

Primærbehandling av ovarialcancer

Sammendrag

Bakgrunn. Pasienter med ovarialcancer har som regel avansert sykdom på diagnosetidspunktet og derfor som gruppe dårlig prognose. En ekspertgruppe ved Senter for medisinsk metodevurdering (SMM) har utarbeidet en systematisk litteraturoversikt vedrørende effekten av følgende fire sentrale behandlingsmetoder ved primær ovarialcancer: adjuvant kjemoterapi og/eller adjuvant radioterapi, cytoreduktiv kirurgi, neoadjuvant kjemoterapi ved avansert ovarialcancer og postoperativ kjemoterapi ved avansert ovarialcancer.

Materiale og metode. Vitenskapelig litteratur ble identifisert ved søk i Medline, Embase og Cochrane CCTR og supplert med manuelle søk. Ekspertpar vurderte uavhengig den foreliggende litteratur med henblikk på relevans, kvalitet og validitet etter kriterier definert i protokoll. 90 studier ble identifisert som relevante. Av disse ble 45 funnet å være av akseptabel kvalitet og inkludert som dokumentasjonsgrunnlag.

Resultater. Foreliggende dokumentasjon gir ikke grunnlag for å konkludere at adjuvant kjemoterapi har effekt. Retrospektive studier indikerer overlevelsesgevinst hos pasienter som har gjennomgått optimal cytoreduktiv kirurgi. Foreliggende dokumentasjon om neoadjuvant kjemoterapi ved avansert ovarialcancer er svak og gir ikke grunnlag for konklusjon om effekt. Til tross for at kombinasjonen paklitaxel-karbo-platin er akseptert som standardregime ved avansert ovarialcancer, er det flere ubesvarte spørsmål vedrørende effekten av postoperativ kjemoterapi.

Fortolkning. Den systematiske litteraturoversikten demonstrerer et behov for ytterligere kliniske studier.

Engelsk sammendrag finnes i artikkelen på www.tidsskriftet.no

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

Anita Lyngstadaas*

anita.lyngstadaas@kunnskapssenteret.no
Medlemmer av SMMs ekspertgruppe (alfabetisk)

Roald Ekanger

Bjørn Hagen

Anna Himmelmann

Ole Erik Iversen

Torbjørn Iversen

Randi Nordal

Ole Frithjof Norheim

Mathias Onsrud

Steinar Tretli

Claes Tropé

Senter for medisinsk metodevurdering (SMM)

SINTEF Helse

Postboks 124 Blindern

0314 Oslo

* Nåværende adresse:

Avdeling for metodevurdering og kunnskapsstøtte

Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten

Postboks 7004 St. Olavs plass

0130 Oslo

Epitelial ovarialcancer er en fellesbetegnelse på kreftsvulster som utgår fra overflateepitelet i eggstokkene. I Norge registreres det årlig omkring 500 nye tilfeller av ovarialcancer (primær ovarialcancer), og langt de fleste er av epitelial type. Kvinner ned i 20-årsalderen kan rammes, men forekomsten er hyppigst i eldre aldersgrupper.

Symptomer oppstår som oftest først etter at sykdommen har brutt gjennom eggstokkoverflaten og ut i bukholen eller spredt seg til andre organer. Det finnes ingen etablerte screeningmetoder for å avsløre tidlig kreftutvikling. Disse forholdene gjør at omtrent 70 % av kvinnene med nyoppdaget ovarialcancer har avansert sykdom på diagnosetidspunktet, og at kun 40 % lever mer enn fem år.

Primærbehandling av ovarialcancer omfatter kirurgi og eventuelt kjemoterapi som tilleggsbehandling. Stråleterapi er for tiden lite aktuelt.

Ved sykdom begrenset til bekkenhulen (stadium 1 og stadium 2) er makroskopisk radikal kirurgi hovedbehandlingen og en nødvendig forutsetning for helbredelse. Eventuell etterfølgende kjemoterapi har til hensikt å fjerne mulig gjenværende mikroskopisk sykdom og dermed forebygge tilbakefall. Ved svulstutbredelse utenfor bekkenet (stadium 3 og stadium 4) benyttes kirurgi i kombinasjon med kjemoterapi. Selv om operasjonsresultatet oftest ikke er radikalt, er strategien likevel maksimal kirurgisk svulstreduksjon for å optimalisere etterføl-

gende kjemoterapi. Kjemoterapi gis oftest postoperativt, men i enkelte tilfeller preoperativt for å redusere svulstmassen og dermed bedre teknisk operabilitet.

