



## Kommentar

Debattinnlegg på inntil 800 ord sendes  
tidsskriftet@legeforeningen.no

# Paklitaxel bør inngå i standardbehandlingen ved ovarialkarsinom

Hvert år dør om lag 300 norske kvinner av ovarialkarsinom. Kjemoterapi står sentralt i behandlingen, og flere typer cytostatika har vist seg effektive. Kombinasjonen paklitaxel-karboplatin har i flere studier vist overlevelsesgevinst og er kostnads-effektivt.

*Interessekonflikter, se til slutt i artikkelen*

I Norge diagnostiseres det nå om lag 490 nye tilfeller av ovarialkarsinom per år, og hvert år dør 300 kvinner av sykdommen (1). Den totale femårsoverlevelsen er 40 %, og overlevelsen er sterkt relatert til sykdomsutbredelse ved diagnosetidspunktet (1).

Platinaderivater (cisplatin) er fundamentet i kjemoterapien ved ovarialcancer. Med cisplatin alene oppnås høyere responsrater (50–60 %) og forlenget pasientoverlevelse enn med alle andre utprøvde cytostatika (2). Selv om en høy objektiv responsrate, symptomlindring og forbedret livskvalitet kan oppnås hos pasienter med tilbakefall etter førstelinjekjemoterapi, er residivbehandling av symptomlindrende karakter, og nye tilbakefall kan ventes. Responsraten avhenger av tiden mellom avsluttet primærbehandling og tidspunkt for residiv (behandlingsfritt intervall). Pasienter med behandlingsfritt intervall på mer enn 12 måneder anses å ha et sannsynlig kjemoterapisensitivt tilbakefall. Kun et fåtall pasienter med kortere behandlingsfritt intervall vil respondere på standardterapi (2), og disse vil ofte bli tilbudt deltakelse i utprøvende behandling i form av fase 1- eller fase 2-studier. Det er viktig å finne balansen mellom for tidlig (for eksempel stigende CA125-nivåer uten objektive sykdomstegn og/eller symptomer) og for sent innsettende residivbehandling (store tumormasser, mange lesjoner og dårlig allmenntilstand).

Det finnes mange cytostatika som har vist seg effektive ved residiv. I flere randomiserte studier har man vurdert effekten av de enkelte stoffene, slik som paklitaxel, topotecan, liposomalt doksorubicin og oxaliplatin (2). Kumulative data antyder at disse stoffene har sammenliknbar effekt når det gjelder responsrate og responsvarighet. Paklitaxel var det første som ble utprøvd i førstelinjebehandling. På grunnlag av GOG111- og OV10-studiene (3, 4), begge randomiserte, ble paklitaxel en viktig komponent i standard førstelinjebehandling. Medikamenter innenfor denne gruppen er kostbare, og behandlingen har reist mange medisinske, økonomiske og etiske problemstillinger.

### Randomiserte studier ved avansert sykdom

I GOG111- og OV10-studiene, som er ansett å være av middels til høy kvalitet (5), fant man en signifikant økt median overlevelse på ca. ett år og forskjell i femårs-overlevelse på om lag 12 % med cisplatin-paklitaxel sammenliknet med cisplatin-cyklofosamid. Begge studiene mangler dessverre livskvalitetsdata. Den etterfølgende GOG132-studien (6) kunne ikke demonstrere bedre effekt av cisplatin-paklitaxel enn av cisplatin alene.

GOG132-studien er kritisert fra mange hold. Halvdelen av pasientene fikk annenlinjebehandling før de faktisk hadde residiv, og majoriteten av dem som var randomisert til cisplatin, fikk derfor i realiteten sekvensiell behandling med cisplatin-paklitaxel som førstelinjebehandling. Sekvensteorien blir nå testet i den femarmede GOG182-studien (7). I en nylig avsluttet prospektiv studie er pasienter i stadium Ic-IV randomisert mellom paklitaxel-karboplatin og docetaxel-karboplatin (8), men oppfølgingstiden er foreløpig kort. Det er påvist mindre nevrotoksisitet med docetaxel og mindre beinmargsdepresjon med paklitaxel (8).

