andel åstadkoms också sjukdomsfri långtidsöverlevnad, något som tidigare mycket sällan uppnåddes.

Cytostatikabehandlingens roll och målsättning skiljer sig delvis mellan småcellig lungcancer, SCLC, och icke-småcellig lungcancer, NSCLC. Behandlingsprinciper redovisas därför separat för dessa grupper.

SMÅCELLIG LUNGCANCER

Naturalförloppet vid småcellig lungcancer kännetecknas av snabb tillväxt och tidig metastasering. Utan behandling är prognosen i de flesta fall mycket

dyster, med en medianöverlevnad på några månader vid begränsad sjukdom (»limited disease», dvs påvisad tumörväxt begränsad till en lunga och mediastinala och supraklavikulära lymfkörtlar) och ett fåtal veckor vid utbredd eller fjärrmetastatisk sjukdom (»extensive disease», tumörväxt utanför området för begränsad sjukdom).

Majoriteten av patienter har vid diagnosen småcellig lungcancer metastaser till regionala lymfkörtlar, och kirurgi är endast i undantagsfall meningsfull. Flertalet patienter har också kliniskt manifesta eller okulta fjärrmetastaser. Radioterapi har som ensam behandlingsmodalitet därför marginella effekter på överlevnaden, även om tumören i och för sig ofta är känslig för strålbehandling och uppvisar god behandlingsrespons inom strålfältet.

Införandet av cytotatikabehandling under 1970-talet har inneburit en klar förbättring av prognosen vid småcellig lungcancer. Med modern kombinationskemoterapi är idag medianöverlevnaden vid utbredd sjukdom omkring nio månader och vid begränsad sjukdom tolv till femton månader.

Tyvärr kvarstår betydande problem med utveckling av cytotatikaresistens hos tumören, och flertalet patienter får förr eller senare återfall i sjukdomen. En liten andel (knappt 5 procent i ett större patientmaterial [1]) uppnår dock sjukdomsfri femårsöverlevnad, och behandlingen kan hos patientgrupper med goda prognostiska förutsättningar sägas vara kurativt syftande. Prognosfaktorer av betydelse vid småcellig lungcancer inkluderar, förutom tumörstadium, fysiskt funktionsstatus, avmagring, ålder, kön (något sämre prognos för män och äldre patienter) samt vissa laboratorieanalyser som S-LDH, S-ALP och S-Na (höga värden för LDH eller ALP och låga värden för Na innebär sämre prognos).

Aktiva cytotatika

Mer än ett dussin cytotatika har var för sig visat effekt vid småcellig lungcancer. De idag viktigaste och mest använda medlen redovisas i Faktaruta 1. Till de mest aktiva enskilda medlen kan räknas epipodofyllotoxinerna, som i

SERIE

Lungcancer



Tidigare artiklar i serien har publicerats i Läkartidningen nr 16/97.

randomiserade studier givit remissionsfrekvenser kring 70 procent hos tidigare obehandlade patienter, samt platinumpreparaten.

Behandling med kombinationer av två till fyra medel har i randomiserade studier visats vara mer effektiva än enklare regimer [2]. Remissionsfrekvenser varierar som regel mellan 60 och 80 procent hos tidigare obehandlade patienter men är betydligt lägre vid recidivbehandling, dvs om cytotatikabehandling givits tidigare. Någon globalt accepterad standardkombination kan knappast sägas existera. Kombinationen cyklofosamid plus doxorubicin plus vinkristin (COA, CAV), oftast med tillägg av etoposid, har haft en mycket stor användning. Den rekommenderas i ett svenskt vårdprogram för lungcancer, daterat 1991, för de behandlingseenheter som inte har ett eget basprogram för småcellig lungcancer.

Under senare år har cisplatin i kombination med etoposid (EP) vunnit en allt större marknadsandel. Detta är framför allt baserat på randomiserade studier som tyder på att denna kombination är något mer effektiv än CAV, men även på grund av en lägre hematologisk toxicitet och bättre integrationsmöjligheter med radioterapi. Jämförande studier av cisplatin och karboplatin i kombination med epipodofyllotoxiner har inte visat någon skillnad i effekt mellan platinumpreparaten vid småcellig lungcancer, och kombinationen karboplatin plus etoposid har på grund av administreringsvinster och en mindre ogynnsam toxicitetsprofil vunnit status som standardbehandling vid en stor del av landets behandlingscentra. I Faktaruta 2 redovisas principerna för platinumbaserad behandling vid småcellig lungcancer.

