

Cytostatikabehandling bör övervägas vid kolorektal cancer

Förbättrar både prognos och livskvalitet

Cytostatikabehandling vid generaliserad kolorektal cancer är förknippad med biverkningar, och effekten på tumörväxt är blygsam. Trots detta visar nu ett antal studier att palliativ cytostatikabehandling ger en stor andel av patienterna en förbättrad livskvalitet jämfört med om enbart symtomlindrande behandling ges. Adjuvant behandling med cytostatika medför också en avsevärt förbättrad prognos för många patienter.

Kolorektal cancer drabbar ca 5 000 svenskar årligen, och är därmed en av våra vanligaste cancerformer. Radikal resektion av primärtumör är möjlig att genomföra på huvuddelen av patienterna, men 20–30 procent har redan vid primäroperationen fjärrmetastaser, och ett lika stort antal utvecklar fjärrmetastaser senare. Enstaka metastaser kan behandlas med strålning eller kirurgi, men cytostatika är det huvudsakliga behandlingsalternativet mot generell avancerad kolorektal cancer, antingen i palliativt syfte vid manifest sjukdom eller som adjuvant terapi efter kurativ kirurgi på patienter med hög risk för recidiv av generaliserad sjukdom.

Det mest använda läkemedlet mot generaliserad kolorektal cancer är sedan 1960-talet 5-fluorouracil (5-FU). 5-FU är en antimetabolit som hämmar celldelning, bl a genom inhibition av enzymet tymidylsyntas (TS) [1, 2]. Under senare år har dock flera nya intressanta läkemedel tillkommit med delvis annorlunda verkningsmekanismer.

Palliativ behandling

Vid generaliserad kolorektal cancer finns idag ingen kurativ terapi. Målsättningen med kemoterapi är att förbättra

Författare

PER-ANDERS LARSSON

docent, överläkare, kirurgkliniken, Helsingborgs lasarett.

patientens livskvalitet och om möjligt förlänga överlevnaden. Detta åstadkommes med cytostatika, som farmakologiskt krymper tumörmassan eller åtminstone hindrar fortsatt tumörtillväxt. I de flesta studier redovisas antitumöreffekten som respons, vilket innebär en objektiv minskning av tumörvolymen med 50 procent eller mer. Vid behandling med 5-FU enbart erhålls sällan respons hos mer än 10–15 procent av patienterna trots avancerade administrationsformer [3].

Genom att kombinera 5-FU med ett folsyraderivat, leukovorin (LV), kan behandlingsresultaten förbättras. Leukovorin omvandlas intracellulärt till metylenetetrahydrofolat, som är en co-faktor till TS. Vid högre nivåer av metylenetetrahydrofolat har man påvisat en kraftigare inhibition av TS både in vivo och in vitro [4]. Flera studier visar också att den kliniska antitumöreffekten blir betydligt bättre om 5-FU ges i kombination med leukovorin [5, 6]. En metaanalys av nio studier omfattande 1 381 patienter visade att andelen patienter med respons ökade från 11 procent till 23 procent när patienterna fick leukovorin i kombination med 5-FU [3].

Vid den vanligaste behandlingsformen i Sverige, »the Nordic model», där patienterna får intravenös bolusdos av 5-FU följt av leukovorininfusion 40 minuter senare två dagar i rad med tolv dagars mellanrum, är andelen patienter med respons 27 procent [7].

Även om enstaka fall av långtidsöverlevnad finns beskrivna vid generaliserad kolorektal cancer har endast ett fåtal av hittills genomförda studier visat en statistiskt säker förlängning av medianöverlevnaden vid cytostatikabehandling. De flesta studier av 5-FU-/leukovorinbehandling redovisar mellan 11 och 14 månaders medianöverlevnad jämfört med 8–12 månader hos obehandlade patienter [5].