I de fleste land viser populasjonsdata de siste tiårene en moderat økning i relativ femårsoverlevelse for pasienter med ovarialcancer. I Norge har den registrerte relative femårsoverlevelsen økt fra 33 % i 1970 til omtrent 40 % i 1996 (1). I denne perioden er det utviklet nye cytostatika og nye kirurgiske metoder, men også bedre metoder innen diagnostikk og anestesilogi, nye antibiotika samt bedre postoperativ behandling. Alle disse faktorene kan ha bidratt til den beskjedne økningen i overlevelse i pasientgruppen, men bidraget fra henholdsvis kjemoterapi og kirurgi alene er umulig å evaluere ut fra historiske data.

Som ledd i en kvalitetssikring av behandlingstilbudet til ovarialcancerpasienter har en ekspertgruppe ved Senter for medisinsk metodevurdering (SMM) foretatt en metodevurdering av primærbehandling ved epitelial ovarialcancer (2). I den systematiske litteraturoversikten vurderes og oppsummeres klinisk nytteeffekt av følgende fire sentrale behandlingsmetoder (fig 1):

- Adjuvant kjemoterapi og/eller adjuvant radioterapi: Behandling (kjemoterapi/radioterapi) som gis etter radikal kirurgi (ikke mulig å påvise gjenværende svulstvev) for å forhindre tilbakefall av sykdommen
- Cytoreduktiv kirurgi: Primærkirurgi i den hensikt å oppnå maksimal kirurgisk reduksjon av svulstmengden, uten krav til at alt synlig tumorvev fjernes. Den kirurgiske behandlingen etterfølges av kjemoterapi
- Neoadjuvant kjemoterapi ved avansert ovarialcancer: Kjemoterapi gitt preoperativt for å redusere svulstmassen, i den hensikt å bedre forholdene for primærkirurgi
- Postoperativ kjemoterapi ved avansert ovarialcancer: Kjemoterapi gitt umiddelbart (få uker) etter primærkirurgi for å behandle gjenværende kreftsykdom



Hovedbudskap

- Den vitenskapelige dokumentasjon for behandlingsprinsippene ved ovarialcancer er begrenset
- Det er behov for studier med adekvat design og styrke

Til tross for at man i behandling av ovarialcancer i de fleste tilfeller kombinerer kirurgi med kjemoterapi, var intensjonen å evaluere det uavhengige bidraget av henholdsvis kirurgi og kjemoterapi på overlevelse. I tillegg ble behandlingsmetodene evaluert ut fra bivirkninger og livskvalitet der slik informasjon var tilgjengelig.

Materiale og metode

Det sentrale innholdet i en medisinsk metodevurdering er en kritisk og systematisk gjennomgang av den foreliggende vitenskapelige dokumentasjonen. Kriteriene for identifikasjon, utvalgelse, vurdering og sammenstilling av dokumentasjonen er på forhånd definert i en protokoll. Litteraturgjennomgangen utføres av en tverrfaglig sammensatt gruppe av eksperter som uavhengig vurderer foreliggende litteratur ut fra relevans, kvalitet og validitet. Eventuell uenighet diskuteres i plenum. Under granskningen vil studier som ikke holder mål identifiseres og sorteres bort. Produktet, en systematisk oversikt, består av oppsummering og sammenstilling av forskningsresultater fra studier med akseptabel kvalitet.

Identifikasjon og utvalgelse

Litteratur ble systematisk identifisert ved søk i Medline, Embase, Cochrane Controlled Clinical Database Register (CCCTR) for tidsperioden 1.1. 1970–1.1. 2000 samt supplerende «hånd søk» i relevante tidsskrifter og referanselister i sentrale artikler. I tillegg er nyere sentrale studier blitt identifisert i et oppdatert litteratursøk frem til oktober 2002, men uten å ha gjennomgått tilsvarende grad av systematisk og kritisk granskning.