De viktigaste skälen att avbryta cyto-



Författare

BENGT BERGMAN

docent, överläkare, lungdivisionen, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg.

ANNONS

ANNONS

ANNONS

ANNONS

statikabehandlingen är tumörprogression och intolerabel toxicitet. Huruvida behandlingen generellt skall fortsätta tills något av detta inträffar är emellertid diskutabelt. Tidigare tillämpades behandlingstider mellan 12 och 24 månader för de patienter som inte dessförinnan måst avbryta behandlingen av något av ovanstående skäl. Efter hand har behandlingstiden vid många centra emellertid kortats betydligt.

Ett flertal randomiserade studier – av vilka de tre största har genomförts i regi av Medical Research Council (MRC) med 497 patienter, European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) med 612 patienter och Cancer Research Campaign (CRC) med 610 patienter – har undersökt betydelsen av behandlingstidens längd för remissionstid och överlevnad vid småcellig lungcancer. Resultaten av dessa studier kan sammanfattas i att kortvarig behandling tycks leda till kortare remissionstider, men om kemoterapi återinsätts vid tumörprogression ses ingen signifikant skillnad i överlevnaden [3].

För närvarande är den rekommenderade behandlingens duration för kemoterapi vid småcellig lungcancer fyra till sex månader, eller cirka sex behandlingscykler, med noggrann uppföljning och beredskap för att återuppta behandlingen vid tumörrecidiv. Frågan om behandlingstidens optimala längd är dock komplex och sammanhänger med valet av cytostatikakombination, annan behandling (framför allt tillägg av radioterapi), samt palliativa vinster vid fördröjd tumörprogression som motvikt till toxiciteten (se nedan).

Alternerande behandling

Motivet för alternerande behandling, dvs att ge omväxlande två eller flera förmodat icke korsresistenta cytostatikakombinationer med likvärd aktivitet, är förekomsten av olika cellkloner med varierande resistensmönster (tumörheterogenitet). Behandlingsprincipen har undersökts i ett stort antal studier, men resultaten är inte entydiga [4], och det finns idag knappast underlag för att i rutinsjukvården rekommendera alternerande cytostatikabehandling vid småcellig lungcancer.

I sammanhanget kan nämnas en intressant iakttagelse av en sannolikt asymmetrisk korsresistens mellan kombinationerna CAV och EP. I fas II-studier, där endera kombinationen satts in som sekundär behandling vid tumörprogression efter induktionsbehandling med den andra kombinationen, har EP efter CAV givit ca 50 procent tumörremissioner [5], medan CAV efter EP endast givit 10–15 procent remissioner. Man har i randomiserade studier också visat att induktionsbehandling med

FAKTARUTA 1

Cytostatika som används vid småcellig lungcancer

| Grupp | Generiskt namn | Läkemedelsnamn |
|---------------------|----------------|---|
| Platinumpreparat | Cisplatin | Cisplatin Nycomed, Lederplatin, Platinol, Platistin |
| | Karboplatin | Paraplatin |
| Alkylerande medel | Cyklofosfamid | Cyklofosfamid Orion, Sendoxan |
| | Ifosfamid | Holoxan |
| Antibiotika | Doxorubicin | Adriamycin, Doxorubicin Nycomed |
| Antimetaboliter | Metotrexat | Emthexat, Methotrexate, Methotrexate Delta West, Tremetex |
| Epipodofyllotoxiner | Etoposid | Eposin, Etopofos, Vepesid |
| | Teniposid | Vumon |
| Vinca-alkaloider | Vindesin | Eldisine |
| | Vinkristin | Oncovin, Vincristine Delta West, Vincristine Lederle |

CAV följt av EP respektive alternerande CAV/EP är effektivare än enbart CAV, vilket sammantaget dock ger stöd åt cisplatin-etoposid-kombinationens fördelar snarare än åt den alternerande behandlingsprincipen.

Doseringens betydelse

Effekten av cytostatikabehandling vid småcellig lungcancer är till en del dosberoende såtillvida att låga doser i allmänhet ger sämre effekt än »normala» doser. Studier av mycket höga doser, eventuellt i kombination med autolog benmärgstransplantation, givet antingen initialt eller i slutet av induktionsbehandlingen (late intensification), har inte entydigt visat fördelar ur överlevnadssynpunkt. Nya tekniker för understödjande behandling med perifer stamcellsskörd och moderna kolonistimulerande faktorer (G-CSF, GM-CSF) har emellertid lett till ett nytt intresse för behandlingsprincipen, som för närvarande studeras vid flera centra i USA och

Europa. Kolonistimulerande faktorer har också utnyttjats i studier av ökad dosintensitet. Behandling med kolonistimulerande faktorer leder till en snabbare återhämtning av benmärgen, vilket medger att intervallen mellan varje cytostatikabehandling kan kortas ner. Preliminära resultat från studier av denna behandlingsprincip, bl a från kanadensiska NCI och amerikanska SWOG, har varit uppmuntrande med mycket höga responstal och något bättre medianöverlevnad än förväntat.

