

Tillfredsställande resultat med decentraliserad cytostatikaterapi

Decentraliserad, centralt styrd cytostatikabehandling med karboplatin och cyklofosfamid vid avancerad ovarialcancer i Södra sjukvårdsregionen har i denna undersökning visat sig fungera bra. Någon skillnad i överlevnad mellan patienter behandlade med karboplatin och cyklofosfamid enligt denna modell respektive patienter behandlade med cisplatin i kombination med doxorubicin eller epirubicin har inte kunnat påvisas. Karboplatin och cyklofosfamid lämpar sig dock bättre för poliklinisk användning.

I en allt stramare ekonomisk situation måste man kontinuerligt bevaka om olika verksamheter bedrivs kostnadseffektivt. Under vintern 1992–93 reviderade vi i Södra sjukvårdsregionen behandlingsprogrammet för patienter med avancerad ovarialcancer. Dessa patienter behandlades sedan flera år med tumörreducerande kirurgi följt av kemoterapi med epirubicin och cisplatin (EP). Efter fyra till sex cykler gjordes kontrolloperation med sekundär tumörreduktion vid behov. Därefter fick patienterna fyra till sex ytterligare cykler med EP. EP lämpar sig dåligt för decentraliserad behandling. Cisplatinet kräver prehydrering och övervakning av diuresen efter behandlingen och tillhör dessutom gruppen högemetogena cytostatika, varför patienterna behandlades inom slutna vård. Epirubicin kan, om det ges extravasalt, ge upphov till omfattande vävnadsskador.

Författare

EMIR HENIC

underläkare, sektionen för gynekologisk onkologi

THOMAS HÖGBERG

docent, överläkare, sektionschef för gynekologisk onkologi, båda vid onkologiska kliniken, Universitetssjukhuset i Lund.

Standardbehandlingen internationellt var vid denna tid cyklofosfamid och cisplatin (CP). Vid enstaka centra användes trekombinationen cyklofosfamid, doxorubicin och cisplatin (CAP). Tillägget av cisplatin till tidigare använda preparat hade enligt randomiserade studier medfört bättre överlevnad, men det föreföll spela mindre roll i vilken kombination cisplatin gavs. Huruvida ett platinumpreparat givet som singeldrog i adekvat dos kan vara lika effektivt som i kombination med andra cytostatika är fortfarande en öppen fråga [1, 2].

Standardbehandling i nytt vårdprogram

När vi inledde arbetet med det nya vårdprogrammet hade nyligen två stora randomiserade studier, som jämförde cyklofosfamid och cisplatin med cyklofosfamid och karboplatin (CK), publicerats [3, 4]. Man hade inte funnit någon skillnad i överlevnad mellan regimerna. Fördelarna med kombinationen CK är stora. Biverkningarna är betydligt mindre än med cisplatin kombinationer. Karboplatin är mindre emetogent och orsakar sällan njurskador eller neurotoxicitet. Någon forcerad hydrering krävs inte. Cyklofosfamid ger upphov till mindre håravfall än epirubicin. CK lämpar sig väl att ge polikliniskt. Båda regimerna ger upphov till fördröjt illamående dagarna efter behandlingen. CK-regimen har dock en större hämmande effekt på benmärgen än kombination av antracyclin och cisplatin.

Vi ansåg att mycket talade för kombination CK och beslöt oss för att i Södra sjukvårdsregionen använda denna som standardbehandling för patienter med epitelial ovarialcancer med indikation för cytostatikabehandling, dvs vissa patienter i stadium I-IIA, och alla patienter i stadium IIB-IV som inte ingår i studier.

Rutinmässigt har vi givit åtta behandlingar med fyra veckors mellanrum (sammanlagt sju intervall).

Tidigare var behandlingsprogrammet mindre väl definierat och behandlingen mer individualiserad. Ofta gavs tio till tolv cykler med kemoterapi.

