

**Bengt Glimelius**, professor, överläkare, onkologiska kliniken, Akademiska sjukhuset, Uppsala, och Radiumhemmet, Karolinska sjukhuset, Stockholm (*bengt.glimelius@onkologi.uu.se*)

**Peter Nygren**, docent, klinisk lektor, onkologiska kliniken, Akademiska sjukhuset, Uppsala

**Gunilla Lamnevik**, projektsamordnare, SBU, Stockholm

# Cytostatikabehandling vid cancer – en SBU-rapport

II Uppfattningen om cytostatikabehandlingens effekter och biverkningar vid olika cancertyper varierar mycket såväl inom den medicinska professionen som bland patienter och allmänhet. För en del inger behandlingen stora förhoppningar om positiva effekter vare sig det rör sig om bot eller symtomlindring, och för andra är det en ytterst tvivelaktig och dyr behandling utan nämnvärda positiva effekter, och som mest ger svåra biverkningar som håravfall och illamående. Det bedömdes som viktigt att systematiskt utvärdera vilka effekter som finns dokumenterade, hur cytostatika används i Sverige och vilka kostnaderna är.

Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU) startade en sådan utvärdering 1996. Här sammanfattas de övergripande slutsatserna. För detaljer, behandlingsrekommendationer och referenser hänvisas till den kompletta utredningen som publicerades i februari i år.

## Uppdraget

Det primära målet med utredningen om cytostatikabehandling vid cancer var att besvara tre huvudfrågor:

1. Hur starkt, enligt tillgänglig litteratur, är det vetenskapliga stödet för att cytostatika är till nytta i olika behandlingssituationer vid de olika tumörtyperna?
2. Om ett vetenskapligt stöd för nytta kan konstateras, hur stora är behandlingseffekterna?
3. Överensstämmer, enligt en särskilt gjord kartläggning av praxis, nuvarande användning av cytostatika i svensk sjukvård med vad som enligt litteraturgenomgången har vetenskapligt stöd?

Litteraturgranskningen och kartläggningen avgränsades till att omfatta:

- Tumörgrupper för vilka cytostatikabehandling är mest vanligt förekommande i Sverige; bröstcancer och vissa elakartade blod- och lymfsjukdomar; akut myeloisk leukemi, kronisk lymfatisk leukemi, de vanligaste non-Hodgkin-lymfomen och Hodgkins sjukdom.
- Tumörformer för vilka cytostatikabehandling ökat under det senaste decenniet; icke småcellig lungcancer, magsäckscancer, bukspottkörtelcancer, tjock- och ändtarmscancer samt cancer i urinblåsan.
- Cancer i äggstockarna där en ny form av cytostatika, som



är särskilt kostnadskrävande, nämligen taxaner, kommit i vidsträckt användning.

Många vanliga tumörtyper eller tumörtyper där cytostatika spelar stor roll för bot eller överlevnadsförlängning medtogs således inte. När det gäller prostatacancer, den idag vanligaste tumörformen, är litteraturen rörande eventuella effekter av cytostatika mycket begränsad och behandling ges knappast alls. Prostatacancer är i stället påtagligt hormonpåverkbar. Vid testikelcancer av typen icke-seminom, en mycket ovanlig tumör hos unga män, spelar cytostatika mycket stor roll för den påtagliga förbättring av överlevnaden som skett sedan slutet av 1970-talet. Idag botas nästan alla patienter. Vid småcellig lungcancer, vilken utgör cirka 20 procent av all lungcancer, ses sedan 1980-talet mycket påtagliga positiva korttidseffekter av cytostatika. Möjligheten till bot är dock ännu mycket liten även om tumören är begränsad i utbredning. Även om kunskapsläget vid dessa och andra tumörformer rymmer många oklarheter var det av resursskäl inte möjligt att gå igenom fler tumörtyper än de som medtogs på basen av patientgruppers storlek och tveksamhet avseende kunskapsläget. Cytostatikautredningen är den största utredning som gjorts av SBU och kanske en av de största systematiska genomgångar som gjorts av kunskapsläget inom medicinen.