En randomiserad brittisk studie har också visat något bättre tvåårsöverlevnad än i kontrollgruppen som fått konventionell behandling [6]. Samtidigt sågs vid ökad dosintensitet generellt högre toxicitet och fler tidiga behandlingsrelaterade dödsfall, och effekterna på den totala överlevnaden var små. Behandlingsresultaten är dock tillräckligt intressanta för att motivera uppföljande större, kontrollerade studier vid småcellig lungcancer med fokusering på långtidsöverlevnaden.

Kombinationsbehandling

Ett dussintal randomiserade studier har undersökt effekten av tilläggsbehandling med torakal radioterapi. Flera av dessa, men inte alla, har visat något bättre överlevnad vid begränsad sjukdom om torakal radioterapi givits under något skede av cytostatikabehandlingen. I en studie var överlevnaden tvärtom något sämre än vid enbart kemoterapi, och värdet av kombinationsbehandlingen har under hela 1980-talet varit mycket omdebatterat.

Metaanalyser har dock klart visat att kombinationsbehandling med kemoterapi och torakal radioterapi ger en ökad chans till långtidsöverlevnad hos patienter med begränsad sjukdom, även om ökningen är ganska modest med en treårsöverlevnad på ca 15 procent jämfört

FAKTARUTA 2

Principer vid behandling med platinumpreparat plus epipodofyllotoxiner vid småcellig lungcancer. Behandlingen ges under sex cykler, eller till dess tumörprogression alternativt intolerabel toxicitet inträffar. Cykellängd tre till fyra veckor. (Karboplatin kan även doseras med hänsyn till njurfunktionen enligt Calverts princip.)

| | | |
|---------|-------------------------|--|
| Dag 1 | cisplatin | 75–100 mg/m ² iv |
| | alternativt karboplatin | 300–400 mg/m ² iv |
| Dag 1–5 | etoposid | 70 mg/m ² iv (120 mg/m ² po) |
| | alternativt teniposid | 50 mg/m ² iv |

med ca 10 procent vid enbart kemoterapi [7].

Dessa data har lett till en idag i stort sett global acceptans av behandlingsprincipen vid begränsad sjukdom. Där emot finns det inga belägg för att radioterapi skulle ha någon effekt på överlevnaden vid utbredd sjukdom. Resultaten från en av metaanalyserna ger också anledning att vara återhållsam med torakal radioterapi till patienter över 70 år, där tilläggseffekten på överlevnaden ej kunnat visas.

Värdet av profylaktisk hjärnbestrålning är fortfarande omdebatterat. Det används vid många centra som tilläggsbehandling för patienter med komplett tumörremission efter konventionell induktionsbehandling, och sägs då vara en del i en kurativt syftande kombinationsbehandling. Den ökade kurativa potentialen har dessvärre hittills inte kunnat visas i prospektiva randomiserade studier, varför profylaktisk hjärnbestrålning i dagsläget knappast kan motiveras av kurativa mål.

Däremot finns det goda belägg för att profylaktisk hjärnbestrålning medför en minskad incidens av hjärnmetastaser vilket kan vara skäl att överväga metoden i »profylaktiskt palliativ» syfte. Här behövs dock jämförande studier fokuserade på toxicitet, effekt och livskvalitet för att avgöra hur metoden bäst appliceras i klinisk praxis.

I ett fåtal fall av småcellig lungcancer i stadium I (företrädesvis perifera små tumörer utan kliniskt verifierad metastasering) kan kirurgi övervägas som primärbehandling. Även om enstaka patienter i denna grupp kan överleva med enbart kirurgisk behandling rekommenderas generellt postoperativ adjuvant behandling med konventionell kemoterapi.

Behandling vid dålig prognos

Vissa patientgrupper med småcellig lungcancer kan bedömas vara mindre lämpliga för konventionell aggressiv kombinationskemoterapi, t ex gamla patienter (över 70–75 år), patienter i mycket dåligt funktionstillstånd samt patienter med mycket avancerad tumörsjukdom. Den kurativa potentialen är i dessa fall negligerbar, och den huvudsakligen palliativa målsättningen med behandlingen måste nog vägas mot risken för allvarliga biverkningar.