Kommittén för utarbetandet av vårdprogrammet för avancerad ovarialcancer i Södra regionen:

Thomas Högberg, docent, gynekologiska onkologiska kliniken, Universitetssjukhuset i Lund

Constantin Iosif, docent, kvinnokliniken, Universitetssjukhuset i Lund

Göran Helm, docent, kvinnokliniken, Centralsjukhuset i Kristianstad

Edo Tekavec, överläkare, kvinnokliniken, sjukhuset i Ängelholm

Kontrolloperation gjordes regelmässigt och sekundär tumörreducerande kirurgi användes liberalt. I och med det nya programmet betonades ytterligare vikt av primär optimal tumörreduktion. Det saknas i litteraturen stöd för rutinmässiga kontrolloperationer för patienter som inte ingår i kliniska studier. Därför upphörde vi med dem. Indikationerna för sekundär tumörreducerande kirurgi skärptes betydligt.

Utvärdering av decentraliserad cytostatikabehandling

Denna studie initierades för att se hur väl decentraliserad cytostatikabehandling fungerade i Södra sjukvårdsregionen. Ytterligare frågor var hur snart efter det operativa ingreppet cytostatikabehandlingen sattes in, när maximal benmärgsdepression inträffade, hur reglerna efterföljdes angående dosreduktion och intervallförlängning, hur blodvärdena (Hb, vita blodkroppar, trombocyter) påverkades av den aktuella cytostatikaregimen samt om kumulativ toxicitet förelåg. Vi studerade också om rutinerna för dosreduktion och intervallförlängning skilde sig vid sektionen för gynekologisk onkologi jämfört med andra centra. Slutligen undersökte vi överlevnaden för patienter behandlade enligt detta vårdprogram jämfört med tidigare.

Produktkontroller av behandlingskoncepten

Uppgifter inhämtades från journaler och cytostatikakort för 51 patienter med

epitelial ovarialcancer som startade behandling med kombination CK mellan 26 mars 1993 och 2 mars 1994. 20 patienter hörde till Lunds primära upptagningsområde och behandlades sålunda endast i Lund. Patienter remitterade från andra sjukhus i regionen (N=31) fick decentraliserad behandling. Samtliga patienter genomgick primäroperation vid hemsjukhuset eller vid kvinnokliniken i Lund. Sammanlagt 331 kemoterapicykler analyserades.

I ett större patientmaterial, inhämtat via sektionens för gynekologisk onkologi patientregister, analyserades överlevnaden för patienter med avancerad ovarialcancer stadium III-IV, behandlade med doxorubicin och cisplatin (AP) eller epirubicin och cisplatin (EP) jämfört med cyklofosfamid och karboplatin (CK). I patientregistret registreras samtliga patienter som journalförts vid onkologiska kliniken. I detta register finns i princip alla patienter i regionen som fått kemoterapi för ovarialcancer. Patienter tillhörande upptagningsområdet för Universitetssjukhuset MAS, Malmö, behandlas enligt andra rutiner, får sin behandling vid kvinnokliniken och registreras sålunda inte vid onkologiska kliniken i Lund. Kaplan-Meierkurvor konstruerades, och skillnaden mellan kurvorna analyserades med log-rank test. För analysen användes statistikprogrammet Stata (Stata Corp, USA). En kontroll av överlevnaden för samtliga patienter med epitelial ovarialcancer, registrerade i regionala cancerregistret under perioden 1 januari 1990 till 31 december 1992 jämfört med patienter registrerade efter 1 juni 1993, gjordes också. I denna analys undantogs patienterna från Universitetssjukhuset MAS, Malmö, av orsaker som beskrivits ovan. Eftersom behandlingsprogrammen skiljer sig avsevärt under de studerade perioderna får dessa analyser enbart betraktas som produktkontroller av de totala behandlingskoncept som tillämpades under respektive period.

Laparotomi och tidigt insatt kemoterapi i nya programmet

Enligt nya vårdprogrammet genomgick patienterna laparotomi dels för fastställande av definitiv diagnos, dels för att utföra primär maximal tumörreduktion. Kemoterapi bestod av åtta cykler med cyklofosfamid 500 mg/m² i kombination med karboplatin doserat med ledning av njurfunktionen enligt Calverts formel [5]: Dos = AUC × (GFR + 25), AUC = »area under the curve» och GFR = »glomerular filtration rate». AUC var här satt till 6. GFR bestämdes med ioxolclearance eller krom-EDTA-clearance.