## Bakgrund

Cancer behandlas oftast med kirurgi, strålbehandling och läkemedel, främst cellhämmande medel (cytostatika) och hor-

monpåverkande preparat, eller med kombinationer av dessa behandlingar. Cytostatika är en samlingsbeteckning på läkemedel som har förmåga att döda tumörceller eller hämma deras tillväxt. I Sverige är för närvarande ett knappt femtiotal läkemedel inom gruppen cytostatika registrerade av Läkemedelsverket.

Cytostatika används i flera olika situationer. Vid några få typer av avancerad cancer kan behandlingen utplåna i stort sett samtliga tumörceller och bota patienten. Cytostatika används också alltmer som tillägg till kirurgi eller strålning, så kallad adjuvant behandling. Avsikten är att döda eventuell kvarvarande mikroskopisk sjukdom och att därmed öka chansen till bot i tidiga stadier av cancer. Det blir också allt vanligare att ge cytostatika före kirurgi eller strålterapi, så kallad preoperativ och neo-adjuvant behandling. Målet är då att minska tumörvolymen så att lokal behandling ska bli mer effektiv respektive förbättra den totala tumörkontrollen. Slutligen används cytostatikabehandling palliativt (i syfte att lindra) vid avancerad cancer som inte går att bota. Då är målet att minska tumören, lindra symtomen och förlänga livet.

Cytostatikabehandling sker i stort sett alltid på bekostnad av mer eller mindre svåra biverkningar, även om graden och frekvensen av biverkningar uppvisar en stor variation mellan olika cytostatika och mellan individer. Därför har frågan om livskvalitet under och efter cytostatikabehandling tilldragit sig stort intresse under det senaste decenniet. I de diagnosspecifika kapitlen i utredningen framgår tydligt att livskvaliteten har studerats i mycket varierande omfattning. Många kapitel avhandlar dock detta tema, och många slutsatser dras utifrån presenterade data. Eftersom det är metodologiskt svårt att mäta livskvalitet, framför allt vid avancerad cancer då överlevnaden kan vara kort innehåller, rapporten ett separat kapitel som sammanfattar och kommenterar detta område.

Sjukvårdskostnader har tilldragit sig ökat intresse i nuvarande ekonomiskt ansträngda situation. Det är svårt att mäta behandlingens kostnader, speciellt när de ska relateras till behandlingens vinster. Därför redovisas även detta område i ett separat kapitel.

## Arbetsprocessen i litteraturgenomgången

En eller flera nationella experter fick ansvaret för att söka, bedöma, sammanfatta och klassificera litteraturen för varje diagnoskapitel. Experten fick också i uppdrag att skriva en första version av kapitlet. Då denna var färdig granskades den av en andra expert inom projektgruppen, varefter varje medlem i projektgruppen fick kommentera och ge ändringsförslag. Kapitlen reviderades och skickades därefter till internationella experter, i de flesta fall två stycken, inom det aktuella området. Några kapitel granskades även av medlemmar av SBU-rådet. Processen fram till de slutliga kapitelversionerna har syftat till att vara evidensbaserad och systematisk.

I projektet användes ett SBU-system för hur vetenskapliga rapporter kan bedömas och klassificeras. Systemet består av två komponenter: klassificering av rapporten på basen av studietyp samt bedömning av rapportens vetenskapliga kvalitet för att viktiga betydelse för slutsatserna.

Litteratursökningen omfattade publikationer t o m 1998, men viktiga randomiserade studier som var kända och som slutrapporterades fram till hösten 2000 medtogs också.

## Kartläggning av praxis

En kartläggning av praxis avseende cytostatikabehandling genomfördes hösten 1997 i två sjukvårdsregioner: Uppsala/Örebro och Stockholm/Gotland. Under fyra veckors tid registrerades all cytostatikabehandling i regionerna, och kartläggningen kom att omfatta totalt 1 590 patienter; 1 169 med solid tumör och 421 med hematologisk malignitet. I kartlägg-

ningen insamlades uppgifter om t ex vilken behandling som gavs, indikation och behandlingslinje. Detta möjliggjorde att sedan väga praxis mot det vetenskapliga stödet i litteraturen.

Kartläggningen visade att cytostatikabehandling varierar kraftigt mellan olika tumörtyper och omfattar från 10 till nära 100 procent av patienterna. Cytostatika gavs i störst omfattning vid påtagligt påverkbara cancerformer, främst vissa hematologiska tumörer. Andra behandlingsalternativ saknas då ofta. För vissa andra tumörformer där kirurgi och/eller strålbehandling spelar större roll gavs cytostatikabehandling i betydligt mindre utsträckning.