Monoterapi med teniposid eller etoposid kan här vara ett bra behandlingsalternativ. Båda medlen har i randomiserade studier av patienter över 70 år men i relativt gott funktionstillstånd resulterat i remissionstal mellan 70 och 80 procent, samt en medianöverlevnad kring elva månader [8].

Den subjektiva toxiciteten har i dessa studier varit låg. Teniposid kan ges i

dosen 80 mg/m² intravenöst och etoposid 100 mg/m² iv dagligen under fem dagar var tredje vecka. Etoposid kan även ges peroralt. Biotillgängligheten varierar dock vid peroral administrering, dels som en funktion av dosen, dels beroende av lever- och njurfunktion.

Doser på 800 mg/m² fördelade över fem dagar har hos äldre patienter i gott funktionstillstånd givit responstal över 70 procent och tolererats väl, medan samma dosering hos patienter i dåligt funktionstillstånd inneburit allvarlig toxicitet. Behandling med en fast dos på 200 mg/dag i fem dagar har i en studie av äldre patienter givit resultat liknande dem vid intravenös behandling (se ovan) och är därför ett tänkbart behandlingsalternativ.

IKKE-SMÅCELLIG LUNGCANCER

Vid icke-småcellig lungcancer föreligger generellt låg känslighet för cytostatika, och cytostatikabehandling har som ensam behandling inte någon kurativ potential vid denna tumörtyp. I avsaknad av data som ger stöd för palliativa eller livsförlängande effekter har inställningen till cytostatikabehandling vid icke-småcellig lungcancer med fog tidigare varit mycket restriktiv, och behandling utanför studieprotokoll har i princip bannlysts i Sverige. Med tillgång till effektiv understödjande behandling mot t ex illamående och kräkningar, och med nya kunskaper om effekter på korttidsöverlevnad och livskvalitet, kan man diskutera om det finns motiv att överväga en mer nyanserad behandlingspolitik.

Aktiva cytostatika

De mest använda aktiva cytostatikamedlen vid icke-småcellig lungcancer är cisplatin, karboplatin, ifosfamid, vindesin, etoposid och mitomycin. Med aktiva medel menas som regel cytostatika som i fas II-studier givit tumörremissioner hos minst 15 procent av patienterna. I mindre serier har högre remissionstal rapporterats för vissa medel, men patienturvalet har här stor betydelse, och resultaten har sällan reproducerats i större, jämförande studier. För etoposid och karboplatin är remissionsfrekvensen i fas II-studier något lägre, ca 10 procent. De brukar ändå räknas som aktiva vid icke-småcellig lungcancer på grundval av resultaten från kontrollerade studier, där preparaten kombinerats respektive jämförts med cisplatin eller cisplatinbaserad kombinationsbehandling (se nedan).

Kombinationsbehandling med två eller tre medel ger oftast något högre remissionstal, varierande mellan 20 och 30 procent i större serier. Nästan alla tu-

mörremissioner är partiella, och kompletta remissioner (ingen kvarvarande tumör påvisas vid reevaluering) är sällsynta.

De mest använda behandlingsregimerna baseras idag på cisplatin, som oftast kombineras med etoposid eller vindesin. Karboplatin, som vid småcellig lungcancer synes vara fullt jämförbar med cisplatin när det gäller remissionsfrekvens och effekter på överlevnaden, har vid icke-småcellig lungcancer inte haft samma övertygande effekt, åtminstone inte vad gäller remissionsfrekvens. Det finns dock inget enkelt samband mellan remissioner och överlevnad, och i jämförande studier av karboplatin och olika cisplatinbaserade kombinationer vid icke-småcellig lungcancer har karboplatin givit minst lika bra överlevnad [9].

Som tredje preparat i cisplatinbaserade behandlingskombinationer har ifosfamid och mitomycin använts. Remissionstalen har här varit jämförbara eller något bättre än de man ser med tvådrogsbehandling, men med högre toxicitet och utan påvisad överlevnadsvinst.