Vi försökte starta första cykeln så snart som möjligt efter den primära tu-

mörreducerande kirurgin, helst innan patienten skrevs hem efter operationen. Detta medförde att den första palpationen i narkos på sektionen för gynekologisk onkologi i Lund fick göras inför cykel 2 i stället för inför cykel 1. En annan anledning till att senarelägga den första palpationen i narkos var att ge ytterligare tid för regress av postoperativa förändringar som ofta försvårar bedömningen. Utvärderingar av behandlingseffekten med palpation i narkos utfördes rutinmässigt inför cykel 4 och 8. Dessa undersökningar utfördes också på sektionen för gynekologisk onkologi i Lund, och i samband med dessa gavs kemoterapi (cykel 4 och 8). Kemoterapicyklerna 1, 3, 5, 6 och 7 administrerades sålunda på hemortslasarettet. Patienter från Lunds eget upptagningsområde fick alla behandlingar vid sektion för gynekologisk onkologi. Befolkningen i Lunds primära upptagningsområde utgör 15 procent av regionens totala befolkning. Efter avslutad behandling gjordes två polikliniska kontroller med tre månaders intervall på sektionen för gynekologisk onkologi. Fortsatta polikliniska kontroller gjordes på hemortssjukhuset.

Behandlingsprogrammet definieras i metodbok

I metodboken för Södra sjukvårdsregionen finns behandlingsprogrammet definierat. Där finns också regler för dosreduktion och intervallförlängning. Blodstatus kontrollerades varje vecka, och provtagningen fungerade bra. Vid uttalad benmärgsdepression, definierad som nadirvärdet understigande $1,0 \times 10^9/l$ för vita blodkroppar och/eller $50 \times 10^9/l$ för trombocyter under en behandlingscykel, föreskrivs en sänkning av AUC-värdet för följande cykel till 4, vilket motsvarar en dosreduktion med 34 procent. Om därpå följande cykel kan ges med fulldos skall detta ske. Inför ny cykel skall blodvärdena ha restituerats till $WBC \geq 3,0 \times 10^9/l$ och $TRC \geq 100 \times 10^9/l$. Om blodvärdena inte återhämtat sig förlängs intervall med en vecka i taget. Om blodvärdena inte återhämtat sig trots två intervallförlängningar (två veckor) föranleder detta byte till annan kemoterapiregim. Intervallförlängning mer än två veckor utförs inte. Sex patienter skiftades över till en cisplatin kombination på grund av detta.

Ringa avvikelser vad gällde intervallförlängning

Mediantiden mellan operationen och start av cytostatikabehandlingen var 26 dagar. 92 procent (47 patienter) fick sin första behandling senast 35 dagar efter operationen. Senast 42 dagar efter operationen hade 98 procent (50 patienter) påbörjat cytostatikabehand-

Tabell I. Fördelning av patienter i förhållande till tiden mellan operation och start av cytostatikabehandlingen.

Intervall mellan operation och start av cytostatikabehandlingen	Antal patienter	Procent
0-10 dagar	1	2
11-20	12	23
21-30	26	51
31-40	9	18
41-50	3	6

Tabell II. Fördelning av förlängda intervaller i förhållande till intervallnummer.

Intervallnummer	Antal förlängda intervall
1	2
2	-
3	4
4	1
5	2
6	1
7	1

lingen. En patient fick, på grund av dåligt allmäntillstånd, sin första behandling först efter 50 dagar (Tabell I).

Vi analyserade alla 280 behandlingsintervallen. Dessa var i 79 procent av fallen (222 intervall) upp till 31 dagar, dvs intervallet var inte förlängt. I 15 procent av fallen (42 patienter) var behandlingsintervallet 32 till 38 dagar (en veckas intervallförlängning). Endast 5 procent (14 fall) hade en intervallförlängning på upp till två veckor (39-42 dagar). Orsaken till tvåveckorsförlängningen var i samtliga fall att patienterna hade för låga värden avseende vita blodkroppar ($< 3,0 \times 10^9/l$) vid planerad start av ny cykel. I 1 procent (två fall) var intervallet mellan 46 och 52 dagar på grund av ny operation respektive att patienten drabbats av pneumoni.