Kartläggningen visade vidare att cirka hälften av de patienter som fick cytostatikabehandling erhöll denna i kurativt syfte. Denna andel var något större på regionsjukhus än på övriga sjukhus. Flertalet cytostatikabehandlingar gavs polikliniskt.

## Resurser och kostnader

Den direkta kostnaden för vården av cancerpatienter uppgick 1996 till cirka 6,8 miljarder kronor, motsvarande cirka 6 procent av de totala sjukvårdskostnaderna.

Kostnaderna för cytostatikabehandling är svåra att bedöma. De består inte bara av kostnader för cytostatika utan också av kostnader för personal, lokaler och viss utrustning. Dessutom förekommer kostnader för andra läkemedel, avsedda att exempelvis öka effekten av cytostatika, förhindra vissa biverkningar och behandla olika komplikationer. Utredningar före och under behandlingens gång för att bedöma behandlingseffekterna medför också kostnader.

Kostnaderna för enbart cytostatika uppgick år 1998 till 280 miljoner kronor. Cirka en tredjedel av kostnaderna hänförs till en grupp av nyutvecklade cytostatika, nämligen taxanerna, vilka främst används vid äggstocks- och bröstcancer. Dessa och andra nya läkemedel har medfört att kostnaderna för cytostatika ökat kraftigt under 1990-talet.

Läkemedelskostnaderna för att lindra biverkningar i form av illamående och kräkningar (främst 5HT<sub>3</sub>-receptorblockerare), samt bieffekter av cytostatika på benmärgens bildning av vita blodkroppar (hematopoetiska tillväxtfaktorer), uppgick därutöver till sammanlagt 110 miljoner kronor. Tillsammans uppgick således kostnaderna för cytostatika och läkemedel för att hantera dess biverkningar till nära 400 miljoner kronor per år (1998), vilket utgjorde drygt två procent av de totala läkemedelskostnaderna. (År 2000 beräknas de förstnämnda kostnaderna till 520 miljoner kronor, varav knappt 400 miljoner är cytostatika. De totala läkemedelskostnaderna uppgick år 2000 till cirka 20 miljarder kronor. Således har kostnaderna för cytostatika ökat kraftigt de senaste två åren, men ökningen har i stort sett skett parallellt med den allmänna ökningen av läkemedelskostnaderna.)

Kostnaderna för cytostatika kan variera kraftigt, från några tiotal kronor upp till 15 000 kronor eller mer per behandlingsskur, och från några enstaka hundratal kronor till 100 000 kronor eller mer för en behandlingsomgång under fyra till sex månader. Nyare cytostatika kostar betydligt mer än äldre. Kostnadsökningen under senare delen av 1990-talet betingas helt av kostnader för cytostatika som nyligen registrerats. Flertalet patienter behandlas dock med äldre cytostatika, eftersom kunskapen om effekterna är bättre för dessa. Dessutom är många av dessa nya cytostatika utprovade för situationer där behandlingsmöjligheter tidigare saknats eller varit mindre effektiva.

Kostnaderna för cytostatika ska ställas i relation till de effekter eller den nytta som kan uppnås. Studier av cytostatikabehandlingens kostnadseffektivitet, t ex kostnad i kronor per vunnet livskvalitetsjusterat levnadsår, visar att kostnaderna för cytostatikabehandling i de fall den har en begränsad effek-



# Annons

# Annons

tivitet (endast ett fåtal procent botas, överlevnadsförlängningen uppgår median till enstaka månader) ligger i nivå med och i många fall lägre än annan väl etablerad behandling vid en rad olika sjukdomar. Kunskap om kostnadseffektiviteten vid cytostatikabehandling i de fall den har god effekt, dvs stor andel botade eller påtaglig överlevnadsförlängning, saknas.

## Litteraturgranskningen

Rapporten bygger på 1 496 vetenskapliga studier omfattande 558 743 patienter som erhållit cytostatikabehandling för de cancerformer som granskats. 584 av studierna har bedömts ha högt vetenskapligt värde. Majoriteten av samtliga studier (85 procent) utgjordes av metaanalyser, randomiserade prospektiva studier eller andra prospektiva analyser med väl definierade studieprotokoll.