Målsättning och behandlingsprinciper

Cytostatikabehandling kan principiellt övervägas hos patienter med avancerad icke-småcellig lungcancer, där kirurgi eller kurativt syftande radioterapi ej kan erbjudas. Målsättningarna med behandlingen är i sådana fall att uppnå symptomlindring och att motverka den försämring av livskvaliteten som ofta ses vid tumörprogression. Dessa målsättningar har, med stöd av nyare data (se nedan), ett visst fog. Huruvida behandlingen också kan påverka överlevnaden har undersökts i ett flertal randomiserade studier, där resultaten varierat något, men där metaanalyser av cisplatinbaserad behandling pekar på en förlängning av medianöverlevnaden med två till tre månader och något bättre ettårsöverlevnad än i patientgrupper som endast erhåller understödjande behandling [10].

Denna överlevnadsvinst kan möjligen värderas olika, och därför användas i argumentationen såväl för som emot cytostatikabehandling vid icke-småcellig lungcancer. I avsaknad av kontraindikationer mot cytostatikabehandling, såsom dåligt funktionstillstånd, organsvikt, psykisk oklarhet, eller mycket utbredd tumörsjukdom, bör i det enskilda fallet patientens preferenser efter full information vägas tungt i beslutsprocessen.

I de fall cytostatikabehandling ges utanför studieprotokoll kan följande principer tillämpas: Sannolikt bör man använda platinumbaserad behandling, och i första hand cisplatin. Som andra

medel kan etoposid eller vindesin väljas, även om konkurrerande kandidater seglar upp bland nyare cytostatika (se nedan). Behandlingseffekten bör utvärderas efter två till fyra behandlingscykler. Om ingen subjektiv förbättring eller objektiv tumörrespons påvisas kan man överväga att avbryta behandlingen, som i alla händelser bör begränsas till sex till åtta cykler. Behandlingen skall alltid avbrytas vid tecken till tumörprogression.

Kombinationsbehandling

Cytostatikabehandling vid icke-småcellig lungcancer har sannolikt större kurativ potential i kombinerade behandlingsmodeller. Här redovisas aktuellt status för kombinationsbehandling med strålbehandling och/eller kirurgi.

Vid lokalt avancerad icke-småcellig lungcancer, där kirurgi primärt ej är genomförbar eller meningsfull på grund av metastasering till mediastinala lymfkörtlar (stadium IIIa) eller mediastinal inväxt av primärtumören (stadium IIIb), ges på många håll torakal radioterapi som primärbehandling. Behandlingsintentionen anges ofta som kurativ i patientgrupper med gynnsamma prognostiska förutsättningar, även om femårsöverlevnaden i tidigare studier har varit så låg som ca 5 procent, och det aldrig säkert har visats i kontrollerade studier att strålbehandling vid de aktuella tumörstadierna har effekt på långtidsöverlevnaden. Man har däremot i randomiserade studier visat att såväl medianöverlevnad som ett- och tvåårsöverlevnad förbättras i denna patientgrupp om man kombinerar strålbehandlingen med inledande cisplatinbaserad cytostatikabehandling [11].

Sekventiell kemoradioterapi kan därför motiveras hos patienter med lokoregionalt avancerad icke-småcellig lungcancer men i övrigt goda prognostiska förutsättningar.

Även om kirurgi är den behandling som har den största kurativa potentialen vid lungcancer, får en betydande del av opererade patienter återfall i sjukdomen, och femårsöverlevnaden i större material ligger kring 40 procent. I majoriteten av återfallen ses fjärrmetastaser eller en kombination av lokoregionalt recidiv och fjärrmetastaser. Mot denna bakgrund har värdet av postoperativ (adjuvant) cytostatikabehandling undersökts i ett par större och några mindre studier, vilka också varit föremål för metaanalyser. Resultaten pekar på en måttligt ökad chans till femårsöverlevnad om cisplatinbaserad behandling används. Det pågår idag flera stora randomiserade studier, varav en svensk multicenterstudie, med syfte att avgöra frågan om värdet av postopera-

tiv adjuvant cisplatinbaserad cytostatikabehandling vid icke-småcellig lungcancer.

En annan aktuell och intressant fråga är om man med preoperativ (neoadjuvant) kemoterapi eller kemoradioterapi kan göra tumörer i stadium IIIa resektibla och förbättra chansen till överlevnad. Preliminära data visar att man med aggressiv kombinationsbehandling kan åstadkomma en hög frekvens remissioner, som i vissa fall medger komplett kirurgisk resektion av en tidigare inresektabel tumör [12]. Ett flertal större multicenterstudier pågår för att belysa effekter på överlevnaden av såväl kirurgin som den preoperativa behandlingen i denna komplexa behandlingsstrategi.