I GOG111-, OV10- og GOG132-studiene ble det benyttet cisplatin, ikke karboplatin. I randomiserte studier fra tiden før pacli-



### Hovedbudskap

- Paklitaxel er effektivt ved primær- og tilbakefallsbehandling av ovarialcancer
- Paklitaxel kombinert med cisplatin gir en forskjell i femårsoverlevelse på 11 % i forhold til den gamle standardbehandlingen cisplatin-cyklofosamid

taxel ble introdusert var det ingen forskjell i effekt mellom disse to platinaderivatene (2). Cisplatin-paklitaxel er sammenliknet med karboplatin-paklitaxel i tre randomiserte studier (2, 9, 10), uten at det ble funnet forskjell i overlevelse, men karboplatin-paklitaxel hadde lavere toksisitet. Karboplatin-paklitaxel anses derfor å være standardbehandling ved avansert ovarialcancer. ICON3-studien, som er den største randomiserte studien på ovarialcancer, viste ingen forskjell i overlevelse mellom karboplatin-paklitaxel og karboplatin (11).

### Mulige årsaker til ulike studieresultater

Man vet ikke med sikkerhet hva som er årsak til de forskjellige resultatene (12). En eventuell uheldig effekt av cyklofosamid på behandlingseffekten av cisplatin er en teoretisk mulighet. Dette er imidlertid ikke i overensstemmelse med en randomisert studie der pasienter behandlet med cisplatin-cyklofosamid oppnådde høyere responsrate og lengre overlevelse enn pasienter behandlet med cisplatin (2, 12). Det er mulig at den høyere karboplatindosen i ICON3-studiens kontrollarm kan forklare den forbedrede overlevelsen i studien sammenliknet med overlevelsen i kontrollarmen i GOG111- og OV10-studiene. Det foreligger imidlertid resultater fra flere randomiserte studier med dobbelt-dose cisplatin mot standarddose (2) der det ikke ble påvist noen positiv effekt av doseøkning på overlevelsen. Innenfor den meget heterogene gruppen randomiserte pasienter i ICON3-studien kan noen pasientgrupper ha hatt fordel av behandling med karbo-

platin-paklitaxel fremfor behandling med ett enkelt stoff, for eksempel pasienter med store tumorer.

Den totale responsrate på førstelinje karboplatin-paklitaxel-behandling er 70–75 %, og komplett remisjonsrate er 40 %. Det er betydelig høyere enn hva som er oppnådd med karboplatin alene (henholdsvis 50–60 % og 25 %) (2). Denne forbedringen innebærer at en større andel av pasientene vil oppnå symptomfrihet. En samlet analyse GOG111-, OV10-, GOG132- og ICON3-studiene viste en 16 % forbedret femårs-overlevelse for pasientgruppen som fikk paklitaxel i tillegg til cisplatin, men det er tvilsomt om det er korrekt å trekke konklusjoner fra en slik samlet analyse (12).

Det er blitt hevdet ICON3-studien (11) er større enn GOG111- og OV10-studiene. I ICON3-studien ble 1 660 pasienter med avansert ovarialcancer randomisert, mot 1 054 pasienter til sammen i GOG111- og OV10-studiene. I ICON3-studien randomiserte man med 2 : 1, standardbehandlingen karboplatin eller cyklofosamid-doksorubicin/platinol (CAP) mot eksperimentell behandling med karboplatin-paklitaxel. Antall pasienter med avansert ovarialcancer behandlet med karboplatin-paklitaxel var 567, hvilket omtrent tilsvarende antallet i GOG111- og OV10-studiene (n = 504). En samlet resultatanalyse fra disse to studiene viser en betydelig forbedret totaloverlevelse for dem som fikk paklitaxel-karboplatin (12). Resultatene fra GOG111- og OV10-studiene kan derfor ikke avvise kun pga. antall pasienter.