När vi analyserade hur reglerna om intervallförlängningen efterföljdes fann vi 20 fall där intervallet förlängts mot reglerna vad gäller benmärgstoxiciteten. I fyra av dessa fall fann vi andra skäl i form av förkylning, pneumoni eller att patienten avböjt behandling. I 16 fall fann vi ingen förklaring. Elva av dessa intervallförlängningar gjordes hos patienter som växelvis behandlades på hemorten och i Lund. Hur de förlängda intervallen var fördelade visas i Tabell II. Fyra förlängningar inträffade i tredje cykeln, dvs när patienterna skulle komma till Lund för palpation i narkos. Sannolikt berodde detta på svårigheter att ordna tider exakt när patienten borde ha kommit.

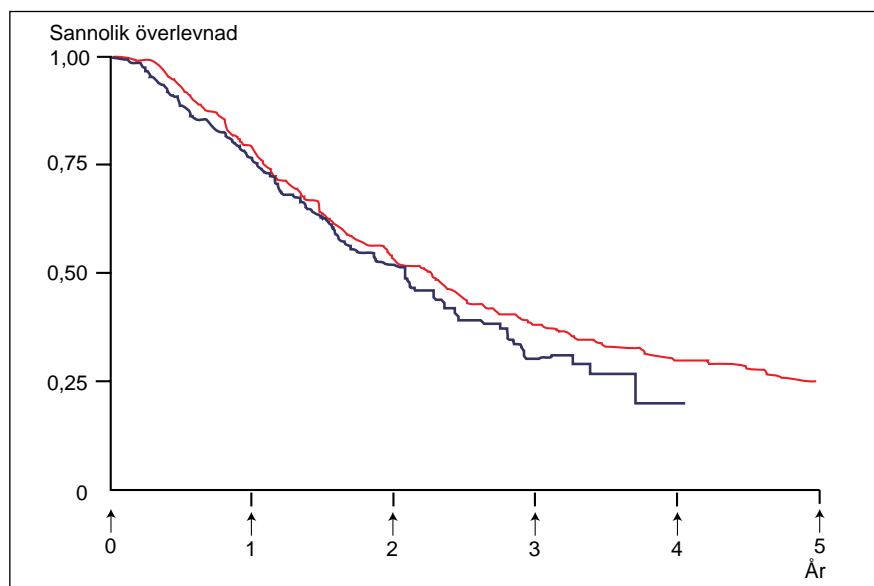
Vi fann även sju fall där intervallet

borde ha förlängts men detta inte gjordes. I de fall där förlängning inte skedde, trots att det borde ha gjorts enligt metodboken, var vita blodkroppar vid cykelstart mellan $2,5$ och $2,9 \times 10^9/l$, dvs nära gränsen för intervallförlängning (vita blodkroppar $<3,0 \times 10^9/l$), vilket kan vara en förklaring till avvikelserna från reglerna. Vid jämförelse av hur reglerna praktiserades och efterföljdes vid sektionen för gynekologisk onkologi i Lund jämfört med andra kliniker fann vi inte några betydande skillnader.

Benmärgsdepression allvarligaste biverkningen

Nadirvärden registrerades vid 14-dagarsproven efter kemoterapi i hälften av fallen för B-hemoglobin, i 70 procent för vita blodkroppar och i 66 procent av fallen för trombocyter (Tabell III). Få nadirvärden registrerades vid sjudagarsprovet, och inget av dessa värden var särskilt lågt, varför man vid denna regim inte behöver ta blodvärden så tidigt.