Nyare cytostatika

Mot bakgrund av de hittills tämligen modesta behandlingsresultaten vid avancerad icke-småcellig lungcancer finns ett uppenbart behov av mer effektiva medel för systemisk sjukdomskontroll. Av de nya cytostatika som idag genomgått fas II-prövning vid denna tumörtyper är några av intresse för fortsatt utvärdering i kontrollerade studier. I Tabell I redovisas kumulativa remissions-

Tabell I. Nyare cytostatika med effekt vid icke-småcellig lungcancer. I tabellen anges kumulativa tal från publicerade studier (maj 1996).

| Preparat | Antal patienter | Andel remissioner, procent |
|---------------------|-----------------|----------------------------|
| Vinorelbin | 347 | 23 |
| Paklitaxel | 154 | 21 |
| Docetaxel | 262 | 24 |
| Irinotecan (CPT-11) | 161 | 34 |
| Gemcitabin | 332 | 22 |

tal för nedan diskuterade preparat vid enkeldrogbehandling av icke-småcellig lungcancer.

Vinorelbin, (Navelbine), en ny vinca-alkaloid som nyligen registrerats i Sverige, har i omfattande prövningar framför allt i Frankrike visat lovande effekt vid icke-småcellig lungcancer, och resultaten från en randomiserad studie visar att vinorelbin plus cisplatin är effektivare än vindesin plus cisplatin, vad gäller både tumörrespons (30 procent mot 19) och medianöverlevnad (40 veckor mot 32 veckor) [13]. Den hematologiska toxiciteten är dosbegränsande, medan neurotoxiciteten som brukar ses vid behandling med vinca-alkaloider är minimal.

Paklitaxel (Taxol) är en semisyntetisk produkt som från början utvunnits från barr av idegran och som tillhör en ny grupp cytostatika (taxoider). Pakli-

taxel har i fas II-studier av kombinationsbehandling med platinumpreparat visat jämförelsevis god effekt vid icke-småcellig lungcancer, med remissionstal varierande mellan 31 och 47 procent i kombination med cisplatin, och mellan 27 och 63 procent [14] i kombination med karboplatin. Paklitaxel plus cisplatin har i en av ECOG nyligen genomförd randomiserad studie, presenterad vid ASCO 1996, givit bättre tumörrespons än etoposid plus cisplatin (ca 29 procent mot 12) och något bättre ettårsöverlevnad (ca 38 procent mot 32). Den dosbegränsande toxiciteten av paklitaxel är benmärgssuppression.

Docetaxel (Taxotere) är ett annat preparat i gruppen taxoider som visat aktivitet vid icke-småcellig lungcancer. En intressant iakttagelse är jämförelsevis höga remissionstal (över 20 procent) i två studier av tidigare cisplatinbehandlade patienter, vilket antyder potentiella fördelar vid kombinationsbehandling med dessa preparat. Dosbegränsande toxicitet av docetaxel är benmärgssuppression, men preparatet kan också förorsaka vätskeretention med risk för pleuraeffusioner, varför steroidskydd krävs i samband med behandlingen.

Irinotecan (CPT-11) är ett nytt medel i gruppen topoisomeras I-hämmare. Förutom dokumenterad effekt som enkeldrog vid icke-småcellig lungcancer har CPT-11 visat lovande effekt i kombination med cisplatin, med remissionstal kring 50 procent i två fas II-studier. Dosbegränsande toxicitet vid behandling med CPT-11 har varit diarré och benmärgssuppression. Topotecan (ej i tabellen) är en annan topoisomeras I-hämmare som studerats vid icke-småcellig lungcancer, dock med modesta responstal hittills.

Gemcitabin (Gemzar) är en ny antimetabolit som visat lovande effekt vid icke-småcellig lungcancer [15]. Preparatet har till skillnad från flertalet traditionella medel ringa benmärgstoxicitet vid rekommenderad dosering och är intressant för fortsatt utvärdering i kombinationsbehandling, framför allt med cisplatin. Preliminära data från studier av sådan kombinationsbehandling pekar på en remissionfrekvens kring 53 procent (kumulativa data från tre fas I- och II-studier inkluderande sammanlagt 75 patienter).

Biverkningar och livskvalitet

Tveksamheter och diskussioner kring värdet av cytostatikabehandling vid lungcancer i allmänhet, och vid icke-småcellig lungcancer i synnerhet, beror till en del på den icke obetydliga toxicitet som i många fall är förknippad med behandlingen. I relation till den generellt låga kurativa potentialen vid avancerad sjukdom måste behandlings-

toxiciteten tillmätas stor betydelse vid implementeringen av studieresultat i klinisk praxis.