Den tillgängliga vetenskapliga litteraturen gav i allmänhet god upplysning om hur effektiv cytostatikabehandling är.

## Det vetenskapliga kunskapsläget och praxis i Sverige

I Sverige drabbas ca 2 000 patienter per år av maligna lymfom och 300 av akut myeloisk leukemi. Litteraturen visar entydigt att dessa tumörer är känsliga för både strålning och cytostatika. Vid akut myeloisk leukemi (AML) och vid avancerade stadier av aggressivt (högmalignt) non-Hodgkin-lymfom (NHL) leder cytostatikabehandling till att en del av patienterna botas. Andelen botade varierar mellan olika sjukdomar och är hög för de lymfom som benämns Hodgkins sjukdom (HD) och lägre vid AML. I tidiga stadier av lymfom ger strålbehandling också goda behandlingsresultat, men en kombination av cytostatika och strålbehandling ger mindre risk för återfall. Sådan kombinationsbehandling rekommenderas oftast, då den sannolikt leder till färre sena komplikationer därför att en mindre vävnadsvolym då behöver strålbehandlas. Vid indolent (lågmalignt) NHL och vid kronisk lymfatisk leukemi (KLL) har cytostatikabehandling också god effekt på tumörcellerna men medför knappast bot. Litteraturen visar dock att dessa patienter kan leva mycket länge, ibland i decennier, med sin sjukdom.

Högdosbehandling med cytostatika och efterföljande stamcellsstöd (s k benmärgstransplantation) har prövats i de fall resultaten med ordinära doser inte längre har tillräckligt god effekt. Litteraturen är här mer bristfällig. Entydiga bevis för att högdosbehandling kan ha positiva effekter finns endast vid en undergrupp av patienter med aggressivt NHL. Högdosbehandling gavs endast till ett begränsat antal patienter och i huvudsak i vetenskapliga studier.

Kartläggningen av praxis i Sverige visade att nästan alla patienter med aggressivt NHL och AML fick cytostatikabehandling i kurativt syfte. Vid indolent NHL och KLL gavs behandling till en mindre andel av patienterna och i regel endast då sjukdomen visat tecken på tillväxt. Cytostatikaanvändningen överensstämde väl med resultaten som redovisas i den vetenskapliga litteraturen. Enstaka patienter erhöll högdosbehandling utanför studie utan att detta har starkt stöd i litteraturen.

Bröstcancer är den vanligaste tumörformen hos kvinnor med cirka 5 800 nya fall per år. Cytostatika- och strålbehandling, som komplement till kirurgi, minskar risken för återfall. Litteraturen om tilläggsbehandling med cytostatika vid bröstcancer är mycket omfattande och positiva effekter är väl dokumenterade. För patienter med måttlig eller stor risk för att sjukdomen återkommer efter operation, t ex då regionala lymfkörtelmetastaser konstaterats, leder cytostatikabehandling till förbättrad överlevnad med ökad chans till bot. Sådan behandling rekommenderas rutinmässigt.

Cytostatikabehandling vid tumör som redan vid upptäckten är mycket utbredd i bröstet leder ofta till att tumören krym-

per så mycket att den blir möjlig att operera bort, eller att ett bröstbevarande ingrepp kan göras. Vid spridd bröstcancer leder palliativ cytostatikabehandling ofta till att patienten lever längre och mår bättre. Överlevnads- och livskvalitetsvinster finns också beskrivna vid andra linjens palliativbehandling, dvs vid otillräcklig effekt av den behandling som givits i första hand.

Högdosbehandling har prövats både vid mycket stor risk för återfall efter operation och vid spridd cancer hos relativt unga patienter och där tidigare cytostatikabehandling i ordinarie doser haft god effekt. Några fördelar med högdosbehandling har dock ännu inte påvisats.

Av kartläggningen av praxis framkom att bröstcancer är den diagnos som svarar för flest behandlingar med cytostatika. Behandling gavs i överensstämmelse med i litteraturen väldokumenterade effekter, även om vissa patienter erhöll även tredje och senare linjers cytostatikabehandling. Detta har inte stöd i den vetenskapliga litteraturen. Några få patienter högdosbehandlades utanför studie, vilket saknar stöd i litteraturen.

Cancer i tjock- och ändtarmen är en av de vanligaste tumörformerna med ungefär 5 000 nya fall per år.