Tabell IV visar graden av benmärgspåverkan enligt WHO. Benmärgspåverkan grad 3–4 registrerades i 4 procent för röda blodkroppar, 26 procent för vita och i 21 procent för trombocyter. Endast en patient, som behandlades i Lund, fick benmärgsstimulerande behandling med G-CSF (Neupogen) på grund av leukopeni. De vita blodkrop-



Figur 1. Överlevnadskurvor för patienter registrerade i onkologiska klinikkens patientregister med ovarialcancer stadium III och IV primärt behandlade med karboplatin och cyklofosfamid (KC) (N=220, blå linje) respektive cisplatin i kombination med doxorubicin eller epirubicin (EP) (N=323, röd linje). Någon skillnad i överlevnad kunde inte registreras (P=0,42).

parna låg på $0,5 \times 10^9/l$. Dessutom hade patienten urinvägsinfektion. Patienten behandlades med Neupogen 0,3 mg/ml/dag i åtta dagar och antibiotika med bra effekt. Ingen patient fick trombocyttransfusioner på grund av låga trombocytvärden. Vid 27 tillfällen fick 13 patienter blod (sammanlagt 56 enheter SAG) på grund av lågt Hb (<90). Ingen patient behandlades med erytropoetin. Sex patienter (12 procent) fick övergå till behandling med farmorubicin och cisplatin respektive doxorubicin

och cisplatin på grund av benmärgspåverkan trots dosreduktion.

Inget fall av dosreduktion mot reglerna

För 241 cykler analyserade vi hur kriterierna för dosreduktion efterföljdes. För 39 cykler kunde nadir inte bestämmas på grund av att några veckoprover saknades. I 43 av 241 cykler utfördes dosreduktion enligt reglerna, och vi fann inget fall av dosreduktion mot reglerna. I åtta fall utfördes inte dosreduktion trots att kriterierna för dosreduktion var uppfyllda (fyra patienter tillhörde Lunds upptagningsområde, och fyra patienter behandlades på hemorten).

Någon kumulativ toxicitet kunde inte påvisas.

Identiska överlevnadskurvor

I patientregistret för onkologiska kliniken kunde vi identifiera 543 patienter med ovarialcancer stadium III–IV som primärt behandlats med cisplatin i kombination med doxorubicin eller epirubicin (N=323) eller med karboplatin och cyklofosfamid (N=220). Sammanlagt 359 av dessa patienter hade dött (alla dödsorsaker inräknade). För patienter som behandlats med cisplatin i kombination med doxorubicin eller epirubicin hade 257 mot förväntat 263 och för patienter som behandlats med karboplatin och cyklofosfamid 102 mot förväntat 95 avlidit. Överlevnadskurvorna är praktiskt taget identiska (P=0,42) (Fi-

Tabell III. Antalet och frekvenser av nadirvärden för hemoglobin, vita blodkroppar och trombocyter i förhållande till förlutna tid efter behandlingen.

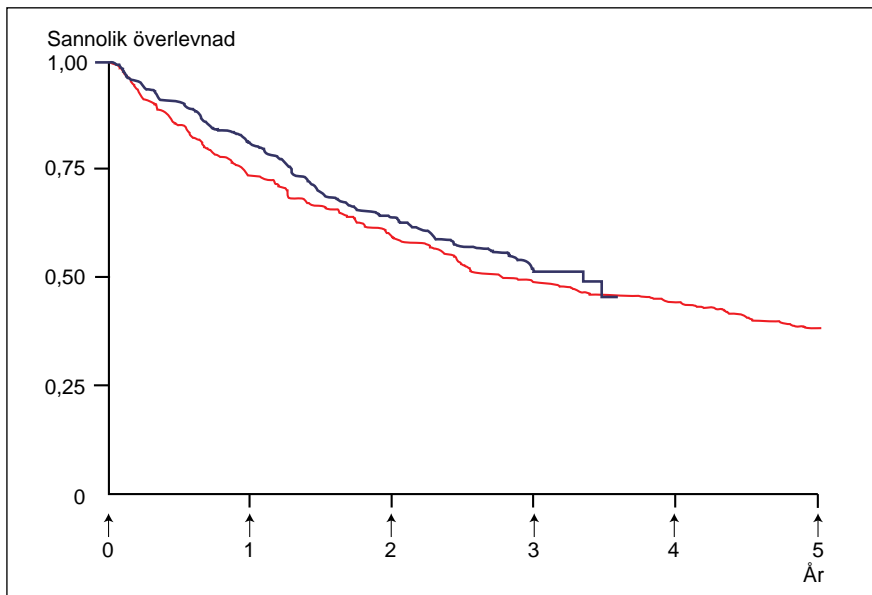
	Hemoglobin		Vita blodkroppar		Trombocyter	
	Antal	Procent	Antal	Procent	Antal	Procent
Vecka 1	48	19	41	17	4	2
Vecka 2	129	52	174	70	163	66
Vecka 3	60	24	30	12	76	31
Vecka 4	13	5	2	1	2	2

