

Adjuvant behandling av ventrikelcancer prövas i Sverige

Nya rön visar tydligt att enbart kirurgi inte längre är tillräcklig behandling för patienter med ventrikelcancer. Det behövs tillägg av kemo-/kemoradioterapi för att ytterligare kunna förbättra deras överlevnadschanser.

Under vinjetten »Nya rön« (LT 37/2007, sidan 2583) skriver docent Peter Gunvén om bästa omhändertagande av patienter med resekel ventrikelcancer. Vi vill med denna artikel presentera en saklig översikt av det aktuella kunskapsläget och de nya forskningsprojekt som påbörjats i Europa och Sverige för att ytterligare förbättra långtidsprognosen för denna patientgrupp.

Under 1980–1990-talen fokuserades intresset på att utvidga den kirurgiska dissektionen så att den även inkluderade lymfkörtlar utanför de perigastriska stationerna. Flera av de randomiserade studier som då gjordes kunde dock inte påvisa att denna strategi förbättrade överlevnaden i sjukdomen [1, 2]. Under samma tidsperiod genomfördes också flera kontrollerade studier rörande postoperativ tilläggsbehandling med cytostatika (adju-

vant terapi). Ingen enskild studie påvisade någon säkerställd överlevnadsvinst för västerländska patienter med detta koncept jämfört med enbart kirurgi.

I sammanvägda analyser av flertalet studier av adjuvant terapi (s k metaanalyser) antyds en överlevnads fördel på 3–4 procentenheter för cytostatikabehandlade patienter jämfört med kontrollgrupperna, som enbart opererades [3]. I Sverige har den uppskattade vinsten dock inte bedömts som tillräckligt stor för att man ska införa denna terapiform i rutinsjukvården.

Den amerikanska Intergroup 0116-studien av postoperativ kombinationsterapi med radioterapi och kemoterapi [4] var den första studien som påvisade kliniskt betydelsefull effekt av tilläggsbehandling (Figur 1 A). Denna studie inkluderade 556 patienter och påvisade vid 3 år ca 10 procentenheters överlevnads fördel för radiokemoterapi jämfört med kontrollarmen. Adjuvant radiokemoterapi har dock aldrig införts på bred front inom svensk rutinsjukvård på grund av biverkningsproblem och frågetecken kring kvaliteten på de kirurgiska ingreppen i den ursprungliga studien.

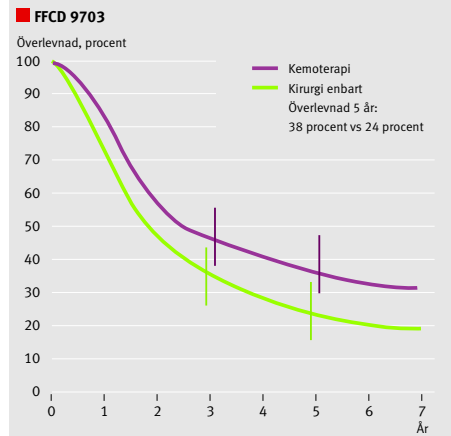
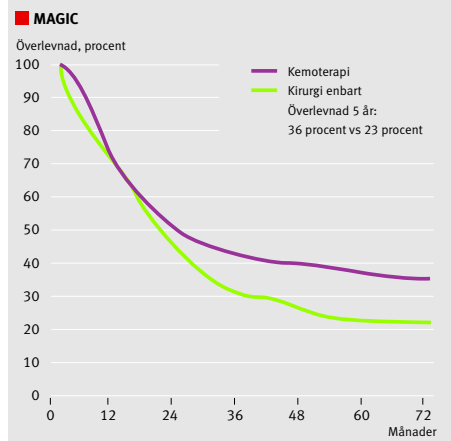
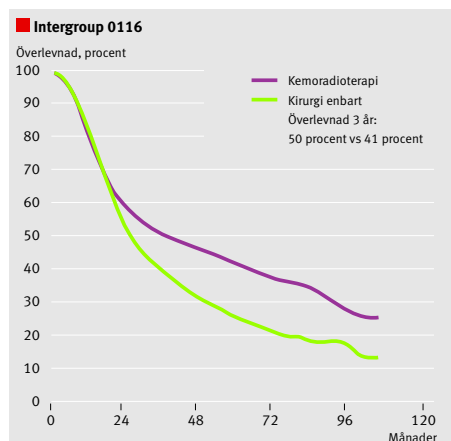
Under 1990-talet rapporterades i flera positiva fas 2-studier om effekten av preoperativ cytostatikabehandling för patienter med lokalt avancerad, primärt icke-resekel