Litteraturen visar att cytostatikabehandling under sex månader, som tillägg till operation, något ökar chansen till bot vid tjocktarmscancer som har spridit sig till de cancer nära lymfkörtlarna (stadium Dukes' C). Trots de överlevnadsvinster som visats i litteraturen (femårsöverlevnaden höjs från cirka 55 till cirka 63 procent) gavs enligt kartläggningen av praxis sådan behandling endast till en begränsad del av patienterna, vilket kan bero på att kunskapsläget då uppfattades som osäkert. Cytostatika som komplement till kirurgi har ingen säkerställd effekt vare sig vid ändtarmscancer eller vid tjocktarmscancer som inte har spridit sig till lymfkörtlarna (Dukes' B). Sådan behandling gavs också endast till få patienter.

Vid tjocktarms- och ändtarmscancer som metastaserat till andra organ kan cytostatikabehandling förlänga överlevnaden med cirka sex månader och förbättra livskvaliteten. Behandling med cytostatika gavs, enligt kartläggningen, till en del av patienterna med metastaserad cancer.

Positiva effekter av cytostatika finns också dokumenterade för 2:a linjens palliativ behandling. Sådan behandling gavs enligt kartläggningen endast till ett fåtal patienter, vilket kan förklaras av att detta kunskapsunderlag ej fanns vid tiden för kartläggningen. Effekten är också mycket begränsad; medianöverlevnaden förlängs cirka 3 månader. Ett mycket litet antal patienter fick behandling med 3:e linjens cytostatika, vilket saknar stöd i litteraturen.

I Sverige får varje år knappt 1 200 människor cancer i magsäcken och knappt 900 cancer i bukspottkörteln. I första hand behandlas dessa tumörformer med kirurgi, men detta är långt ifrån alltid möjligt. Cytostatika kan vid avancerad eller spridd sjukdom åstadkomma en viss förlängning av överlevnaden; medianöverlevnaden förlängs någon månad upp till ett halvår. Läkemedlen kan också påverka tumörsymtomen på ett sådant sätt att patienternas livskvalitet förbättras. Effekterna är minst vid cancer i bukspottkörteln. Kartläggningen visade att endast en liten andel av patienterna erhöll sådan palliativ behandling.

Cytostatika har inga bevisat positiva effekter i tillägg till operation vid dessa tumörer, och sådan behandling gavs inte heller enligt kartläggningen.

Lungcancer är en vanlig cancerform hos både kvinnor och män. Varje år diagnostiseras cirka 2 800 nya fall. Sjukdomen förekommer i olika former. I rapporten ingår endast icke-småcellig lungcancer, som svarar för cirka 80 procent av all lungcancer i Sverige.

Som tilläggsbehandling efter operation vid tidig icke-småcellig lungcancer har cytostatikabehandling hittills inte konstaterats ha någon påtaglig effekt. Kombinerat med strålbehandling eller operation vid mer avancerat stadium men utan fjärrspridning förefaller cytostatikabehandling kunna ge en liten överlevnadsvinst. Vid avancerad eller spridd icke-småcellig lungcancer kan cytostatikabehandling ge en liten förlängning av överlevnaden (median en till tre månader) och hos en del patienter väldokumenterad symtomlindring.

Kartläggningen visade att cytostatikabehandling endast gavs till en mindre andel av patienterna med icke-småcellig lungcancer, vilket är i överensstämmelse med vad litteraturen visar om de begränsade effekterna av behandlingen. Enstaka patienter fick dock flera linjers palliativ cytostatikabehandling, vilket inte hade stöd i litteraturen.

I Sverige diagnostiseras årligen cirka 900 nya fall av cancer i äggstockarna. Äggstockscancer upptäcks vanligen i sent stadium och är därför oftast inte möjlig att behandla med enbart kirurgi. Kirurgi och behandling med cytostatika är de viktigaste behandlingsmetoderna. Litteraturen visar att avancerad äggstockscancer ofta reagerar gynnsamt på cytostatika, att sådan behandling kan medföra att en liten andel av patienterna botas eller att överlevnaden förlängs, men att sjukdomen oftast recidiverar. De nya taxanerna har visat bättre effekt än tidigare former av cytostatika, men längre observationstid fordras för en mer definitiv bedömning av vinsterna med denna nya och dyrbara behandling. Vid recidiv kan en andra cytostatikaomgång ge begränsade och oftast mer kortvariga positiva effekter. Positiva effekter av adjuvant cytostatikabehandling i tidiga stadier har hittills inte kunnat påvisas. Detta kan bero på att studierna har varit för små för att kunna visa en förväntad effekt.