Tabell IV. Antalet och frekvensen av nadirvärden för hemoglobin, vita och trombocyter enligt WHO's gradering.

	Hemoglobin		Vita blodkroppar		Trombocyter	
	Antal	Procent	Antal	Procent	Antal	Procent
Grad 0 (WHO)	62	25	22	9	81	33
Grad 1	118	47	41	17	59	24
Grad 2	61	24	119	48	54	22
Grad 3	7	3	62	25	38	16
Grad 4	2	1	3	1	13	5

WHO-rekommendationer för gradering av benmärgsdepression.

	Grad 0	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4
Hemoglobin (g/l)	≥ 110	95–109	80–94	65–79	< 65
Vita ($1000/mm^3$)	$\geq 4,0$	3,0–3,9	2,0–2,9	1,0–1,9	$< 1,0$
Trombocyter ($1000/mm^3$)	> 100	75–99	50–74	25–49	< 25



Figur 2. Överlevnadskurvor för samtliga patienter med epitelial ovarialcancer registrerade i tumörregistret för Södra regionen undantaget Malmö (se text) under perioden 1 januari 1990 till 31 december 1992 (N=384, röd linje) respektive patienter registrerade efter 1 juni 1993 (N=485, blå linje). Någon skillnad i överlevnad kunde inte registreras ($P=0,2$).

gur 1). Medianöverlevnaden var 27 respektive 25 månader.

I cancerregistret för Södra sjukvårdsregionen fanns 26 maj 1997 384 patienter registrerade med malign epitelial ovarialcancer från 1 januari 1990 till 31 december 1992 (patienter från Universitetssjukhuset MAS, Malmö, undantagna, på grund av att man där, som beskrivits ovan, vid denna tid hade en annan organisation för behandlingen av patienter med gynekologiska cancersjukdomar). 246 av dessa patienter var registrerade som döda mot förväntat 235. Från 1 juni 1993 fanns 485 patienter registrerade med 160 patienter registrerade som döda mot förväntade 171 patienter. Även här är överlevnadskurvorna identiska ($P=0,2$) (Figur 2).

Resultaten jämförbara med tidigare prognos

I stort sett fungerar centralt styrd decentraliserad cytostatikabehandling med karboplatin och cyklofosamid bra. Målsättningen att efter den tumörreducerande kirurgin tidigt sätta in kemoterapibehandling har dock bara kunnat genomföras i enstaka fall. Patienterna undersöks och bedöms regelbundet av specialister i gynekologisk onkologi i Lund, och dessa ansvarar för behandlingsplanen.

Intervallförlängning på grund av benmärgspåverkan fungerar i 72 procent enligt reglerna. I de flesta fall där intervallen varit förlängda, trots att benmärgspåverkan inte förelegat, har detta

skett för patienter som fått sin behandling växelvis på hemorten och i Lund i samband med behandling som givits i Lund. Detta har sannolikt berott på administrativa orsaker, som kan hänföras till svårigheter att planera behandling med flera kliniker involverade.