For første og siste problemstilling ble bare kontrollerte studier godkjent for inklusjon, mens for andre og tredje problemstilling ble også pasientserier som inneholdt et element av sammenlikning inkludert. Øvrige seleksjonskriterier var artikler på engelsk eller med engelsk sammendrag samt studier med overlevelse som primært endepunkt.

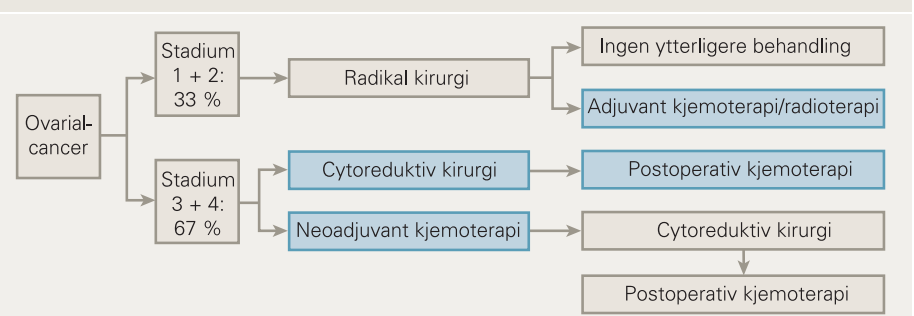
Litteraturgranskning

Ut fra litteratursøket identifiserte vi 2 227 referanser. Av 635 publikasjoner vurdert i fulltekst undergikk 257 kritisk granskning, og 90 studier oppfylte de fastsatte inklusjons- og kvalitetskriteriene. De inkluderte studiene ble rangert til høy, middels eller lav kvalitet, basert på vurdering av metodologisk kvalitet og resultatenes validitet. Totalt 45 studier med høy og middels kvalitet ble akseptert som dokumentasjonsgrunnlag i metodevurderingen (3–47).

Faktaregistrering og syntese

Observerte overlevelse, sykdomsfri overlevelse (tidlig ovarialcancer) eller progredieringsfri overlevelse (avansert ovarialcancer) samt informasjon om toksisitet/komplikasjoner og livskvalitet ble registrert fra studier med overlevelse som primært endepunkt.

Figur 1



Alternativer for primærbehandling av ovarialcancer. Evaluerte behandlingsmetoder markert med lyseblå bakgrunn

For hvert behandlingsprinsipp ble den foreliggende dokumentasjonen sammenstilt ved en kvalitativ syntese.

Resultater

Adjuvant kjemoterapi og/eller adjuvant radioterapi

Dokumentasjonsgrunnlaget for adjuvant kjemoterapi og adjuvant radioterapi utgjøres av fire randomiserte studier av middels kvalitet (3–6).

Den grunnleggende nytte av adjuvant behandling er akseptabelt dokumentert i én studie (3). I studien, der man sammenliknet adjuvant kjemoterapi (cisplatin) mot «ubehandlet» gruppe (pasienter som bare fikk radikal kirurgisk behandling), ble det ikke påvist noen forskjell i observerte overlevelse eller sykdomsfri overlevelse mellom gruppene.

I fire aksepterte studier sammenliknet man effekten av adjuvant kjemoterapi med adjuvant radioterapi (3–6).

Et av arbeidene, en norsk populasjonsbasert studie, var en sammenlikning av adjuvant kjemoterapi (cisplatin) med strålebehandling (hovedsakelig intraperitoneal ³²P) (4). Det ble ikke påvist noen forskjell mellom gruppene i fem års observert overlevelse eller sykdomsfri overlevelse. I en annen studie med tilsvarende behandlingsgrupper ble det heller ikke påvist noen forskjell i observert overlevelse, men cisplatin gav statistisk lengre sykdomsfri overlevelse sammenliknet med ³²P (3).

I to studier ble effekten av adjuvant kjemoterapi (melfalan) sammenliknet med adjuvant strålebehandling i en eller annen form (5, 6). Ikke i noen av dem ble det påvist forskjell mellom gruppene.