Objektiv tumöreffekt saknar dock direkt värde för de behandlade patienterna, varför studier under senare år mer

frekvent utnyttjat instrument för att objektivt mäta livskvalitet. Andelen patienter i dessa studier som uppger en förbättrad livskvalitet varierar mellan 25 och 50 procent, trots de behandlingsrelaterade biverkningarna [8–10]. Biverkningarna är framför allt hematologiska i form av leukopeni, illamående, diarréer, stomatit och konjunktivit [5]. Biverkningarna är dock vanligen milda och övergående. De kan oftast hanteras genom dosreduktion eller seponering av behandlingen, även om enstaka behandlingsrelaterade dödsfall finns beskrivna. Trots att biverkningarna vanligen är lindriga så innebär de ändå att ett antal patienter måste avstå från behandling på grund av att det palliativa syftet, förbättrad livskvalitet, ej kan uppnås.

Man kan inte rekommendera behandling till alla patienter med metastaser av kolorektal cancer, men 5-FU/leukovorinbehandling är ofta en mycket god palliation att erbjuda de patienter som tolererar de eventuella biverkningarna. Förhoppningsvis kommer vi i framtiden att få testmetoder för att förutsäga vilka patienter som har förutsättningar att ha nytta av behandlingen, så att behandling kan undvikas av de patienter vars tumörer inte är känsliga.

Adjuvant behandling

I slutet av 1980-talet genomfördes två amerikanska studier som visade en signifikant förbättrad femårsöverlev-

Medicinsk kommentar är Läkartidningens forum för signerade medicinska ledare. Merparten av dessa är beställda av redaktionen, och vi välkomnar förslag om aktuella frågor som bör tas upp i denna form. Vi vill där även fånga in och belysa aktuella medicinska rön presenterade annorstädes.

Finns något i din specialitet att kommentera? Ta kontakt med redaktionen innan du börjar skriva för att undvika dubbelarbete!

nad efter operation vid koloncancer med lymfkörtelmetastaser för patienter som erhållit tolv månaders behandling med 5-FU plus Levamisol; 49 procent jämfört med 37 procent hos obehandlade patienter i den större studien [11]. Resultaten föranledde National Institutes of Health att rekommendera att alla patienter med koloncancer och lymfkörtelmetastaser skulle erhålla denna behandling.

Resultaten har sedermera konfirmerats i minst sex andra studier av 5-FU i kombination med levamisol respektive 5-FU i kombination med leukovorin [12]. De jämförelser som har gjorts mellan 5-FU/leukovorin och 5-FU/levamisol har visat att sex månaders behandling med 5-FU/leukovorin ger samma effekt som tolv månaders 5-FU/leukovorin- eller 5-FU-/levamisol-behandling. Däremot förefaller biverkningarna vara mer uttalade vid användning av levamisol [13].

I Norden pågår en multicenterstudie, där 2 200 patienter randomiserats till adjuvant behandling eller enbart uppföljning vid koloncancer med lymfkörtelmetastaser. Denna studie är ännu inte utvärderad. Definitiva data avseende femårsöverlevnad kan inte förväntas förrän efter sekelskiftet, men en interimanalys kommer att publiceras under det närmaste året.

Biverkningarna vid adjuvant behandling med 5-FU/leukovorin är i princip desamma som vid palliativ behandling, men med skillnaden att de patienter som drabbas är i ett bättre allmäntillstånd och möjligen kan anse biverkningarna mer acceptabla med hänsyn till att de genomgår en kurativt syftande behandling. Enligt hittills publicerade studier är det dock enbart en av tio behandlade patienter som får nytta av behandlingen. Eftersom patienter med lymfkörtelmetastaser i mesenteriet utgör ca 25–30 procent av de patienter som opereras för koloncancer skulle ca 800 patienter per år i Sverige kunna erhålla denna behandling. Om man inte



Det är angeläget att försöka hitta nya och bättre prognostiska markörer för att finna patienter som löper ökad risk att utveckla fjärrmetastaser, så att adjuvant cytostatikabehandling kan ges selektivt till dessa.

ger adjuvant cellgiftsbehandling kommer mortaliteten i denna grupp under en femårsperiod att vara 560 patienter. Om man ger behandling kan mortaliteten förväntas gå ner till 480 under en femårsperiod, och ca 80 patienter räddas till livet.