Biverkningsprofilen varierar mellan olika behandlingskombinationer, och toleransen för behandlingen varierar mycket mellan olika individer. Vanliga subjektiva biverkningar av de mest använda cytostatikamedlen vid lungcancer inkluderar illamående och kräkningar, hårfall, allmän trötthet samt benmärgspåverkan med övergående leukopeni och åtföljande infektionsrisk. Vissa medel, t ex vinca-alkaloider och cisplatin, är neurotoxiska och kan ge perifer neuropati. Kombinationsbehandling med radioterapi adderar specifik toxicitet (t ex dysfagi), och ökar risken för benmärgstoxicitet och allmänsymtom som trötthet och aptitlöshet.

Under senare år har litteraturen åter speglat ett ökat intresse för utvärdering av sjukdomens och behandlingens samantagna effekter på patienternas välbefinnande och livskvalitet. Flera kliniska behandlingsstudier vid lungcancer har för detta syfte inorporerat särskilda skattningsinstrument (oftast patientadministrerade frågeformulär). Även om resultaten hittills är svåra att sammanfatta i övergripande slutsatser kan vissa mönster skönjas [16].

Fysisk och psykosocial hälsa eller funktion under cytostatikabehandling är delvis relaterad till tumörrespons. Så länge tumörprogression ej inträffar ses i allmänhet ingen uttalad försämring av den genomsnittliga fysiska funktions-skattningen hos behandlade patienter, och den emotionella funktionen brukar förbättras (dvs graden av oro och depression minskar). Patienter som uppnår objektiv tumörrespons på behandlingen rapporterar ofta en snabb reduktion av fokala tumörrelaterade symtom, såsom hosta, dyspné och bröstsmärta. Tumörprogression är å andra sidan oftast associerad med en fortlöpande försämring av såväl fysisk som psykosocial funktion.

Analogt med ovanstående ses i allmänhet mer gynnsamma effekter av cytostatikabehandling på livskvaliteten vid småcellig lungcancer än vid icke-småcellig lungcancer. Huruvida patienter med avancerad icke-småcellig lungcancer som behandlas med cytostatika generellt har ett mer gynnsamt förlopp av livskvaliteten än patienter som endast får understödande behandling återstår att visa i kontrollerade studier, vilka pågår på flera håll. Effekten kan förstås variera med behandlingsregimen och dess toxicitetsprofil.

Preliminära data från studier av platinumbaserad behandling talar för att livskvaliteten försämras snabbare hos patienter som endast erhåller understödande behandling, och det samlade

intrycket av tillgängliga data talar för att symtom och funktionspåverkan av grundsjukdomen generellt har större inverkan på patienternas välbefinnande än den behandlingsrelaterade toxiciteten.

Komplexiteten i relationen mellan sjukdom, behandling och livskvalitet kan belysas i en jämförande studie av behandlingsduration (sex eller tolv cytostatikacykler) vid småcellig lungcancer som genomfördes av brittiska MRC [17]. Livskvaliteten skattades dagligen av patienterna i ett kortare formulär i dagboksformat. Under induktionsbehandlingen sågs uttalade men kortvariga försämringar i ett flertal livskvalitetsvariabler. Patienter som erhöll fortsatt behandling efter sex cykler fortsatte att rapportera kortvariga försämringar men återgick mellan varje behandling till ett »normalt» grundläge, medan patienter i kontrollgruppen som inte erhöll behandling efter sjätte cykeln rapporterade en gradvis stigande grundnivå av dysfunktion och emotionell stress, dock utan några dramatiska toppar. Vilket av dessa förlopp som representerar den totalt bästa livskvaliteten är inte helt självklart.

UTVECKLING

Under de närmaste åren kommer den kliniska forskningen och utvecklingen kring cytostatikabehandling vid lungcancer sannolikt att följa fyra huvudlinjer: 1. Fortsatt utveckling och prövning av nya och förhoppningsvis effektivare cytostatika vid icke-småcellig lungcancer; 2. Fortsatt utvärdering av cytostatikabehandlingens roll i kombinerade behandlingsmodaliteter med kurativ intention vid icke-småcellig lungcancer; 3. Utvärdering av dosintensiv behandling med stöd av kolonistimulerande faktorer och stamcellsskörd vid begränsad småcellig lungcancer; 4. Studier av kostnadseffektivitet vid palliativ cytostatikabehandling av såväl småcellig lungcancer som icke-småcellig lungcancer. Tillgången till väldokumenterade instrument för livskvalitetsskattning medger att man i ekvationen för kostnadseffektivitet kan inräkna inte bara behandlingskostnader och eventuella överlevnadsvinster, utan också effekter på patientens subjektiva välbefinnande.