Både karboplatin och cyklofosamid orsakar benmärgsdepression. Det visade sig att både B-Hb, B-vita och B-trombocyter nådde sina lägsta värden två veckor efter erhållen behandling men att värdena återhämtade sig relativt snabbt. Vi fick dock relativt ofta ge patienterna blodtransfusioner på grund av Hb $<90\text{g/l}$. Efter ca 20 procent av alla behandlingar sjönk trombocytvärdet till under $50 \times 10^9/\text{l}$, vilket var kriteriet för dosreduktion. Vi behövde dock aldrig ge transfusion med trombocyt koncentrat. Leukopeni, uppkommen till följd av denna behandling, kräver sällan eller aldrig behandling med benmärgsstimulerare. Endast vid fyra tillfällen hos tre patienter sjönk B-vita under $1,0 \times 10^9/\text{l}$, och endast en patient med leukopeni och infektion behandlades med benmärgsstimulerande medel. Vi fann inga tecken till kumulativ toxicitet.

Reglerna för dosreduktion på grund av låga nadirvärden för vita blodkroppar eller trombocyter följdes i stort sett. Vi fann inget fall av dosreduktion utan att kriterierna för denna var uppfyllda. I åtta fall hade dosreduktion inte utförts trots att det enligt reglerna borde ha gjorts. Inte heller här föreligger någon påtaglig skillnad i hur reglerna praktiserades i Lund och vid andra centra.

Behandlingen lämplig för poliklinisk användning

Sammanfattningsvis kan sägas att decentraliserad cytostatikabehandling med karboplatin och cyklofosamid i

Södra sjukvårdsregionen fungerar i stort sett bra. Behandlingen kan utan problem genomföras polikliniskt. Denna cytostatikakombination orsakar endast måttligt illamående och har med god effekt motverkats med Navoban och Betapred intravenöst före behandlingen och enbart Betapred per os fem dagar efter behandlingen. Benmärgsdepression, som är en av de allvarligare biverkningarna av denna behandling, leder relativt ofta till dosreduktion eller intervallförlängningar men utgör i övrigt inget hinder för genomförandet av behandlingen. Regimen lämpar sig sålunda bra för decentraliserad behandling.

Preliminära analyser av överlevnadskurvor talar inte emot antagandet att det aktuella behandlingsprogrammet ger jämförbara resultat med tidigare tillämpade program.

Karboplatin är dyrare än cisplatin, men totalt sett torde det aktuella behandlingsprogrammet förbruka betydligt mindre sjukvårdsresurser på grund av att kontrolleroperationerna upphört och praktiskt taget alla cytostatikabehandlingar kan ges polikliniskt.

Ingen propagande för decentraliserad onkologi

Avsikten med denna artikel är givetvis inte att propagera för en decentraliserad onkologi. All tillgänglig dokumentation tyder på att centraliserad onkologisk behandling leder till bättre resultat. Planeringen av behandlingen har varit centralt styrd, och regelbundna bedömningar av tumörstatus har gjorts av specialister i gynekologisk onkologi. Bedömning av tumörstatus behöver dock inte göras inför varje cytostatikacykel, och sådana cykler där detta inte görs kan ges vid hemortssjukhusen. I de fall man kan bedriva »state-of-the-art»-behandling med lättadministrerade cytostatika bör man givetvis sträva efter att göra detta på enklaste och billigaste sätt.

Utvecklingen av cytostatikabehandlingen vid ovarialcancer har dock givetvis inte upphört i och med platinumkombinationerna. Kanske kommer vi om några år att behandla utvalda patienter med ovarialcancer med högdoskemoterapi med perifert stamcellsstöd i primärsituationen, vilket återigen kan ställa ökade krav på slutenvårdsresurser vid universitetssjukhusen. Viktigt är därför att ha dynamiska sjukhusstrukturer som snabbt kan anpassa vårdresurserna efter behoven.

Referenser

1. Anonymous. Medical research council study on chemotherapy in advanced ovarian cancer. Medical research council's working

party on ovarian cancer (editorial). *Br J Obstet Gynaecol* 1981; 88: 1174-85.

