

Palliativ kemoterapi vid avancerad kolorektal cancer kan ofta ges intermittent

Palliativ cytostatikabehandling vid kolorektal cancer kan i många fall ges kortare tid än vad som nu är rutin och inte vara kontinuerlig utan intermittent, vilket ger färre biverkningar och behandlingstillfällen. Vi föreslår utifrån bl a en brittisk studie att behandlingen rutinmässigt avbryts efter 8 cykler, dvs efter cirka 14 veckor. Ett viktigt undantag är om metastaserna kan bli resektabla. Förhållningssättet kräver att patienten är informerad om upplägget och motiven för detta.

BENGT GLIMELIUS

professor, överläkare, institutionen för onkologi, radiologi och klinisk immunologi, Akademiska sjukhuset, Uppsala, och institutionen för onkologi och patologi, Radiumhemmet, Karolinska sjukhuset, Stockholm

bengt.glimelius@onkologi.uu.se

ÅKE BERGLUND

med dr, specialitälkare, institutionen för onkologi, radiologi och klinisk immunologi, Akademiska sjukhuset, Uppsala

JAN-ERIK FRÖDIN

docent, överläkare, institutionen för onkologi och patologi, Radiumhemmet, Karolinska sjukhuset, Stockholm

PETER NYGREN

docent, klinisk lektor, institutionen för onkologi, radiologi och klinisk immunologi, Akademiska sjukhuset, Uppsala

■ Utifrån resultaten av en brittisk randomiserad studie frågar kirurgen Michael Dahlberg onkologer hur länge palliativ kemoterapi skall fortsätta vid stabil sjukdom efter 12 veckors behandling [1]. Det korta svaret är att behandlingen många gånger bör avbrytas tidigare än vad som är rutin idag, då den i frånvaro av biverkningar ofta pågår till progress.

Den brittiska studien [2], som totalt inkluderade 354 patienter, kunde inte påvisa sämre överlevnad då behandlingen i frånvaro av sjukdomsprogress bröts efter 12 veckors behandling och återupptogs (hos 37 procent med ursprunglig regim och hos 21 procent med ny regim) vid progress, jämfört med att behandlingen fortsatte tills progressiv sjukdom konstaterades. Den intermittent behandlade gruppen hade som förväntat färre biverkningar och behandlingstillfällen. En bakgrund och ett längre svar följer nedan.

Kemoterapi vid kolorektal cancer

Den palliativa cytostatikabehandlingen vid kolorektal cancer har märkbart för-

bättrats. Den första studien som kunde påvisa en förlängning av överlevnaden och förbättring av livskvaliteten publicerades 1989 [3]. Några år senare visades att behandling under 6 månader med 5-fluorouracil (5FU) modulerat med metotrexat insatt direkt efter diagnos av avancerad kolorektal cancer signifikant förlängde överlevnaden (median 5 månader) jämfört med om samma behandling insattes först vid debut av tumörsymtom [4]. Vålbefinnandet var också bättre i den tidigt behandlade gruppen.

Fortsatta studier har visat att resultaten ytterligare förbättrats genom att kombinera olika cytostatika och ge dem som sekventiell behandling. Studierna har också visat att patienter vars tumör regredierar eller förblir stabil under behandlingen förbättrar sin livskvalitet trots biverkningarna av cytostatikabehandlingen. Dessa förbättringar har visats i stora randomiserade studier, vilket framgick av en SBU-rapport [5]. Ibland ses, exempelvis vid isolerad metastasering till levern, så goda tumörremissioner att patienter med tidigare icke operabel sjukdom framgångsrikt kunnat opereras med chans till långtidsöverlevnad och definitiv bot [6].

Dålig prognos utan behandling

Generaliserad kolorektal cancer har, om den inte behandlas med någon tumörkontrollerande behandling, dålig prognos med en medianöverlevnad på 5–6 månader, och patienten har mycket liten sannolikhet att leva efter 2–3 år. Idag rapporteras från centra som behandlar patienter med avancerad kolorektal cancer med åtminstone två linjers cytostatika och försök till lokala tumörkontrollerande behandlingar medianöverlevnad på 18–20 månader, och en liten andel av patienterna kan leva mer än 5 år utan påvisbar sjukdom.