Kartläggningen visade att cytostatika gavs till en stor andel av patienterna, vilket kan motiveras av de effekter som litteraturen visar. Vissa patienter fick cytostatikabehandling även efter det att etablerad behandling visat sig överksam, och detta skedde oftare än vad som är vetenskapligt motiverat.

I Sverige upptäcks cirka 2 000 nya fall per år av cancer i urinblåsan. I första hand behandlas denna cancerform med kirurgi. Tilläggsbehandling med intravesikal cytostatika kan minska återfallsfrekvensen hos de patienter med ytlig blåscancer som har täta återfall. Kartläggningen av praxis visade att några patienter erhöll sådan tilläggsbehandling. Andelen behandlade patienter kan dock inte bedömas.

Litteraturen ger ännu inga entydiga bevis för att cytostatikabehandling som tillägg till operation av urinblåsecancer som växer in i och genom blåsväggen påverkar långtidsöverlevnaden. Enligt kartläggningen gavs sådan behandling i mycket liten utsträckning.

Vid spridd urinblåsecancer kan cytostatikabehandling ofta åstadkomma en minskning av tumören. Det finns också vissa resultat som talar för en förlängning av överlevnaden, men effekterna är dåligt dokumenterade. Kartläggningen visade att cytostatikabehandling i dessa fall gavs i mycket begränsad utsträckning.

**Sammanfattningsvis** för alla studerade tumörtyper visade jämförelsen mellan det vetenskapliga underlaget och resultatet av kartläggningen att såväl kurativ som palliativ cytostatikabehandling i Sverige på populationsnivå huvudsakligen användes på ett evidensbaserat sätt. Vid tjocktarmscancer stadium Dukes' C gavs adjuvant behandling till en liten andel av patienterna. Den ökning av överlevnaden som den adjuvanta behandlingen ger är fortsatt begränsad, men studier visar entydigt att flertalet patienter efterfrågar sådan behandling (80–90 procent av patienterna vill ha behandling om den ökar chansen till bot med 5 procent). Av metodologiska skäl kan det vi-

dare inte uteslutas att det för enskilda individer förekom både över- och underanvändning av cytostatika vid palliativ behandling. Framför allt vid bröst-, ovarial- och icke-småcellig lungcancer erhöll för många patienter flera linjers palliativ behandling utan starkt stöd för positiva effekter i litteraturen, och vidare gavs viss högdosbehandling utan sådant stöd.

### **Inverkan på hälsorelaterad livskvalitet**

Patientens upplevelse av behandlingen av cancer är en viktig men i den vetenskapliga litteraturen ännu otillräckligt uppmärksammas frågeställning. Effekterna på den hälsorelaterade livskvaliteten har sällan inkluderats i de undersökningar som gällt cytostatikabehandling. Under senare år har dock flera studier visat att cytostatikabehandling gynnsamt kan påverka patienters av sjukdom nedsatta livskvalitet. Detta gäller framför allt tjock- och ändtarmscancer samt lungcancer men även bröst-, magsäcks- och bukspottkörtelcancer.

Flera av dagens standardiserade frågeformulär har dock god styrka att spegla förändringar och visar på jämförbarhet internationellt. En stark utveckling under 1990-talets senare del har inneburit att ett mindre antal standardiserade livskvalitetsmått använts allt oftare i kliniska studier och prövningar. Härmed har ökad kunskap vunnits om klinisk tolkning av utfallet i dessa instrument och det tillkommande värde patientbaserad information kan ha. Sammantaget är dock livskvalitetsmätning vid cytostatikabehandling metodologiskt ännu inte tillräckligt utvecklat för att ge enkelt tolkningsbara resultat, varför hittills gjorda observationer bör tolkas försiktigt.