Et betydelig antall pasienter i ICON3-studiens kontrollarm er senere blitt behandlet med paklitaxel ved residiv/tilbakefall. Dette antallet vil fortsette å øke over tid. Effekten av å skifte til en effektiv residivbehandling utviser ofte den forbedring i totaloverlevelse som er oppnådd med den nye primærbehandlingen. Dette var tilfellet i 1980-årene, da cisplatin ble introdusert. 13 av 14 randomiserte studier viste enkeltvis ingen forbedring i totaloverlevelsen ved bruk av cisplatin, fordi så godt som alle pasienter senere ble behandlet med dette (2). Problemet kan i noen grad løses ved å betrakte progredieringsfri overlevelse.

### Ny standardbehandling ved avansert sykdom

En populasjonsbasert studie publisert i 1984 demonstrerte en forbedring i totaloverlevelsen ved primær cisplatinbehandling (13). Dette ble senere bekreftet i en stor metaanalyse (2). Erfaringene fra tidlig i 1990-årene forklarte delvis den store entusiasmen resultatet fra GOG111-studien utløste, spesielt fordi dette resultatet ikke var påvirket av behandlingsskifte (paklitaxel var ikke tilgjengelig utenfor studien).

OV10-studien førte til at paklitaxel-cisplatin ble stadfestet som den nye standard ved førstelinjebehandling av avansert ovarialcancer internasjonalt (14). Norges offentlige utredningers strenge krav for innføring av ny standardbehandling er gjennom disse to studier også oppfylt (15).

### Ny standardbehandling for cisplatinresistent residiv

Fra 1990 viste flere ikke-randomiserte studier at paklitaxel hadde effekt ved behandling av tilbakefall av ovarialcancer (2). Respons på paklitaxelbehandling ble oppnådd hos 15 % av pasientene med cisplatinresistent sykdom (2). Administreres paklitaxel ukentlig i større dose, forbedres responsraten ytterligere, til 20–60 %. Denne behandlingen gir færre bivirkninger enn standardopplegget med paklitaxel med tre ukers intervall (16). Randomiserte studier med topotecan, liposomalt doksorubicin og oxaliplatin ble gjennomført i 1990-årene, og ingen av disse stoffene hadde høyere responsrate eller bedre bivirkningsprofil enn paklitaxel. Paklitaxel er således et effektivt medikament i residivbehandling og har en akseptabel bivirkningsprofil (2).

ICON4-studien viste fordel for kombinasjonsbehandling med paklitaxel-karboplatin mot karboplatin både med hensyn til progredieringsfri overlevelse og totaloverlevelse ved sensitivt residiv (17). I Norge ble 111 pasienter av totalt 802 inkludert i denne studien. Resultatene har medført at det internasjonale fagmiljøet stadfestet dette regimet som den nye standardbehandlingen av pasienter med cisplatinresistent residiv.

Kostnadseffektiviteten av paklitaxel (18) blir stadig vanskeligere å vurdere, da majoriteten av pasientene før eller senere vil bli behandlet med dette. De fleste pasientene vil uansett få tilbakefall. Er ikke paklitaxel benyttet i primærbehandlingen, vil dette være førstevalg som annenlinjebehandling. Det finnes således ingen god økonomisk begrunnelse for å spare paklitaxel til annenlinjebehandlingen.

#### Claes Tropé

c.g.trope@klinmed.uni.no

#### Janne Kærn

#### Gunnar Sæter

Radiumhospitalet  
0310 Oslo

#### Martin Gore

Royal Marsden Hospital, London

#### Interessekonflikt

Claes Tropé og Janne Kærn har mottatt reisestøtte fra Bristol-Meyer-Squibb. Martin Gore har mottatt reisestøtte og foredragshonorar fra samme firma.