Å andra sidan kommer 480 patienter att avlida till följd av sin tumörsjukdom trots att de erhåller behandling, samtidigt som cirka 240 patienter som skulle ha blivit botade från sin sjukdom enbart genom det kirurgiska ingreppet också erhåller behandlingen helt i onödan. Totalt får man alltså behandla 720 patienter i onödan för att bota 80 patienter.

Ändå måste denna förbättrade överlevnad för patienter med koloncancer och lymfkörtelmetastaser anses vara ett av de största framstegen som gjorts i behandlingen av gastrointestinala tumörsjukdomar under senare år. Man får därför idag bedöma det som felaktigt att inte erbjuda adjuvant behandling till patienter som opererats kurativt för koloncancer när lymfkörtelmetastaser påvisats histopatologiskt, under förutsättning att patienterna tolererar eventuella biverkningar och har en rimlig förväntad överlevnad. Med hänsyn till att medianåldern vid insjuknande i koloncancer är över 70 år finns det en relativt stor grupp mycket gamla patienter till vilka

det inte är rimligt att ge adjuvant behandling, men någon strikt övre åldersgräns för att ge adjuvant behandling går för närvarande inte att ange.

Värdet av postoperativ adjuvant cytostatikabehandling vid cancer recti är inte lika klart visat som vid cancer coli, men hittills genomförda studier tyder på likartade effekter. När det gäller koloncancer utan lymfkörtelmetastaser ger adjuvant cellgiftsbehandling också en statistiskt signifikant ökning av femårsöverlevnaden, men det är då ett ännu större antal patienter som kommer att behandlas i onödan, varav en del erhåller biverkningar. Rutinmässig behandling med adjuvant cytostatika kan därför inte rekommenderas till dessa.

Det är dock angeläget att försöka hitta nya och bättre prognostiska markörer för att finna patienter som löper ökad risk att utveckla fjärrmetastaser, så att adjuvant cytostatikabehandling kan ges selektivt till dessa.

Nya läkemedel

Under de senaste åren har flera nya läkemedel tillkommit med effekt mot kolorektal cancer. Bland dessa har irinotecan, CPT-11, visat mycket lovande resultat i studier på patienter som tidigare behandlats med 5-FU. Irinotecan hämmar enzymet topoisomeras 1, vilket är nödvändigt för DNA-replikation och celledelning. Detta leder till brott på DNA-strängen och celledöd. I en nyligen redovisad studie påvisades både förlängd överlevnad och förbättrad livskvalitet hos irinotecan-behandlade patienter jämfört med patienter som enbart fått stödande och symtomlindrande behandling [14].

Andra medel som har tillkommit är TS-hämmare (som Tomudex), perorala behandlingssamband med 5-FU-analoger och ämnen som påverkar 5-FU-metabolism, alkylerande substanser (som oxaliplatin) och monoklonala antikroppar för immunologisk behandling (t ex Panorex) [15].

Alla dessa substanser utgör nya intressanta behandlingsalternativ, men ingen av dem är ännu så väl utvärderad avseende vare sig primär palliativ behandling eller adjuvant behandling att den kan anses ersätta 5-FU/leukovorin vid dessa indikationer. De behandlingsresultat som föreligger antyder inte heller att någon av dessa substanser ensam skulle medföra någon revolutionerande förbättring av behandlingsresultaten. Irinotecan utgör dock ett värdefullt alternativ för patienter med tumörer som inte svarar på primär behandling med 5-FU/leukovorin, och såväl Tomudex som perorala kombinationer med 5-FU-analoger kan medföra att behandlingen för många patienter kan förenklas.