Rapporterade resultat är självklart beroende av hur aktivt man letar för att hitta små metastaser. Det liv dessa pati-

enter har är mestadels av god kvalitet, även om behandlingarna tillfälligtvis kan medföra biverkningar och sänkt livskvalitet. Få svenska eller nordiska centra har haft denna aktiva inställning till åtgärder vid metastatisk kolorektal cancer [7].

Nuvarande behandlingsrutiner

Behandling vid avancerad kolorektal cancer ges idag rutinmässigt med 5FU och leukovorin som 2 dagars behandlingar var fjortonde dag. Den första tumörutvärderingen görs efter 4 cykler eller knappt 2 månaders behandling. Om tumören då krympt eller är stabil och patientens välbefinnande förbättrats utan besvärande biverkningar ges ytterligare 4 cykler innan nästa utvärdering sker.

Vid fortsatt regress eller sjukdomsstabilisering med tydlig symtomförbättring och begränsade biverkningar även efter 8 cykler fortsätts ofta behandlingen. Intervallet förlängs då många gånger till var tredje eller fjärde vecka. Återkommande utvärderingar görs efter var fjärde cykel och behandlingen fortsätter till objektiv eller subjektiv sjukdoms-

En intressant fråga är om principen med intermittent cytostatikabehandling är tillämplig även vid andra tumörtyper med likartad cytostatikakänslighet. Den samlade erfarenheten pekar på att så är fallet, men vi ser gärna att underlaget för denna slutsats breddas och fördjupas genom bra kliniska prövningar.

progress eller besvärande biverkningar. Upphåll görs emellertid ofta över sommaren.

För yngre patienter med relativt begränsad tumörutbredning och konstaterad tumörregress fortsätts behandlingen så länge tumören krymper om det bedöms möjligt att den kan bli resektabel eller i sin helhet kan destrueras med någon tillgänglig teknik (radiofrekvensbehandling, laserbehandling, stereotaktisk strålbehandling). I dessa fall kan behandlingen betraktas som »kurativt syftande». För dessa patienter väljs alltid en kombinationsbehandling med 5FU/leukovorin och irinotekan eller oxaliplatin.

Reviderad behandlingsrutin

För majoriteten patienter är den »kurativa» chansen obefintlig och behandlingen är och förblir palliativ, dvs dess syfte är att förbättra och om möjligt förlänga livet. Den brittiska studien [2] ger inget helt entydigt svar på frågan om en behandling som krymper tumörerna eller bromsar deras tillväxt skall avbrytas efter en viss tids behandling eller först då tumören progredierar. Modern, effektivare kombinationscytostatisk behandling gavs inte primärt, och försök till tumörkirurgi vid god regress användes knappast. Vidare är patientantalet relativt begränsat.

Trots dessa och andra metodologiska invändningar anser vi att studien stöder att behandlingen för många patienter skall avbrytas betydligt tidigare än vad som sker idag. Regelbundna mätningar av olika tumörmarkörer i serum visar att nivåerna på dessa ofta stiger långt innan tumören växer på röntgen eller ger upphov till tumorsymtom [8, samt opublicerade data]. Även om värdet av tumörmarkörbestämningar för att monitorera cytostatisk behandling vid kolorektal cancer inte är helt klarlagt [9], visar detta att den tumörcelldödande nettoeffekten upphört innan tumörprogressen blivit uppenbar. Denna iakttagelse ger stöd för avbrytande före radiologisk progress.

Vårt förslag

Vårt förslag är således att behandlingen hos dessa patienter rutinmässigt avbryts efter 8 cykler, dvs efter ca 14 veckors behandling. Patienterna följs därefter regelbundet avseende tumorsymtom, tumörmarkörnivåer (endast om patienten primärt hade förhöjda tumörmarkörer) och vid behov radiologisk tumörutbredning.

Vid progress återinsätts tidigare given behandling om det behandlingsfria intervallet är rimligt långt, förslagsvis över 3 månader. Vid kortare tid till progress ges företrädesvis en second line-behandling, vilken troligen har större

chans till förnyad antitumöreffekt än återupprepning av den först givna behandlingen. Detta förslag baseras på den brittiska studien [2] och den samlade kunskapen om cytostatikabehandling vid avancerad kolorektal cancer [5, 10].

Detta förhållningssätt kräver att patienten redan primärt informeras om uppbygget och motiven för detta. Erfarenhetsmässigt har det visat sig svårt att utan denna framförhållning avbryta en till synes framgångsrik behandling, framför allt om biverkningarna är ringa, då ju tumören finns kvar och på nytt kommer att växa inom en inte allt för avlägsen framtid.