### **Vilka behandlingar är motiverade?**

De positiva botande och lindrande effekterna av cytostatikabehandling är för vissa sjukdomar så uppenbara att behandlingens vara eller icke vara inte behöver ifrågasättas även om kontrollerade data i viss mån saknas. Detta gäller t ex cytostatikabehandling vid maligna lymfom och AML. Goda effekter, om än inte lika dramatiska, finns också vid andra tumörer, t ex äggstocks- och bröstcancer.

Vid andra cancersjukdomar eller vissa stadier är effekterna av cytostatikabehandling ibland mycket väl dokumenterade i litteraturen men likväl mycket begränsade. Metaanalyser av randomiserade studier har gjort det möjligt att med hög säkerhet upptäcka även små skillnader vid jämförelse mellan nyare och äldre behandlingar eller jämfört med ingen cytostatikabehandling alls. De nya, vanligen mer effektivt tumörcell-dödande behandlingarna, ger oftast fler biverkningar och kostar mer än äldre behandlingar. I dessa fall är det betydligt svårare att ta ställning till om behandlingarna bör ingå i rutinsjukvården.

Studier visar entydigt att patienter efterfrågar effektivast möjliga behandling, även om priset är mer biverkningar. Av det skälet, men också med hänvisning till att behandling av cancerpatienter prioriteras högt inom hälso- och sjukvården, kan man hävda att nya behandlingar omedelbart bör införas när de i studier av hög kvalitet visat sig vara mer effektiva. Kostnaderna skulle dock öka kraftigt inom de närmaste åren om alla behandlingar som visats ge någon form av klinisk nytta, om än marginell, skulle införas allmänt.

Kartläggningen av praxis visade att svenska läkare är restriktiva med att ge palliativ cytostatikabehandling vid cancer i tjock- och ändtarm, magsäck, bukspottkörtel, lunga och urinblåsa. Detta kan ha sin grund i antingen en allmän tveksamhet om aktuellt kunskapsläge eller i en rimlig tolkning av vetenskapliga data, eftersom de små behandlingstvinsterna observerats i kliniska studier på utvalda patienter hos vilka behandlingen kan ha större sannolikhet att vara effektiv än hos cancerpatienter i allmänhet.

Den restriktiva användningen kan också bero på att patient-

ter avstår från behandling efter öppen information om å ena sidan små effekter och å andra sidan troliga biverkningar och försämring av livskvaliteten. Den kliniska erfarenheten är dock att patienter och deras anhöriga efterfrågar behandling även om läkare avråder från den.

Det är inte möjligt att för de situationer då effekten av cytostatikabehandling är liten, om än väl dokumenterad, exakt avgöra om och när en behandling rutinmässigt ska ges i Sverige i dag. Beslut om sådan behandling bör förslagsvis tas efter diskussion mellan patient och läkare rörande effekt och biverkningar. Marginella fördelar, såsom begränsad chans till symtomlindring och livskvalitetsförbättring samt några månaders extra liv, kan för enskilda individer betyda mycket. Huruvida dessa fördelar uppväger exempelvis de kostnader som är förenade med nya behandlingar kan inte besvaras på vetenskaplig grund utan är en värderingsfråga. I rapporten anges likväl rekommendationer i dessa situationer på basen av genomgången litteratur. Dessa rekommendationer kan betraktas som ett underlag för fortsatt diskussion.

## Framtida utveckling och forskning

Förbättrad kunskap om tumörcellers egenskaper och om varför tumörceller är motståndskraftiga mot cytostatika har inneburit, och kan fortsätta att medföra, både förbättrade resultat och färre biverkningar. Bättre möjligheter att förutsäga behandlingseffekt hos den enskilde individen genom karakterisering av tumören kan göra att behandling med cytostatika kan ges till de patienter som förväntas få nytta av den.

På grundval av det vetenskapliga kunskapsläget görs i rapporten översiktliga prognoser rörande det framtida behovet av cytostatikabehandling för olika tumörer. Även om det finns en viss osäkerhet i prognoserna talar det samlade materialet för en i den närmaste framtiden ökad användning av cytostatikabehandling, både med kurativt och palliativt syfte. Under de senaste decennierna har kunskaperna ökat både om hur tillväxten regleras hos normala celler och cancerceller och om de förändringar i arvsmassan som orsakar canceromvandlingen. Detta kan i framtiden medföra helt nya och förhoppningsvis bättre behandlingsmetoder.