#### Litteratur

1. Krefte i Norge 2000 Oslo: Krefregisteret, Institutt for populasjonsbasert krefteforskning, 2002.
2. Höggberg T, Glimelius B, Nygren P for the SBU-group. A systematic overview of chemotherapy effects in ovarian cancer. *Acta Oncol* 2001; 40: 340–60.
3. McGuire WP, Hoskins WJ, Brady MF, Kucera PR, Partridge EE, Look KY et al. Cyclophosphamide and cisplatin compared with paclitaxel and cisplatin in patients with stage III and IV ovarian cancer. *N Engl J Med* 1996; 224: 1–6.
4. Piccart MJ, Bertelsen K, James K, Cassidy J, Mangioni C, Simonsen E et al. Randomized intergroup trial of cisplatin-paclitaxel versus cisplatin-cyclophosphamide in women with advanced epithelial ovarian cancer: three-year results. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 699–708.
5. SMM-rapport nr. 5/2003. Primær behandling av ovarialcancer. Metodevurdering basert på egen litteraturgranskning. Trondheim: Senter for medisinsk metodevurdering (SINTEF), 2003.
6. Muggia FM, Braly PS, Brady MF, Sutton G, Niemann TH, Lentz SL et al. Phase III randomized study of cisplatin vs paclitaxel vs cisplatin and paclitaxel in patients with suboptimal stage III and IV ovarian cancer: A Gynecologic Oncology Group Study (GOG132). *J Clin Oncol* 2000; 18: 106.
7. Bookman M. Developmental chemotherapy in advanced ovarian cancer: incorporation trial of newer cytotoxic agents in a phase III randomized trial of the Gynecologic Oncology Group (GOG-0182). *Semin Oncol* 2002; 29 (suppl 1): 20–31.
8. Vasey P. Preliminary results of the SCOTROC trial: a phase III comparison of paclitaxel-carboplatin (PC) and docetaxel-carboplatin (DC) as first-line chemotherapy for stage Ic-IV epithelial ovarian cancer (EOC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001; 20: 202a.
9. du Bois A, Lück HJ, Meier W, Adams HP, Möbus V, Costa S et al. A randomized clinical trial of cisplatin/paclitaxel versus carboplatin/paclitaxel as first-line treatment of ovarian cancer. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95: 1320–9.
10. Ozols RF, Bundy BN, Greer BE, Fowler JM, Clarke-Pearson D, Burger RA et al. Phase III trial of carboplatin and paclitaxel compared with cisplatin and paclitaxel in patients with optimally resected stage III ovarian cancer. A gynecologic oncology group study. *J Clin Oncol* 2003; 21: 3194–200.
11. Parmar MKB, Adams M, Balestrino M, Bertelsen K, Bonazzi C, Calvert H et al. The International Collaborative Ovarian Neoplasm (ICON) group. Paclitaxel plus carboplatin versus standard chemotherapy with either single-agent carboplatin or cyclophosphamide, doxorubicin, and cisplatin in women with ovarian cancer: the ICON3 randomised trial. *Lancet* 2002; 360: 505–15.
12. Sandercock J, Parmar MKB, Torri V. First-line chemotherapy for advanced ovarian cancer: paclitaxel, cisplatin and the evidence. *Br J Cancer* 1998; 78: 1471–8.
13. Taylor AE, Wiltshaw E, Gore M, Fryatt I, Fisher C. Long-term follow up of the first randomised study of cisplatin versus carboplatin for advanced epithelial ovarian cancer. *J Clin Oncol* 1994; 12: 2066–70.
14. Piccart MJ, DuBois A, Gore ME, Neijt JP, Pecorelli S, Pujade-Lauraine E. A new standard of care for treatment of ovarian cancer. *Eur J Cancer* 2000; 36: 10–2.
15. Norges offentlige utredninger. Omsorg og kunnskap! NOU 1997: 20. Oslo: Statens forvaltnings-tjeneste, Seksjon statens trykning, 1997.
16. Kaern J, Bækkeland M, Tropé CG. A phase II study of weekly paclitaxel in platinum and paclitaxel-resistant ovarian cancer patients. *Eur J Gynecol Oncol* 2002; 23: 383–9.
17. The ICON and AGO collaborators. Paclitaxel plus platinum-based chemotherapy versus conventional platinum-based chemotherapy in women with relapsed ovarian cancer: the ICON4/AOG-OVAR-2.2 trial. *Lancet* 2003; 361: 2099–106.
18. McGuire W, Neugut AI, Arikian S, Dayle J, Dezii CM. Analysis of the cost-effectiveness of paclitaxel as alternative combination therapy for advanced ovarian cancer. *J Clin Oncol* 1997; 15: 640–5.