

LOKAL KONTROLL AV LUNGCANCER

Endast en liten del av alla patienter med lungcancer kan botas, och lungcancervård är därför till stor del en fråga om palliation. I många fall kan en rent lokal effekt av en lungcancer kraftigt försämra patientens livskvalitet.

Viktiga framsteg det senaste årtiondet har lett till att man har goda möjligheter till lokal kontroll – och i vissa fall till och med bot – av tumörer i luftrören. Det har skett genom en intensiv utveckling av laserbehandling, brakyterapi, fotodynamisk terapi och stentning.

Majoriteten av alla patienter med lungcancer har vid diagnosen en inoperabel cancer, och av den operabla minoriteten kommer drygt två tredjedelar att få recidiv eller en ny lungtumör. Lungcancervård är därmed till största delen fråga om palliation. Detta är mera krävande än bot men minst lika givande, och för ett optimalt resultat behövs ett intimt samarbete mellan lungspecialister, onkologer, radiologer, öronläkare, husläkare med flera och hemsjukvård och hospisvård. Det viktigaste är intresse, erfarenhet och kunskap hos alla inblandade vårdgivare, och inte minst viktigt är samarbetet och kontinuiteten i vården.

Många lokala komplikationer, t ex skelettmetastaser, hjärnmetastaser, pleurametastaser, kan när som helst i förloppet kräva riktad behandling. Det är viktigt att inte vara för fatalistisk här; om läkaren inte har sett patienten tidigare kan han få ett alltför negativt intryck av patientens sjukdom, och förvägra en behandling som avsevärt kan för-

bättra tillståndet. Till exempel kan ett stort pleuraexsudat eller en liten lokal tumör som täpper till en huvudbronk leda till att patienten ter sig nästan moribund, trots att en relativt enkel behandling kan ge ytterligare flera månader av liv med god livskvalitet.

Å andra sidan skall man naturligtvis inte satsa på någon form av mera avancerad behandling när patienten på grund av en stor tumörbörda inte har någon nytta av den.

Enklare palliativa ingrepp, som t ex pleuratappning, kan och bör alltid provas, och i detta fall är regeln enkel: om patienten blir kliniskt förbättrad av tappning skall man göra en pleurodes snarast. I andra fall kan den rent lokala effekten av en lungcancer kraftigt försämra patientens livskvalitet. En lob eller en hel lunga kan slås ut av en ganska liten men strategiskt placerad tumör, som antingen ger en atelektas eller bara genom lokalt hinder förhindrar gasutbytet. Detta kan också leda till upprepade infektioner och andra symtom som besvärlig hosta eller hemopty. Sammantaget kan detta kraftigt påverka patientens livskvalitet.

Viktiga framsteg det senaste årtiondet har lett till att man nu har goda möjligheter till lokal kontroll – i vissa fall till och med bot! – av tumörer i luftrören (både primära cancerformer och metastaser). Framstegen har skett genom en intensiv utveckling av lokala terapier såsom laserbehandling, brakyterapi, fotodynamisk terapi och stentning [1-3]. Av praktisk nödvändighet måste dessa terapier centraliseras, eftersom de kräver specialutrustning och erfarenhet. Tyvärr har dessa tekniker långt ifrån utnyttjats till fullo i vårt land, och med de ekonomiska ramar som är den bistra verkligheten idag finns det risk att detta förhållande fortsätter. Det är dock knappast acceptabelt att enbart de som bor i vissa storstäder skall få tillgång till dessa terapier.

Indikationerna för de olika lokala terapierna överlappar till viss del, och beroende på lokala resurser och lokal erfarenhet har olika behandlingstraditioner utvecklats även i Sverige. Erfarenhet av alla former bör dock finnas på de ställen där terapierna används så att

SERIE

Lungcancer



Härmed avslutas serien om lungcancer. Tidigare artiklar i serien har publicerats i Läkartidningen nr 16/97, 18/97 och 20/97.

maximal effekt kan nås hos varje enskild patient.

Det är också viktigt att komma ihåg att palliation är meningsfullt endast om tumören i övrigt inte är alltför framskriden och patienten är i ganska gott skick annars. Om det t ex föreligger en symptomgivande hjärnmetastas eller en allmän avtackling som omöjliggör annat än sängläge skall man inte ge någon lokal palliation för att häva exempelvis en atelektas.