Optimalt resursutnyttjande

Behandlingsframgångarna vid avancerad kolorektal cancer har varit påtagliga. Många patienter lever idag ett utmärkt liv i många år efter diagnos av en tidigare oftast snabbt progredierande obotlig sjukdom. Då kolorektal cancer är en vanlig tumör medför detta ökad belastning på sjukvården, vilket Michael Dahlberg också noterat. Det är nödvändigt att all behandling ges så optimalt som möjligt. Vid kolorektal cancer finns mycket god evidens i form av flera stora randomiserade studier och metaanalyser för många kliniska situationer [5, 10].

Gott vetenskapligt stöd finns också för att adjuvant behandling med 5FU och leukovorin under 6–8 månader vid koloncancer Dukes' C ökar överlevnaden [5], och inom kort förväntas kombinationscytostatisk behandling öka den ytterligare. Fortsatt är dock kunskapen om detaljer i hur den palliativa behandlingen bäst genomförs oklara.

Detta visar på ett stort behov av ytterligare kliniska studier där gamla och nya behandlingskoncept testas. Sverige har varit långt framme i denna utveckling, även om den andel patienter som bedöms för studier totalt sett är för låg [11]. Samtidigt måste bedömningen av allt fler patienter med avancerad kolorektal cancer idag vara multidisciplinär så att patienter där långtidsöverlevnad är möjlig tidigt kan identifieras.

Den brittiska studien ger värdefull kunskap som, om den tillämpas i rutin-sjukvården, bör bidra till ett optimerat resursutnyttjande. En intressant fråga är om principen med intermittent cytostatikabehandling är tillämplig även vid andra tumörtyper med likartad cytostatikakänslighet. Den samlade erfarenheten (se [2] för referenser) pekar på att så är fallet, men vi ser gärna att underlaget för denna slutsats breddas och fördjupas genom bra kliniska prövningar.

*

Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

Referenser

1. Dahlberg M. Hur länge ska vi fortsätta med palliativ kemoterapi vid avancerad kolorektal cancer? *Läkartidningen* 2003;100:1517.
2. Maughan TS, James RD, Kerr DJ, Lederer JA, Seymour MT, Topham C, et al. Comparison of intermittent and continuous palliative chemotherapy for advanced colorectal cancer: a multicentre randomised trial. *Lancet* 2003;361:457-64.
3. Nordic Gastrointestinal Tumour Adjuvant Therapy Group. Sequential methotrexate/5-fluorouracil/leucovorin (MFL) is superior to 5-fluorouracil alone in advanced symptomatic colorectal carcinoma. A randomized trial. *J Clin Oncol* 1989;7:1437-46.
4. Nordic Gastrointestinal Tumour Adjuvant Therapy Group. Expectancy or primary chemotherapy in patients with advanced asymptomatic colorectal cancer: A randomized trial. *J Clin Oncol* 1992;10:904-11.
5. Ragnhammar P, Hafström LO, Nygren P, Glimelius B; SBU-group. Swedish Council of Technology Assessment in Health Care. A systematic overview of chemotherapy effects in colorectal cancer. *Acta Oncol* 2001;40:282-308.
6. Penna C, Nordlinger B. Surgery and local treatments of liver metastases from colorectal cancer: how to improve results. *Scand J Surg* 2003;92:90-6.
7. Tveit KM. Liver metastases from colorectal cancer – More cures awaiting? *Acta Oncol* 2002;41:578-81.
8. Glimelius B, Hoffman K, Pahlman L, Einarsson R, Graf W. Monitoring palliative chemotherapy in advanced gastrointestinal cancer using serial tissue polypeptide antigen specific (TPS) measurements. *Acta Oncol* 1996;35:141-8.
9. Berglund Å, Molin D, Larsson A, Einarsson R, Glimelius B. Tumour markers as early predictors of response to chemotherapy in advanced colorectal carcinoma. *Ann Oncol* 2002;13:1430-7.
10. Glimelius B. Palliative treatment of patients with colorectal cancer. *Scand J Surg* 2003;92:74-83.
11. Ragnhammar P, Brorsson B, Nygren P, Glimelius B. A prospective study of the use of chemotherapy in Sweden and assessment of the use in relation to scientific evidence. *Acta Oncol* 2001;40:391-411.