ventrikelcancer. Här uppnåddes en hög frekvens av responser, vilket gjorde det möjligt att senarelägga kurativ resektion i en andel av fallen [5]. Detta ledde till att man påbörjade fas 3-prövningar av pre- och postoperativ adjuvant platinumbaserad cytostatikabehandling.

Slutresultaten från dessa prövningar, den engelska MAGIC-studien (n=503) [6] och den franska FFCD 9703-studien (n=224) [7], påvisade vid 5 år en överlevnads vinst på 13 respektive 14 procentenheter för perioperativ cisplatinumbaserad kemoterapi (ECF respektive CF (E = epirubicin, C = cisplatinum, F = 5-fluorouracil)) jämfört med enbart kirurgi (Figur 1 B–C).

Ingen av studierna påvisade en heterogenitet i terapieffekten för olika tumörlokalisationer. I dagsläget överväger man därför rutinmässigt adjuvant perioperativ cytostatikabehandling för patienter med resekel cancer i flera av landets regioner.

För närvarande händer det myck-



Figur 1 A–C. Överlevnadskurvor för armarna i Intergroup 0116- (A), MAGIC- (B), och FFCD 9703-studierna (C). Långtidsöverlevnaden var kliniskt signifikant bättre för de patientgrupper som erhöll tilläggsbehandling med postoperativ radiokemoterapi (A) eller perioperativ kemoterapi (B,C) än för kontrollarmarna, som enbart opererades. Modifierade efter originalpublikationerna [4, 6, 7].

BENGT GLIMELIUS

professor, överläkare, onkologiska kliniken, Akademiska sjukhuset, Uppsala, och Karolinska Universitets- sjukhuset Solna

PEHR LIND

docent, överläkare, onkologiska kliniken, Karolinska Universitetssjukhuset Solna pehr.lind@karolinska.se

LARS LUNDELL

professor, överläkare, Gastrocentrum, Karolinska Universitetssjukhuset Huddinge

et när det gäller tumörgruppen ventrikelcancer i Sverige. Det brett förankrade nationella vårdprogrammet håller på att uppdateras, och ett nytt webbaserat kvalitetsregister (NREV) införs i hela landet. I detta register kommer inte enbart kirurgiska, utan också onkologiska parametrar att följas. Ett av registrets mål är dels att kartlägga och beskriva kvaliteten på den kirurgiska behandlingen av patienter med ventrikelcancer, dels att på sikt skapa förutsättningar för att generera ny kunskap och höja kvaliteten på omhändertagandet.

Det framstår med all önskvärd tydlighet att enbart kirurgisk behandling inte är tillräcklig för att patienter med invasiv ventrikelcancer ska ha en rimlig chans till långtidsöverlevnad. Det står också klart för all fler kollegor att patienter med denna aggressiva tumörform ska erbjudas värdering vid multidisciplinär behandlingskonferens och att de ska handläggas vid enheter med stor erfarenhet av tumörformen.

Flertalet av landets regioner kommer att delta i den nystartade CRITICS-studien (n=788), som ska jämföra perioperativ kemoterapi (enligt det ovan beskrivna MAGIC-konceptet) med kombinationen av preoperativ kemoterapi och postoperativ radiokemoterapi (enligt det ovan beskrivna Intergroup-upplägg) för patienter med resekel ventrikelcancer. För samma patientgrupp påbörjar man under hösten i England MAGIC B-studien, som ska jämföra det ursprungliga MAGIC-konceptet med motsvarande cytostatikakombination plus angiogeneshämmaren bevacizumab (n=1 200). Båda dessa studier inkluderar modifieringar av cytostatikakombinationen ECF, som uppvisat fördelar jämfört med ursprungskombinationen i den randomiserade REAL 2-studien (n=1 002) [8]. ECF-kombinationen har utvärde-

rats i tre stora randomiserade studier vid avancerad sjukdom, och i dessa har responsfrekvensen legat stabilt på 40 procent [8-10].