Tilltagande andfåddhet eller besvärande nytillkommen hosta är symtom som bör föranleda noggrann auskultation. Vid stenosljud över något större luftrör (trachea, huvudbronker) bör bronkoskopi göras inom några dagar – det är lättare att åtgärda en komprimerad bronk än en helt tilltäppt med stor atelektas.

Fotodynamisk terapi

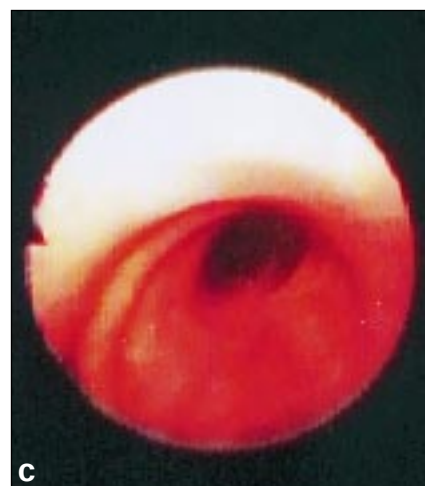
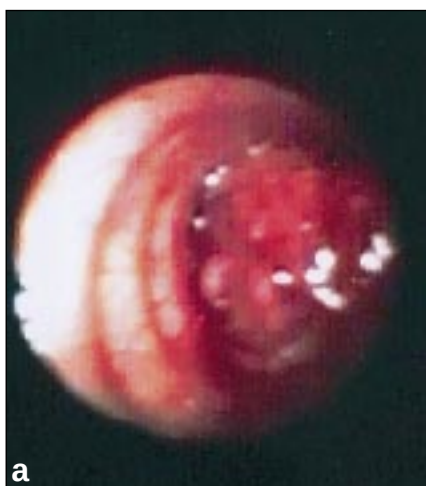
Den fotodynamiska terapin har en särställning i detta sammanhang, eftersom den inte kan användas för palliation i luftrören, utan tänken för att eliminera tidiga och ytliga tumörer. Tekniken bygger på att tumörceller selektivt retinerar ett speciellt ämne som vid senare belysning med särskild våglängd sönderfaller och blir cytotoxiskt. Därmed blir tumören ljuskänslig. De ämnen som används är derivat av hematoporfyrin, där det mest kända kallas fotofrin. Ljuset måste administreras med laserteknik för att man skall kunna få den intensitet som behövs med rimliga belysningstider.

Vid tumörer i luftrören som inte är tjockare än en centimeter – det är nämligen det djup som ljuset kan penetrera till – kan man få en selektiv elimination av maligna celler [2-4]. Svårigheten är att hitta tumörerna så tidigt, och efter-

Författare

GUNNAR HILLERDAL

docent, överläkare, lungkliniken, Karolinska sjukhuset, Stockholm.



Figur 1 a. Inoperabel skivepitelcancer i vänster huvudbronk som helt täpper till lumen. **b.** Efter extern radioterapi. Ser bättre ut, det finns nu ett lumen, men det är fortfarande trångt. **c.** Efter brakyterapi: fullgod passage.

som detta i praktisk klinik sällan förekommer har metoden tyvärr en begränsad betydelse.

Nackdelarna med terapin är flera. För det första måste ämnet tillföras ett eller några dygn före behandlingen, och det är viktigt att sedan ge behandlingen i rätt tid. Selektiviteten är inte heller hundraprocentig, och upptag i huden gör att patienten blir ljuskänslig och måste undvika solljus i flera veckor; under den första veckan måste han vistas enbart i mörka rum. Här pågår en farmakologisk utveckling med allt mer effektiva och samtidigt allt mer selektiva läkemedel. I framtiden kommer man att kunna minska doserna och även i större utsträckning minska ljuskänsligheten i huden.

Man har sedan länge vetat att upptaget av fotofrin också medför en förändrad fluorescens hos tumörcellerna, och detta kan användas för diagnostik av tidiga ytliga cancerformer. En liten cancer i luftrören kan man nämligen sällan eller aldrig se i det vanliga bronkoskopet, eftersom de för ögat synliga förändringarna är obefintliga eller alltför små. Även om betydligt mindre mängder fotofrin krävs för diagnostik än för behandling, finns det ändå nackdelar: det är ej helt biverkningsfritt, det måste ges i rätt tid före diagnostik m m.