Resultatene validitet er svekket ved at de inkluderte studiene er små, pasientmaterialet selektert og antall kontrollpersoner er ikke tilstrekkelig. Bare én av studiene har styrke på mer enn 80 % til å avdekke en endring i overlevelse på 15 % eller mer (4). Samlet sett gir foreliggende dokumentasjon ikke grunnlag for å konkludere at adjuvant behandling har effekt eller at adjuvant kjemoterapi er bedre enn adjuvant strålebehandling.

Cytoreduktiv kirurgi

Effekten av cytoreduktiv kirurgi er belyst i 12 pasientserier, én av høy kvalitet (7) og 11 av middels kvalitet, hvorav en retrospektiv metaanalyse (8–18).

Fire av pasientseriene er populasjonsbaserte og derfor i mindre grad utsatt for seleksjonsskjevhet (7, 9–11). Multivariatanalyse for identifisering av uavhengige prognostiske faktorer er utført i et flertall av pasientseriene (7, 10–18). Studien som ble rangert til høy kvalitet, inkluderte alle tilfeller av ovarialcancer i Skottland i 1987 og i perioden 1992–94 (7). Man fant forbedret overlevelse hos kvinner med sykdom i stadium 3 som var blitt operert av kirurg med spesiell erfaring i gynekologisk onkologi (25 % mindre risiko for å dø innen tre år). Forfatterens tolking av denne overlevelsesgevinsten var at økt kirurgisk kompetanse hadde gitt mer omfattende cytoreduksjon.

I en retrospektiv metaanalyse av totalt 54 studier, som til sammen inkluderte 97 kohorter og 6 962 pasienter behandlet i perioden 1967–89, ble effekten på overlevelse av andelen optimalt opererte pasienter i hver kohort undersøkt (8). Man fant 4,1 % bedring i overlevelse for hver 10 % økning i andel optimalt opererte pasienter.

Alle inkluderte studier rapporterte forbedret overlevelse hos pasienter med «optimal» primær kirurgisk tumorreduksjon og konkluderte med at mengde resttumor etter primærkirurgi er en uavhengig prognostisk faktor.

Felles for studiene innen den andre problemstillingen er at det mangler en presisering av hva som er kritisk grense for gjenværende tumormengde hvis cytoreduktiv kirurgi skal gi bedre overlevelse. Imidlertid indikerer studiene at dersom cytoreduksjon skal ha effekt, må resttumor være liten (i størrelsesorden 1–2 cm i diameter).

Foreliggende dokumentasjon gir ikke tilstrekkelig avklaring av nytteeffekten av cytoreduktiv kirurgi. Effekten er basert på indirekte dokumentasjon fra ikke-kontrollerte, retrospektive pasientserier som generelt har svak utsagnskraft. Det konsistente funnet av forbedret overlevelse hos pasienter med

optimalt operasjonsresultat kan skyldes systematiske feil i studiedesignen. Studienes design tillater ikke avklaring av om den observerte effekten av cytoreduktiv kirurgi er en direkte følge av den kirurgiske intervencjonen eller et indirekte resultat av at det ut fra vellykket kirurgi er selektert pasienter med gunstigere tumorbiologi.

Neoadjuvant kjemoterapi ved avansert ovarialcancer

Bare i én pasientserie av middels kvalitet blir effekten av neoadjuvant kjemoterapi ved avansert ovarialcancer belyst (19). Den aktuelle studien omfattet 285 pasienter, og man konkluderte med signifikant forlenget overlevelse for pasienter med ovarialcancer i stadium 3 og stadium 4 i en tidsperiode da 43 % av pasientene i en prognostisk dårlig gruppe (redusert allmenntilstand, stor tumormengde, peritoneal spredning) ble behandlet med neoadjuvant kjemoterapi før kirurgi, sammenliknet med en tidsperiode der alle pasienter ble tradisjonelt behandlet med primær cytoreduktiv kirurgi og påfølgende kjemoterapi (42 % versus 26 % tre års observert overlevelse) (19). Resultatets validitet svekkes av pasientseleksjon og av at kjemoterapiregimene var forskjellige i de to tidsperiodene som ble sammenliknet.