Nu när rönen från nyligen publicerade kontrollerade studier lett till att nya rutiner införs i sjukvården betyder det att vi kommit en bit på vägen när det gäller att förbättra överlevnadschanserna för patienter som nyinsjuknar med ventrikelcancer. God kirurgi är inte längre den enda behandlingen som kan bota patienter med denna tumörform. Som jämförelse kan också de första resultaten av adjuvant cytotatika vid bröstcancer tjäna. Här var absolutvinsten 6-7 procentenheter då terapin infördes för 20 år sedan, idag är den 20-30 procent beroende på undergrupp [11, 12].

Vi eftersträvar att komma längre också när det gäller patienter med magsäckscancer; både internationella och nationella projekt har nyligen påbörjats för att ytterligare förbättra långtidsresultaten för denna patientgrupp.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

REFERENSER

1. Bonenkamp JJ, Hermans J, Sasako M, van de Velde CJ, Welvaart K, Songun I, et al. Extended lymph node dissection for gastric cancer. *N Engl J Med.* 1999;340:908-14.
2. Cuschieri A, Weeden S, Fielding J, Bancewicz J, Craven J, Joypaul, V, et al. Patient survival after D1 and D2 resections for gastric cancer: long-term results of the MRC randomized surgical trial. *Surgical Cooperative Group. Br J Cancer.* 1999;79: 1522-30.
3. Janunger KG, Hafstrom L, Nygren P, Glimelius B. A systematic overview of chemotherapy effects in gastric cancer. *Acta Oncol.* 2001;40: 309-26.
4. Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, Hundahl SA, Estes NC, Stemmerman GN, et al. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N Engl J Med.* 2001;345:725-30.
5. Yao JC, Ajani JA. Therapy of localized gastric cancer: preoperative and postoperative approaches. *Ann Oncol.* 2002;13 Suppl 4:7-12.
6. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, Thompson JN, Van de Velde CJ, Nicolson M, et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med.* 2006; 355:11-20.
7. Boige V, Pignon J, Saint-Aubert B, Lasser P, Conroy T, Bouché O, et al. Final results of a randomized trial comparing preoperative 5-fluorouracil (F)/cisplatin (P) to surgery alone in adenocarcinoma of stomach and lower esophagus (ASLE): FNLCC ACCORD07-FFCD 9703 trial. *J Clin Oncol.* 2007;25 (18):4510.
8. Cunningham D, Rao S, Starling N, Iveson T, Nicolson M, Coxon F, et al. Randomised multicenter phase III study comparing capecitabine with fluorouracil and oxaliplatin with cisplatin in patients with advanced oesophagogastric (OG) cancer: The REAL 2 trial. *J Clin Oncol.* 2006;24 Suppl 18:182s.
9. Ross P, Nicolson M, Cunningham D, Valle J, Seymour M, Harper P, et al. Prospective randomized trial comparing mitomycin, cisplatin, and protracted venous-infusion fluorouracil (PVI 5-FU) with epirubicin, cisplatin, and PVI 5-FU in advanced esophagogastric cancer. *J Clin Oncol.* 2002;20:1996-2004.
10. Webb A, Cunningham D, Scarffe JH, Harper P, Norman A, Joffe JK, et al. Randomized trial comparing epirubicin, cisplatin, and fluorouracil versus fluorouracil, doxorubicin, and methotrexate in advanced esophagogastric cancer. *J Clin Oncol.* 1997;15:261-7.

LÄS MER Fullständig referenslista <http://tarkiv.lakartidning-en.se>

REPLIK:

Bevisbördan vilar på dem som vill införa en påfrestande och resurskrävande strategi

■ Bengt Glimelius och kollegor har kommenterat min mening till försiktighet vad gäller införande av rutinmässig kemoterapi efter mönster av MAGIC-studien av perioperativ cytostatikabehandling av magcancer och dessutom utvidgat ämnet.