Ett stort framsteg är därför en teknik som utvecklats i Kanada. Där experimenterade man med allt lägre doser och allt känsligare ljusdetektorer och det visade sig då att maligna (och även premaligna!) cellförändringar i luftrören ger en ändrad fluorescens vid vissa våglängder även utan att något kemiskt ämne givits till patienten. Detta var i och för sig ingen ny kunskap, men det var första gången som den kunde tillämpas praktiskt.

Tekniken finns nu kommersiellt tillgänglig, och genom en enkel bronkoskopi utan någon särskild förbehandling av patienten kan man upptäcka carcinoma in situ och premaligna föränd-

ringar ned till en millimeters storlek [5]. Om detta kommer att få klinisk betydelse i praktiken återstår att se; man kan tänka sig att kraftigt utöka indikationerna för att göra bronkoskopier i olika riskgrupper, kanske regelmässigt undersöka alla storrökare som har lyckats sluta etc. I Sverige finns tyvärr inte denna utrustning ännu.

Klart är, kan man diagnostisera lungcancer när den endast är millimeterstor kan den fotodynamiska terapin komma att öka i betydelse.

Laserterapi

Laserbehandlingen bygger på att absorption av stora mängder ljusenergi i vävnader ger upphov till värme med resulterande nekros, koagulation, förbränning till kol och även vaporisation. Den mest använda lasern i bronkerna är Nd-YAG-lasern, där bokstäverna står för neodym, yttrium, aluminium och granat. Fördelarna med denna metod är att ljuset kan ledas med fiberteknik precis dit man vill ha det. Behandlingen görs alltid i narkos och med rak bronkoskopi så att man har full insyn i vad som görs, även om det är praktiskt möjligt att göra det med fiberteknik [1-3, 6].

En energimängd på 15-25 watt ger en nekros som går någon centimeter ner i vävnaden och involverade blodkärl koagulerar, vilket förhindrar blödning. Risken är att man går för djupt och skadar själva bronkväggen; då kan man få fistlar och obehagliga infektioner. Blödningar är ovanliga. Nekrotiska tumördelar plockas bort manuellt med hjälp av det raka bronkoskopet.

Indikationen för laserterapi är en endobronkiell tumör (primär eller metastas) som ger dyspné eller andra besvär i något större luftrör – trachea, vänster eller höger huvudbronk, eller intermediärbronken. Riskerna överväger inte vinsterna vid tumör i någon lobbbronk. Det är också viktigt att tumören är endobronkiell, helst polypös. Tumörer

som trycker ihop luftröret utifrån skall ej behandlas med laser.

YAG-laserbehandling har en sedan länge etablerad plats. Den ger en snabb och effektiv effekt. Behandlingen kan och bör vid maligna tumörer kompletteras med annan terapi, t ex yttre strålbehandling eller brakyterapi. Den kan också upprepas om så skulle behövas. Brakyterapi förutsätter till exempel ibland att man först gör en kanal med YAG-lasern.

Brakyterapi

Lokalt intensiv strålbehandling ges intrabronkiellt med s k brakyterapi. Detta kan vid små tumörer användas hos en av andra skäl inoperabel patient och kan ge bot. I de flesta fall används det dock som palliation, och symptomförbättring (dvs bättre andning) kommer inom några timmar. Flera rapporter antyder att man också får förlängd överlevnad (och inte bara symptomlindring) med brakyterapi [7].

Tekniken är ganska enkel. I genomsyn läggs en kateter in och i denna finns en ledare med markering vid varje centimeter. Sedan katetern fixerats i rätt läge tas ledaren bort. Högdostekniken innebär att en liten kula med iridium-192 sedan snabbt skjuts in och stannar kvar på flera olika exakt uträknade ställen i exakt antal sekunder. Detta måste göras med datorteknik så att tumören får maximal dos och sker med fjärrkontroll så vårdpersonalen inte utsätts för någon strålning. Man kan stoppa ner upp till tre katetrar för behandling samtidigt, men i de flesta fall räcker det med en eller två. Lågdosteknik innebär att en lågstrålende källa får ligga kvar längre tid, vilket knappast används numera.

Man kan med fördel först behandla

med laser om det finns endobronkiellt polypöst växande tumör [2, 3, 9].

Vid alla lokala terapier kan sena blödningar uppkomma vilket troligen beror på lokal växt av tumören. Som sena komplikationer räknas att ärrvävnad kan kräva stent efter tre till fyra år.