Det är angeläget att fortsätta utvärderingen av såväl nya läkemedel som nya behandlingsmetoder. Patienter med generaliserad cancer bör därför informeras om och uppmuntras delta i pågående studier. Lika viktigt är att de framgångar som uppnåtts med adjuvant 5-FU-/leukovorinbehandling vid koloncancer tillvaratas och erbjuds till alla patienter med lymfkörtelmetastaser, under förutsättning att de kan tolerera eventuella biverkningar och har en rimlig förväntad överlevnad.

Referenser

1. Heidelberger C, Danneberg PB. Fluorinated pyrimidines: a new class of tumor inhibitory compounds. *Nature* 1957; 179: 663-6.
2. Danenberg P. Thymidylate synthase – a target enzyme in cancer chemotherapy. *Biochem Biophys Acta* 1977; 473: 73-92.
3. Advanced Colorectal Cancer Meta-Analysis Project. Modulation of fluorouracil by leucovorin in patients with advanced colorectal cancer: evidence in terms of response rate. *J Clin Oncol* 1992; 10: 896-903.
4. Rustum Y, Trave F, Zakrzewski S, Petrelli N, Herrera L, Mittelman A et al. Biochemical and pharmacologic basis for potentiation of 5-fluorouracil action by leucovorin. *NCI Monogr* 1987; 5: 165-70.
5. Machover D. A comprehensive review of 5-fluorouracil and leucovorin in patients with metastatic colorectal carcinoma. *Cancer* 1997; 80: 1179-87.
6. Leichman CG, Fleming T, Muggia F, Tang-

en CM, Ardan B, Doroslow JH et al. Phase II study of fluorouracil and its modulation in advanced colorectal carcinoma: a Southwest Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1995; 13: 1303-11.

7. Glimelius B, Jakobsen A, Graf W, Berglund A, Gadeberg C, Hansen P et al. Bolus injection (2–4 min) versus short term (10–20 min) infusion of 5-fluorouracil on patients with advanced colorectal cancer: a prospective randomised trial. *Nordic Gastrointestinal Tumor Adjuvant Therapy Group. Eur J Cancer* 1998; 34: 674-8.
8. Aaronsson N, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duey NJ et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30, a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85: 365-76.
9. Glimelius B, Hoffman K, Graf W, Pählman L, Sjöden PO. Quality of life during chemotherapy in patients with symptomatic advanced colorectal cancer. *The Nordic Gastrointestinal Tumor Adjuvant Therapy Group. Cancer* 1994; 73: 556-62.
10. Scheithauer W, Rosen H, Kornek G, Sebesta C, Depisch D. Randomised comparison of combination chemotherapy plus supportive care with supportive care alone in patients with metastatic colorectal cancer. *BMJ* 1993; 306: 752-5.
11. Moertel CG, Fleming TR, MacDonald JS, Haller DG, Laurie JA, Goodman PJ et al. Levamisole and fluorouracil for adjuvant therapy of resected colon carcinoma. *N Engl J Med* 1990; 322: 352-8.
12. Efficacy of adjuvant fluorouracil and folinic acid in colon cancer. *International Multicentre Pooled Analysis of Colon Cancer Trials (IMPACT) investigators. Lancet* 1995; 345: 939-44.
13. O'Connell M, Mailliard J, Kahn M, Macdonald JS, Haller DG, Mayer RJ et al. Controlled trial of fluorouracil and low dose leucovorin given for 6 months as postoperative therapy for colon cancer. *J Clin Oncol* 1997; 15: 246-50.
14. Cunningham D, Pyrhönen S, James R, Punt CJA, Hickish TS, Heikila R et al. A phase III multicenter randomized study of CPT-11 versus supportive care alone in patients with 5FU-resistant metastatic colorectal cancer. *American Society of Clinical Oncology, Thirty-fourth annual meeting, Los Angeles, CA: Proceedings of the American Society of Clinical Oncology* 1998; 17: 1.
15. Riethmüller G, Schneider-Gadicke E, Schlimok G et al. Randomised trial of monoclonal antibody for adjuvant therapy of resected Dukes' C colorectal carcinoma. *German Cancer Aid 17-1A Study Group. Lancet* 1994; 343: 1117-83.