Min kritik mot analyser av sammanslagna grupper av ventrikel- och esofagus-cancer kvarstår dock för både MAGIC-studien och det franska abstrakt som ligger till grund för de två sista figurerna (Figur 1 B och 1 C). Detta eftersom MAGIC-studien, i motsats till vad Glimelius och medarbetare påstår, visade heterogenitet vid olika tumörslagen: tilläggsbehandling hade ingen säker verkan vid ventrikelcancer utanför cardia.

Inte heller gav MAGIC-studiens cytostatikaregim vid ventrikelcancer de konsistenta resultat som Glimelius och medarbetare citerar från två utvalda publikationer och ett

abstrakt, alla om esofagogastrisk cancer. De väljer då bort två publikationer om ventrikelcancer, som vår debatt gäller, som visat sämre effekt. Det är därför oklart vad de påfrestande tilläggsbehandlingarna ger vid den sjukdomen.

Trots det saknar den planerade CRITICS-studien en ren kirurgiarm och inför alltså tilläggsbehandling som standard utan strikt dokumentation. Bevisbördan måste dock ligga hos dem som vill införa en påfrestande och resurskrävande strategi, och erfarenheterna från Stockholms försök att introducera regimen på grundval av enbart ett kongressabstrakt, utan ingående debatt i vetenskapssamhället, manar till eftertanke.

Vad gäller kirurgin är Glimelius och medförfattare väl pessimistiska. Kunskap om botande sådan finns redan internationellt och på många håll i Sverige. Medan vi är ödmjuka när det gäller att införa inhemska cytostatikaregimer

tycks vi ha svårare att acceptera internationell kirurgisk standard.

En Japanutbildad kirurg fick dock Europas bästa befolkningbaserade överlevnad vid ventrikelcancer, mer än tre gånger så hög femårsöverlevnad i stadierna III a–b som resten av Sverige, och samma resultat med enbart kirurgi som i Glimelius och medarbetares Figur 1 efter radiokemoterapitillägg (och författade för övrigt det arbete om körtelspridning som ligger till grund för strålstategin i figuren och i CRITICS-studien).

Specialiserade ventrikelcancerkirurger har sedan decennier övergett den i förslaget till svenskt vårdprogram godkända D0(där felaktigt kallad D1)-körteldissektionen med förbättrade resultat till följd. Upplärningen är dock långsam och krävande, som förhöjd operationsdödlighet i ovana händer och felet i förslaget till vårdprogram visar.

Sedan programförslaget standard slagit igenom på enstaka universitetssjukhus kan man nu möta unga recidiverande ventrikelcancerpatienter efter total gastrektomi med tre lymfkörtlar i preparatet eller efter resektion med kvarlämnande av en gastrica sinistra.

Det är minst sagt oklart om tilläggsbehandling med dess osäkra effekt kan rättfärdiga sådan kirurgi. I en motsatt situation är det sannolikt överbehandling när en patient med några mikrometastaser i 37 borttagna lymfkörtlar efter Stockholm–Tokyoriktlinjerna ges tilläggsbehandling. Tänk därför om vi kunde samarbeta och från vårt land initiera den relevanta studien kvalificerad kirurgi + tilläggsbehandling!

Peter Gunvén
docent, Radiumhemmet,
Karolinska Universitetssjukhuset
Solna; f d gästprofessor
i magcancerkirurgi vid WHO's
magcancercentrum i Tokyo;
peter.gunven@karolinska.se

Europarådet gör skarp markering mot kreationism

■ Europarådets parlamentariska församling antog den 4 oktober en resolution om att kreationism inte är en vetenskaplig teori och inte har någon plats i naturvetenskaplig skolundervisning samt att undervisningen om evolution bör förstärkas. Även en formulering om att kreationism »kan bli ett hot mot mänskliga rättigheter« fanns med.

Europarådet har bl a till uppgift att värna om den europeiska konventionen om mänskliga rättigheter. Europarådet har ingen koppling till EU. Resolutionen är inte bindande för de 47 medlemsstaterna.