Strålningen når inte särskilt djupt. Eftersom bronkerna är ganska resistenta mot strålskador kan brakyterapi ges även om maximal dos yttre strålbehandling redan har givits, vilket är en stor fördel.

Oftast delas behandlingen upp på två eller tre gånger med en veckas mellanrum. Bronkoskopi är naturligtvis nödvändig före behandling och man bör göra kontrollbronkoskopi någon vecka efteråt och helst dokumentera resultatet med foto eller videofilm (Figur 1).

Stentning

En stent är ett rör eller nät som införs i hoptryckt tillstånd i ett naturligt »rör» (kär, matstrupe, luftrör etc), vilket av någon anledning (oftast av en tumör) har komprimerats. På plats utvidgar sig stenten och spänner ut väggarna så att passage ånyo blir möjlig. Stentar har fått en allt större betydelse, och det finns sådana av mångahanda storlekar och typer för kär, matstrupe, luftrör av olika kaliber mm [1, 2]. Flera olika specialister, som t ex öronläkare och radiologer, måste vara inkopplade på dessa fall och samarbete och erfarenhet är nödvändiga. För kär är den viktigaste indikationen i lungcancerfallen vena cava superior-syndrom, där en stent i kärlet kan ge långvarig palliation. Liksom vid stentar i luftrören kombineras den med fördel med strålbehandling. Ett annat organ som kan involveras genom tryck eller direkt inväxt vid lungcancer är esofagus, och även där ger en stent en god palliation och kan möjliggöra födointag den normala vägen.

I luftrören används stentar i trachea och/eller större bronker. De är av metalltråd eller silikon eller lämplig kombination därav, och finns specialgjorda för trachea, med eller utan carina, för respektive huvudbronk etc.

Den viktigaste indikationen är malignitet som förtränger luftrören, särskilt vid kompression utifrån, men stentar kan användas även för luftrör som faller samman av andra skäl. Exempel är polykondrit, en sällsynt sjukdom som kan destruera brosket i bronkerna med livshotande obstruktion som följd, och bronkiella stenoser efter lungtransplantation.

Stentar kan användas även vid bronkopleurala fistlar. En kombination av en lämplig stent som täpper till hålet och adekvat antibiotikaterapi kan ge ett gott resultat enligt flera rapporter.

Det finns nackdelar med stentar. En

stent är i princip ett främmande föremål i luftvägarna, och risk finns för t ex sekretstagnation. En vanlig stent saknar den dynamiska kompression som underlättar upphostningen hos det friska luftröret. Dyra specialmodeller finns dock som möjliggör en dynamisk kompression. Migration av stentar, genomväxt av tumör i hålen mellan trådarna kan ske i de stentar som är gjorda av nät, och liksom vid andra lokala terapier i luftvägarna finns risker för sena blödningar, sannolikt mest beroende på tumörväxt.

Slutsatser

Lokal behandling av cancermanifestationer kan i selekterade fall kraftigt minska symtomen och möjliggöra för patienten att vara hemma längre och få ut mer av sin kvarvarande tid. Det är viktigt att alla som är inblandade i vården känner till att dessa möjligheter finns.

Det finns troligen ett ganska stort antal patienter i vårt land som skulle ha god hjälp av någon av dessa metoder – dessvärre sannolikt fler än de som verkligen behandlas med dem. Det är alltså viktigt med information och smidiga kontaktyvägar mellan olika vårdnivåer.

Referenser

1. Freitag L, Tekolf E, Anweiler H, Bauer HC, Hermes-Husemann E, Stamatis G et al. In-

terventionelle Bronchologie in der palliativen Behandlung des zentralen Bronchialkarzinoms. Tumor Diagnostik und Therapie 1993; 14: 83-90.