2. Torri V. Randomized study of cyclophosphamide, doxorubicin & cisplatin (CAP) vs single agent carboplatin in ovarian cancer patients requiring chemotherapy: Interim results of ICON 2. *American Society of Clinical Oncology* 1996; 15: 280.
3. Alberts DS, Green S, Hannigan EV, O'Toole R, Stock-Novack D, Anderson P et al. Improved therapeutic index of carboplatin plus cyclophosphamide versus cisplatin plus cyclophosphamide: Final report by the Southwest oncology group of a phase III randomized trial in stages III and IV ovarian cancer. *J Clin Oncol* 1992; 10: 706-17.
4. Swenerton K, Jeffrey J, Stuart G, Roy M, Krepart G, Carmichael J et al. Cisplatin-cyclophosphamide in advanced ovarian cancer: A randomized phase III study of The cancer institute of Canada clinical trials group. *J Clin Oncol* 1992; 10: 718-26.
5. Calvert AH, Newell DR, Gumbrell LA, O'Reilly S, Burnell M, Boxall FE et al. Carboplatin dosage, prospective evaluation of a simple formula based on renal function. *J Clin Oncol* 1989; 7: 1748-56.

Summary

New treatment programme for advanced ovarian cancer; decentralised cytostatic therapy yielded good results.

Emir Henic, Thomas Högberg

Läkartidningen 1998; 95: 2574-8.

A trial of decentralised cytostatic (carboplatin + cyclophosphamide) treatment of advanced ovarian cancer under centralised supervision, carried out in the southern health care region, yielded good results. As carboplatin and cyclophosphamide cause myelosuppression which is commonly most manifest two weeks after treatment, increasing dosage intervals and reducing dosages is often necessary. However, compliance with the protocol for increasing dosage intervals and reducing dosages was found to be equally good at Lund and at the various local clinics. Although no significant difference in survival was found between patients treated with carboplatin and cyclophosphamide according to this model and patients treated with cisplatin combined with doxorubicin or epirubicin ($P = 0.42$), the former protocol is more appropriate for use in the out-patient clinic.

Correspondence: Dr Emir Henic, Östra Vallgatan 11B, S-254 37 Helsingborg.

SÄRTRYCK ur LÄKARTIDNINGEN

■ TILLVÄXTFAKTORER

Alla kroppens celler reagerar på olika signalämnen i omgivningen. De kallas tillväxtfaktorer. 12 artiklar speglar forskning och tillämpning. 56 sidor. 90 kr.

■ MISSÖDEN, MISSTAG, MISSBRUK

Hur löser man konflikter vid missöden i vården? 21 artiklar om problemläkare, läkarproblem, ansvarsfrågor och patientförsäkringen. 80 sidor. 75 kr.

■ VÅLD OCH AGGRESSIVITET

Våldet möter läkare på skilda nivåer inom vården. Det kan också drabba dem själva. 26 artiklar ger ett brett perspektiv på våld och aggressivitet. 84 sidor. 95 kr.

■ ÖVERVIKT

Lönar det sig att behandla övervikt? Vilka metoder fungerar? Hur verkar nya läkemedel? Bl a dessa frågor belyses. 50 sidor. 65 kr.

■ ENLIGT MIN ERFARENHET

32 korta, praktiskt inriktade artiklar med anknytning till vårdens vardag. Diagnostik, terapi, exempel på prevention och ledningsfrågor. 48 sidor. 55 kr.

■ EPILEPSI

Omkring 60 000 personer i Sverige har aktiv epilepsi. De senaste årens utveckling har inneburit väsentliga förändringar i diagnostik och behandling. Detta och andra faktorer kring ämnet belyses i 9 artiklar. 44 sidor. 45 kr.

■ LUNGCANCER

Kunskaperna om lungcancers biologi har ökat väsentligt på senare år, vilket innebär nya möjligheter för både prevention och behandling. Kombinationen av flera terapeutiska principer innebär bot, eller lindring, för fler patienter. Sex artiklar ger överblick över möjligheter och begränsningar med dagens terapimetoder. 36 sidor. 60 kr.

Härmed beställs

..... ex Tillväxtfaktorer ex Missöden, misstag, missbruk
..... ex Våld och aggressivitet ex Övervikt
..... ex Enligt min erfarenhet ex Epilepsi
..... ex Lungcancer (under publ)

Namn

Adress

Insändes till Läkartidningen, Box 5603, 114 86 Stockholm. Telefax 08 - 20 76 19