I ett långt perspektiv kan därför helt nya metoder för behandling av patienter med cancer medföra ett minskat behov av cytostatikabehandling, men detta är idag omöjligt att uttala sig om. Aktuell kunskap antyder dock att sådana nya behandlingar kan ha sin största potential om de ges i kombination med strålning eller cytostatika, dvs de kommer sannolikt inte att ersätta utan komplettera existerande behandlingar.

## SBU:s slutsatser

- Cytostatika har en roll i både kurativt och palliativt syftande behandling av patienter med cancer av de typer som studerats i denna rapport. För vissa tumörtyper har cytostatikabehandling ensamt en avgörande betydelse för framgångsrik behandling med hög sannolikhet till bot. Vid många andra cancersjukdomar spelar den i kombination med andra behandlingsmetoder, främst kirurgi men även strålbehandling, en väsentlig roll för att öka chanserna till bot. Vid flertalet tumörsjukdomar i avancerat stadium och vid spridning med dottersvulster till andra organ finns i dag inga botande behandlingar. Cytostatikabehandling kan i dessa situationer i varierande grad medföra att symptom lindras och överlevnaden förlängs.
- Biverkningar är mycket vanliga vid cytostatikabehandling. De kan ha påtagliga effekter på t ex antalet blodceller, mag-tarmkanal, lever och njure samt orsaka håravfall och skador på nervsystemet. Omfattningen av biverkningar varierar i stor utsträckning mellan olika individer och

behandlingar. Detta medför en svår avvägning mellan nytta och risker vid behandlingen, vilket särskilt måste beaktas vid palliativ behandling.

- Cytostatikabehandling i Sverige tillämpades vid tiden för kartläggningen i huvudsak i god överensstämmelse med vad som framgick av den vetenskapliga litteraturen. Över- och underanvändning föreföll totalt sett vara marginell.
- Då nuvarande cancerbehandling är långt ifrån framgångsrik finns ett stort behov av ytterligare forskning. Endast cirka tio procent av behandlingarna gavs inom ramen för kliniska prövningar där man sökte värdera behandlingseffekterna. Andelen patienter som ingår i sådana studier bör ökas väsentligt, och studierna bör även mäta effekter på välbefinnande och livskvalitet.
- I vissa väl dokumenterade vetenskapliga studier har man kunnat påvisa förhållandevis små palliativa effekter av behandling med nyare preparat eller med äldre preparat i nya terapisisituationer. Enligt kartläggningen av praxis gavs cytostatikabehandling i dessa fall till en liten andel av patienterna. Om sådan behandling skulle erbjudas samtliga patienter kommer detta att kräva antingen ytterligare resurser till sjukvården eller att resurser omfördelas inom sjukvårdssektorn. Det är angeläget att öppet diskutera vilka konsekvenser detta skulle medföra.
- Läkemedelskostnaderna för behandling med cytostatika uppgår nu till cirka 400 miljoner kronor per år. Kostnaden i relation till nyttan av cytostatikabehandling, kan uppfattas vara hög, men är inte anmärkningsvärt annorlunda än vid behandling av många andra sjukdomar. Problemet är inte begränsat till cytostatikabehandling, utan nya metoder medför ofta fördelar för enskilda individer till priset av kraftigt ökade kostnader. Frågan om rimligheten i förhållandet mellan kostnader och nytta är ytterst en värderingsfråga.

## SUMMARY

Report from the Swedish Council on Technology Assessment in Health Care (SBU). Chemotherapy in cancer

**Bengt Glimelius, Peter Nygren, Gunilla Lamnevik**

*Läkartidningen 2001; 98: 1905-10*

A report by The Swedish Council on Technology Assessment in Health Care (SBU) has reviewed, classified, and graded the scientific literature on cancer chemotherapy in some major tumor types, described the practice of chemotherapy in Sweden, compared practice with scientific knowledge, and analyzed the costs and cost-effectiveness of chemotherapy. This article summarizes the overall conclusions. The literature on the effects of chemotherapy is extensive. Chemotherapy has a well-documented role in the curative and palliative treatment of patients with several types of cancer. In Sweden, chemotherapy is used largely in keeping with applications documented in the scientific literature.

*Correspondence: Professor Bengt Glimelius, Dept of Oncology, Akademiska sjukhuset, SE- 751 85 Uppsala, Sweden (bengt.glimelius@onkologi.uu.se)*