Oppsummert er effekten av neoadjuvant kjemoterapi basert på indirekte dokumentasjon fra én pasientserie med generelt svak utsagnskraft. Denne studien gir ikke grunnlag for konklusjon.

Postoperativ kjemoterapi ved avansert ovarialcancer

28 studier danner dokumentasjonsgrunnlaget for effektvurdering av postoperativ kjemoterapi ved avansert ovarialcancer. Halvparten av arbeidene, tre metaanalyser (20–22) og 11 randomiserte studier (23–33) er av høy kvalitet, de øvrige randomiserte studiene (34–47) har middels kvalitet.

Arbeidene reflekterer den historiske utviklingen fra alkylereende stoffer enkeltvis til kombinasjoner, via cisplatin alene til kombinasjoner, frem til dagens standardbehandling, som er karboplatin i kombinasjon med paklitaxel. For hver av disse behandlingsformene er det oftest bare publisert et fåtall studier av akseptabel kvalitet.

Fra tiden forut for etableringen av platinaholdige kombinasjoner er det vitenskapelige grunnlaget svakt, men viser ingen signifikant forskjell i overlevelse mellom de ulike regimene (alkylereende stoffer, antimetabolitter, antrasykliner) (20–21, 30, 34, 43).

Dokumentasjon av effekten av platinaforbindelser (cisplatin og karboplatin) kan oppsummeres som følger: Ingen studier av akseptabel kvalitet viser at cisplatin monoterapi er bedre enn alkylereende stoffer, antimetabolitter og/eller doksorubicin. Cisplatinholdige kombinasjonsregimer versus kombinasjonsregimer uten cisplatin viser en ikke-signifikant overlevelsesgevinst for førstnevnte (20,

22, 33, 44, 46). Sammenlikninger av de to mest brukte cisplatinholdige regimene før introduksjon av taxaner, cisplatin-cyklofosfamid (CP) eller cisplatin-cyklofosfamid-doksorubicin (CAP), viser ingen klar effektforskjell (20, 24, 25, 27, 29, 36, 37, 45, 46). Det er heller ikke vist forskjell i overlevelse mellom sekvensielle eller alternerende regimer sammenliknet med standard kombinasjonsregimer (23, 41). Data fra én studie av akseptabel kvalitet viser ingen kliniske fordeler med cisplatin gitt intraperitonealt (35). Ikke i noen studier er det dokumentert sikre kliniske fordeler av platina høydoseregimer (28, 38–40). Studier der man sammenlikner cisplatin og karboplatin, indikerer at det er lik terapeutisk effekt, men ulik bivirkningsprofil (20, 22, 26, 32). Karboplatin monoterapi versus cisplatin-cyklofosfamid-doksorubicin viser lik overlevelse, men karboplatin er mindre toksisk (26).

Tillegg av et taxan (paklitaxel) i platinaholdige regimer viser overlevelsesgevinst i to store uavhengige fase 3-studier, en av høy og en av middels kvalitet (31, 42). I begge studiene, der man sammenliknet paklitaxel-cisplatin mot cyklofosfamid-cisplatin, fant man omtrent ett år økt medianoverlevelse ved paklitaxelkombinasjonen. Cisplatin er senere erstattet av karboplatin på bakgrunn av en mindre studie av middels kvalitet som indikerer lik terapeutisk effekt av paklitaxel-cisplatin mot paklitaxel-karboplatin (47). Dagens standardterapi er paklitaxel i kombinasjon med karboplatin.

Samlet sett viser litteraturgranskningen, til tross for randomiserte studier med sterk og moderat utsagnskraft, et svakt og til dels manglende grunnlag ved innføringen av første-, annen-, og tredjegerasjons cytostatika (fra alkylereende stoffer til platinaforbindelser til taxaner), gitt som enkeltstoff eller kombinasjoner.

Bivirkninger og livskvalitet

Gjennomgangen av litteraturen identifiserte ingen studier med validerte mål på livskvalitet.

Bivirkninger er oftest sekundære endepunkter i studiene som er vurdert. Studiene er derfor ikke designet med stor nok statistisk styrke til å avsløre bivirkninger, og det er bare kortsiktige bivirkninger som er beskrevet.