2. Cortese DA, Edell ES. Role of phototherapy, laser therapy, brachytherapy, and prosthetic stents in the management of lung cancer. Clin Chest Med 1993; 14: 149-59.
3. Sutedja G, Postmus PE. Review article: bronchoscopic treatment of lung tumors. Lung Cancer 1994; 11: 1-17.
4. Edell ES, Cortese DA. Photodynamic therapy in the management of early superficial squamous cell carcinoma as an alternative to surgical resection. Chest 1992; 102: 1319-22.
5. Lam S, MacAulay C, Hung J, de Riche J, Profio AE, Branko P. Detection of dysplasia and carcinoma in situ with a lung imaging fluorescence endoscope device. J Thorac Cardiovasc Surg 1993; 105: 1035-40.
6. Personne C, Colchen A, Bonnette P, Leroy M, Bisson A. Laser in bronchology: methods of application. Lung 1990; 168 suppl, 1085-8.
7. Trédaniel J, Hennequin C, Zalcmann G, Walter S, Homasson JP, Maylin C et al. Prolonged survival after high-dose endobronchial radiation for malignant airway obstruction. Chest 1994; 105: 767-72.
8. Suh JH, Dass KK, Pagliaccio L, Taylor ME, Saxton JP, Tan M et al. Endobronchial radiation therapy with or without Neodymium yttrium aluminum garnet laser resection for managing malignant airway obstruction. Cancer 1994; 73: 2583-8.
9. Goldman JM, Bulman AS, Rathmell AJ, Carey BM, Muers MF, Joslin CAF. Physiologic effect of endobronchial radiotherapy in patients with major airway occlusion by carcinoma. Thorax 1993; 48: 110-4.

Summaries of the series on lung cancer

The series of articles on lung cancer is brought to a close with this issue of *Läkartidningen*. Previous articles were published in *Läkartidningen* Nos 16/97, 18/97, and 20/97.

Lung cancer biology: an area of increased knowledge

Jonas Bergh

Läkartidningen 1997; 94: 1489-1492

The lack of manifest success in the prevention and treatment of lung cancer to date is somewhat incongruous with the advances made in preclinical work which have disclosed in some detail the genetic and cellular changes involved in the pathogenesis of this malignancy. The article consists in a review of the virtually exponential increase in our knowledge of lung cancer biology during the past 15 years. The establishment of human lung cancer cell lines was a prerequisite for many of the cell and molecular biology studies which, together with more recent lung cancer biopsy studies, have shown

changes on the short arm of chromosome 3 to be crucial events in the development of lung cancer. Band 3p probably contains one or more tumour suppressor genes not yet cloned; 3p changes are also found in cervical, uterine and breast cancer. Changes on short arm of chromosome 9 have been found in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC), bladder or head and neck cancer, malignant melanoma, or acute lymphoblastic leukaemia. Patients with early lung or bladder cancer have been found to manifest anomalies at 9p21 which is the locus of the p16 gene, a potent inhibitor of the cyclin-dependent kinases involved in cell cycle regulation. The tumour suppressor gene p53 is frequently mutated in human lung cancer. Alterations of p53 are the most common genetic manifestations yet found in human cancer. Increased expression of p53 has been described in



dysplastic NSCLC. The article also provides a review of the drug-resistance mechanisms in small cell and non-small cell lung cancer.

Correspondence: Jonas Bergh, kliniken för allmän onkologi, Akademiska sjukhuset, S-751 85 Uppsala, Sweden.

Surgical resection of lung cancer; outcome improved by adjuvant radio- and chemo-therapy.

Göran M Hambræus

Läkartidningen 1997; 94: 1493–1497

Lung cancer is a common malignancy that is difficult to treat and which causes more deaths than any other form of cancer. In most cases, it is discovered too late for curative treatment. Surgical resection is the most effective treatment, but is restricted to about 20 per cent of cases. Tumour removal invariably involves lobectomy or pneumonectomy.

Tumours with extension to surrounding tissue or metastasis to mediastinal lymph nodes are technically operable, but were formerly excluded from surgery owing to the poor results. In clinical studies, surgery combined with adjuvant radio- and chemo-therapy has been found to yield better results than surgery alone, a finding that raises hopes of being able to offer more patients curative treatment.

Correspondence: Göran M Hambræus, Bjeres väg 16, S-237 34 Bjärred, Sweden.

Cytostatic treatment of lung cancer; its effect, potential and imitations

Bengt Bergman

Läkartidningen 1997; 94: 1702–1710

The effect of chemotherapy in the treatment of lung cancer is predominantly palliative. However, in cases of small cell lung cancer (SCLC), which is the most chemosensitive type, associated with remission rates of 60–80 per cent in previously untreated patients, disease-free 5-year survival is obtained in approximately 5 per cent of cases, mainly in patients with limited disease. A cytostatic drug combination often used today in cases of limited disease is cisplatin or carboplatin with etoposide, given every third or fourth week for 4–6 months, in combination with thoracic radiotherapy. Earlier studies of increased dose intensity supported by colony-stimulating factor showed response rates to be very high and median survival to be somewhat longer than expected, though the effects of the treatment on long-term survival remain to be determined in randomised studies of larger series.