I debatten kring resolutionen framfördes kritik som gick ut på att resolutionen var alltför hårt formulerad, framför allt att argumentationen kring varför kreationismen skulle hota mänskliga rättigheter inte var övertygande. Marek Kawa från det polska katolska konservativa partiet LPR (Polska familjernas liga; Liga Polskich Rodzin) gick längre i sin kritik, då han menade att evolutionen inte skulle vara vetenskapligt välbelagd.

Resolutionen antogs likväl, inklusive passusen att kreationismen kan hota mänskliga rättigheter. Röstsiffrorna blev

48 mot 25. De flesta nejröster återfanns inom parti-grupperna EPP/CD och EDG (konservativa och kristdemokrater). Samtliga fem svenska parlamentariker röstade för resolutionen.

Jesper Jerkert
doktorand, ljud- och
bildbehandling, Kungliga
Tekniska högskolan, Stockholm
jerkert@kth.se

REFERENS

1. Europarådet. Resolution 1580 (2007). The dangers of creationism in education. <http://assembly.coe.int/Main.asp?link=/Documents/AdoptedText/ta07/ERES1580.htm>

Unga kolleger uppfostras till att det är kartan – husets PM – som gäller

■ I LT 39/2007 (sidorna 2810–2) under avdelningen Patient-säkerhet berättas om ett i det närmaste katastrofalt kejsarsnitt utspelat i Uppsala. Efterhandsanalysen kommer fram till att »kommunikationen måste bli bättre« och att göra APT-tidsanalys rutinmässigt.

Det är säkert klokt och vist tänkt, men det räcker inte långt. Med tillgång endast till det som är skrivet i artikeln visar händelsen på svåra systemfel.

Spinalbedövning ansågs omöjlig eftersom rätta prov saknades. Risken för spinalt hematoma är 1:20 000–50 000 och hade kanske i detta fall ökat till hela 1:1 000. Patienten förutsågs vara svårintuberad, och risken att inte klara en intubation var här kanske 1:5.

Möjligen var risken än större i beaktande av ett systemfel, nämligen att de flesta anestesörer (läkare och sjuksköterskor) aldrig lärt sig att intubera med en anatomiskt sett rätt teknik. I praktiken

läser någon äldre kollega ut som han i sin tur blivit lärd, och för det mesta klarar man sig med det i resten av sitt arbetsliv, trots att anestesiläroböcker, t ex Miller, anger korrekt, anatomianpassad teknik.

Kollegan följde sina PM och sövde. I redogörelsen saknas uppgift om huruvida »svår luftvägsalgoritm« följdes eller om man övervägde fortsatt anestesi med larynxmask eller bara vanlig mask.

Man skulle istället ha vägt ihop riskerna (gärna med hjälp av bakjour) och stuckit i ryggen. Normala trombocytvärden borde dessutom ha stött ett spinalbeslut. Skulle det senare ha visat sig att ATP-tiden var förlängd, hade man haft alla sjukhusets faciliteter till hands för att hårdbevakat patienten – IVA, neurologer, neurokirurger, MR, DT och allt övrigt som nu kan finnas i Uppsala. Ett annat systemfel är att bakjourer på stora sjukhus inte räknar med att engageras.

Men det inträffade pekar framför allt på det riktigt stora, allvarliga systemfelet. Unga anestesikolleger (i alla specialiteter?) uppfostras nämligen numera till att kartan – husets PM – alltid gäller och alltid måste följas, väl illustrerat här. Visar sig nämligen den mycket akuta terrängen vara annorlunda är det lätt att bli helt vilse.

Denna PM-rigiditet har de senaste 15–20 åren kommit in i den medicinska kulturen. Det innebär också att biverkan ofta väger tyngre än verkan, allt för att undvika kritik och anmälan.

Socialstyrelsen och SFAI (Svensk förening för anestesi och intensivvård) (och våra kvällstabloiders hämndcredo) har fått PM-pendeln svänga långt ut till passivitet och rigida beslut. Det är ingen lyckad utveckling.

Johan Fischer
leg läkare, anesthesispecialist
sedan 1973, Nyhamnsläge
johan.fischer@olfactorius.se