Diskusjon

Adjuvant kjemoterapi og/eller adjuvant radioterapi

I litteraturgjennomgangen har vi ikke funnet dokumentasjon for at adjuvant behandling har effekt, eller om adjuvant kjemoterapi er bedre enn adjuvant radioterapi. Radioterapi utgjør ikke lenger noen viktig behandlingsprinsipp for pasientgruppen på grunn av risikoen for bivirkninger.

Imidlertid viser to nye studier (ACTION, ICON1) og en samleanalyse av de to (publisert i 2003) en overlevelsesgevinst ved platinabasert adjuvant kjemoterapi (48–50).

Ytterligere subgruppeanalyse indikerer imidlertid at nytteeffekten er begrenset til ikke-optimalt diagnostiserte pasienter, dvs. der sykdomsutbredelsen ikke er tilstrekkelig kartlagt og sykdommen dermed i realiteten kan være mer utbredt. Dette indikerer at fremtidig diagnostikk med henblikk på sykdomsutbredelse (stadiefastssettelse) bør styrkes, slik at høyrisikogrupper som eventuelt kan ha nytte av adjuvant behandling selekteres, mens pasienter som kan spares for unødvendig adjuvant behandling identifiseres.

Cytoreduktiv kirurgi

Litteraturoversikten viser at det ikke er utført noen prospektive randomiserte studier der man vurderer effekten av primær kirurgisk cytoreduksjon. Det er faglig konsensus om at studier med randomisering til cytoreduktiv kirurgi versus ingen kirurgi eller til optimal cytoreduktiv kirurgi versus ikke-optimal cytoreduktiv kirurgi, ikke kan gjennomføres av forskningsetiske grunner.

Foreliggende dokumentasjon er basert på retrospektive pasientserier og analyse av overlevelse i forhold til mengde resttumor etter cytoreduktiv kirurgi. I langt de fleste arbeider er «største gjenværende svulst mindre enn 1–2 cm i diameter» lagt til grunn for analysen. Man har konsistent identifisert kirurgisk cytoreduksjon som en uavhengig positiv prognostisk faktor. Effekten av maksimal cytoreduktiv kirurgi baserer seg således på indirekte dokumentasjon. Konsistensen i funnet av en invers sammenheng mellom mengde gjenværende svulst og overlevelse representerer imidlertid en styrke i dokumentasjonsgrunnlaget. En retrospektiv metaanalyse publisert i 2002 støtter denne konklusjonen (51).

Neoadjuvant kjemoterapi ved avansert ovarialcancer

Litteraturgjennomgangen viser at det ikke foreligger dokumentasjon på at neoadjuvant kjemoterapi i behandlingen av pasienter med primær ovarialcancer virkelig er bedre enn det tradisjonelle med primærkirurgi etterfulgt av kjemoterapi.

Neoadjuvant behandling kan betraktes som et generelt behandlingstilbud for alle pasienter med så avansert sykdom at sannsynligheten for å oppnå optimal tumorreduksjon er minimal, alternativt som en nødutvei hos pasienter som er for dårlige til å kunne opereres primært. Hos pasienter med stadium 4-sykdom er det oftest ikke mulig med optimal tumorreduksjon, til tross for neoadjuvant kjemoterapi.

Et problem i forbindelse med neoadjuvant kjemoterapi som behandlingstilbud er mangel på en pålitelig diagnose. Vanligvis blir histologisk diagnose og sykdommens stadium fastsatt i forbindelse med primæroperasjonen. Siden kirurgisk behandling etterfølger kjemoterapi ved denne behandlingsstrategien, må diagnosen baseres på bruk av billediagnostikk, vevsprøve og tumormarkører. Dersom pasientens tilstand tillater

det, kan en diagnostisk laparaskopi med biopsi være til hjelp.

Tre studier som støtter neoadjuvant kjemoterapi ved avansert ovarialcancer ble publisert i 2001, men ingen av disse har god nok design eller tilstrekkelig styrke til å danne grunnlag for en klar konklusjon (52–54). To randomiserte studier er initiert for å evaluere effekten av neoadjuvant kjemoterapi (55, 56).