Referenser

1. Lassen U, Østerlind K, Hansen M, Dombrowsky P, Bergman B, Hansen HH. Long-term survival in small-cell lung cancer: posttreatment characteristics in patients surviving 5 to 18+ years – an analysis of 1 714 consecutive patients. *J Clin Oncol* 1995; 13: 1215-20.
2. Green MR. Phase III chemotherapy trials in

small cell lung cancer. *Lung Cancer* 1989; 5: 178-85.

3. Splinter TAW. Chemotherapy of small-cell lung cancer: duration of treatment. *Lung Cancer* 1989; 5: 186-95.
4. Østerlind K. Alternating or sequential chemotherapy in small cell lung cancer? *Lung Cancer* 1989; 5: 173-7.
5. Einhorn LH, Crawford J, Birch R, Omura G, Johnson DH, Greco FA. Cisplatin plus etoposide consolidation following cyclophosphamide, doxorubicin, and vincristine in limited small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1988; 6: 451-6.
6. Woll PJ, Hodgetts J, Lomax L, Bildet F, Cour-Chabernaud V, Thatcher N. Can cytotoxic dose-intensity be increased by using granulocyte colony-stimulating factor? A randomized controlled trial of lenograstim in small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1995; 13: 652-9.
7. Arriagada R, Pignon JP, Ihde DC, Johnson DH, Pery MC, Souhami RL et al. Effect of thoracic radiotherapy on mortality in limited small cell lung cancer. A meta-analysis of 13 randomized trials among 2 140 patients. *Anticancer Res* 1994; 14: 333-5.
8. Bork E, Ersbøll J, Dombrowsky P, Bergman B, Hansen M, Hansen HH. Teniposide and etoposide in previously untreated small-cell lung cancer: a randomized study. *J Clin Oncol* 1991; 9: 1627-31.
9. Bonomi PD, Finkelstein DM, Ruckdeschel JC et al. Combination chemotherapy versus single agents followed by combination chemotherapy in stage IV non-small cell lung cancer: a study of the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 1989; 7: 1602-13.
10. Souhami RL, Stewart LA, Arriagada R, Parmar M, Le Chevalier T, Pignon JP. A data-based meta-analysis of randomised trials of chemotherapy versus best supportive care in advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 1994; 11 suppl 2: 24-5.
11. Le Chevalier T, Arriagada R, Quoix E, Ruffie P, Martin M, Douillard JY et al. Radiotherapy alone versus combined chemotherapy and radiotherapy in unresectable non-small cell lung carcinoma. *Lung Cancer* 1994; 11 suppl 1: 5239-44.
12. Pujol JL, Rossi JF, Le Chevalier T, Daures JP, Rouanet P, Douillard JY et al. Pilot study of neoadjuvant ifosfamide, cisplatin, and etoposide in locally advanced non-small cell lung cancer. *Eur J Cancer* 1990; 26: 798-801.
13. Le Chevalier T, Brisgand D, Douillard JY, Pujol JL, Alberola V, Monnier A et al. Randomized study of vinorelbine and cisplatin versus vindesine and cisplatin versus vinorelbine alone in advanced non-small-cell lung cancer: results of a European multicenter trial including 612 patients. *J Clin Oncol* 1994; 12: 360-7.
14. Langer CJ, Leighton JC, Comis RL, O'Dwyer PJ, McAleer CA, Bonjo CA et al. Paclitaxel and carboplatin in combination in the treatment of advanced non-small-cell lung cancer: a phase II toxicity, response, and survival analysis. *J Clin Oncol* 1995; 13: 1860-70.
15. Hansen HH, Lund B. Single agent therapy with gemcitabine in lung cancer – a review. *Lung Cancer* 1994 11 suppl 2: 28-9.
16. Bergman B, Aaronson NK. Quality-of-life and cost-effectiveness assessment in lung cancer. *Curr Opin Oncol* 1995; 7: 138-43.
17. Fayers PM, Bleehen NM, Girling DJ, Stephens RJ. Assessment of quality of life in small-cell lung cancer using a Daily Diary Card developed by the Medical Research Council Lung Cancer Working Party. *Br J Cancer* 1991; 64: 299-306.