In cases of unresectable and advanced non-small cell lung cancer (NSCLC), chemotherapy is less effective. Cisplatin-based combination chemotherapy has been found to yield partial remission in 20–30 per cent of cases and, in controlled studies, somewhat better median and 1-year survival rates than supportive treatment alone. Available data also suggest a beneficial effect on quality of life, presumably as a result of delayed tumour progression. As adjuvant treatment in combination with radiotherapy of locally advanced tumours, or in combination with surgery in resectable tumours, chemotherapy can probably improve long-term survival somewhat. Newer agents with promising effect on NSCLC include the vinca alkaloid vinorel-

bine, the antimetabolite gemcitabine, and the taxoids paclitaxel and docetaxel.

Correspondence: Bengt Bergman, Lungdivisionen, Sahlgrenska sjukhuset, S-413 45, Göteborg, Sweden.

Optimisation of radiotherapy; improved survival in lung cancer.

Ola Brodin

Läkartidningen 1997; 94: 1881–1886

Radiotherapy is known to yield improved survival in certain lung cancer patients, but cures in only a few cases. However, findings in recent studies suggest that optimisation of radiotherapy can substantially improve survival, though this has yet to be confirmed in clinical trials.

Palliative radiotherapy fulfils an important function, not least in the amelioration of pain, and modified fractionation protocols with fewer and larger doses per fraction have recently been under discussion.

Correspondence: Ola Brodin, kliniken för allmän onkologi, Akademiska sjukhuset, S-751 85 Uppsala, Sweden.

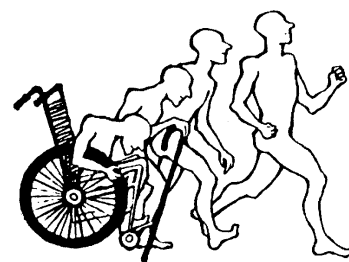
Local control of lung cancer

Gunnar Hillerdal

Läkartidningen 1997; 94: 2377–80

As only a small proportion of patients presenting with lung cancer can be cured, palliation has a very important place in their treatment. The local effects of lung cancer often entail substantial deterioration of the patient's quality of life. Recent advances in such techniques as laser treatment, brachytherapy, photodynamic therapy and prosthetic stents have enabled important improvements to be made in the control of lung cancer (both primary tumours and metastases). Laser treatment is mainly used to obtain bronchial patency rapidly, but needs to be followed up with other treatments. Photodynamic therapy is confined to the treatment of very small early cancers, but may be curative in such cases. Brachytherapy, the brief introduction of a source of radiation in the bronchi, may be effective both in endobronchial tumours, and in cases where there is compression due to a tumour outside the bronchi. The method can be used repeatedly, even in patients undergoing external beam radiation therapy. Finally, prosthetic stents are increasingly used to maintain bronchial patency, both in malignant and in certain non-malignant diseases. The achievement of optimal results often entails the use of a combination of the various methods, thus necessitating close cooperation between lung specialists, oncologists, radiologists, ENT surgeons and GPs.

Correspondence: Gunnar Hillerdal, lungkliniken, Karolinska sjukhuset, 171 76 Stockholm, Sweden.



REHABILITERING

*Särtryck av en serie i
Läkartidningen 1993–94*

Rehabilitering betyder i vanligt språkbruk återanpassning till ett normalt liv. Ofta används dock begreppet i den snävare betydelsen återanpassning till yrkeslivet.

Det finns ingen skarp gräns mellan att behandla och rehabilitera. Allt kliniskt arbete syftar ytterst till att främja ett normalt och självständigt liv.

En rad olika aspekter på rehabilitering i vid bemärkelse redovisades i *Läkartidningen* under 1993–1994. De 27 artiklarna har nu samlats i ett 96-sidigt häfte med färgomslag. Det kan beställas med kupongen nedan.

Pris 85 kronor. Vid 11–50 ex 77 kronor, vid högre upplagor 73 kronor/exemplar.

Beställer härmed

..... ex Rehabilitering

.....
Namn

.....
Adress

.....
Postnummer/Postadress

Insändes till *Läkartidningen*,
Box 5603, 114 86 Stockholm

Beställning per fax:
08-20 76 19