Postoperativ kjemoterapi ved avansert ovarialcancer

Ut fra litteraturoversikten har man ikke kunnet dokumentere nytteeffekten av kjemoterapi ved avansert ovarialcancer. Etter flere tiår med omfattende bruk av slik terapi er det faglig konsensus om at det er forskningsmessig uetisk å randomisere pasienter til postoperativ kjemoterapi versus «ingen behandling».

Den systematiske oversikten tyder på at nye cytostatika raskt er tatt i bruk etter hvert som disse er kommet på markedet – før effekten av tidligere cytostatika er tilfredsstillende dokumentert i kontrollerte studier med sammenliknbar design. Den raske utviklingen og skifte i kjemoterapiregimene kan forklare hvorfor fagmiljøet ikke har dokumentert en gullstandard for postoperativ kjemoterapi ved avansert ovarialcancer.

Dagens standardregime, bestående av karboplatin i kombinasjon med paklitaxel, er indirekte basert på dokumentasjon fra to studier som uavhengig viste overlevelsesgevinst ved paklitaxel-cisplatin og fra én studie som viste mindre bivirkninger ved paklitaxel-karboplatin sammenliknet med paklitaxel-cisplatin (31, 42, 47). På grunnlag av to studier, den ene av lav kvalitet og den andre nylig publisert (ICON3), som ikke bekrefter overlevelsesgevinst ved kombinasjonsterapi med paklitaxel, pågår en diskusjon om karboplatin alene er like effektivt som i kombinasjon med paklitaxel (57, 58). En ny studie (SCOTROC), presentert som abstrakt, har vist terapeutisk ekvivalens mellom kombinasjonen docetaxel-karboplatin sammenliknet med paklitaxel-karboplatin (59).

Litteraturgjennomgangen viser at det fortsatt er et behov for klinisk forskning av postoperativ kjemoterapi som behandlingsprinsipp. Fagfeltet bør ha som fremtidig mål å dokumentere effekt av det kjemoterapiregimet som benyttes før et nytt etableres.

Konklusjon

Foreliggende dokumentasjon gir ikke grunnlag for å konkludere at adjuvant kjemoterapi eller adjuvant radioterapi har effekt. Nyere studier der man rapporterer overlevelsesgevinst av adjuvant kjemoterapi hos ikke-optimalt diagnostiserte pasienter, indikerer at diagnostikk som gir korrekt stadiefastsettelse og som dermed kan benyttes til å selekere pasienter med høy risiko for tilbakefall av sykdommen, bør styrkes i fremtiden.

Retrospektive studier har konsistent identifisert kirurgisk cytoreduksjon som uavhengig prognostisk faktor. Dersom cytoreduktiv kirurgi skal ha effekt, må resttumor være liten (i størrelsesorden 1–2 cm i diameter). Maksimal kirurgisk reduksjon av svulstmengden er fortsatt den anbefalte målsettingen for all primærkirurgi ved avansert ovarialcancer.

Foreliggende dokumentasjon om neoadjuvant kjemoterapi ved avansert ovarialcancer er svak og gir ikke grunnlag for konklusjon om effekt. Behandlingsprinsippet bør derfor først og fremst benyttes for pasienter der det ikke er mulig med optimal kirurgisk behandling og/eller er for pasienter som er for dårlige til å kunne opereres.

Postoperativ kjemoterapi ved avansert ovarialcancer mangler grunnlag før etableringen av platinaholdige regimer. Foreliggende dokumentasjon viser overlevelsesgevinst ved platinaholdige regimer i kombinasjon med paklitaxel. Dagens standardterapi, bestående av kombinasjonen karboplatin og paklitaxel, utfordres av en ny studie, som viser at karboplatin alene er like effektivt som i kombinasjon med paklitaxel.

Til tross for at enkelte behandlingsprinsipper er dokumentert i enkeltstudier med høy og middels utsagnskraft, viser den systematiske litteraturoversikten at det er et svakt vitenskapelig grunnlag for alle fire behandlingsmetoder. Både forskningsetiske begrensninger i forhold til kirurgiske inngrep og raskt skifte i kjemoterapiregimene kan forklare at foreliggende dokumentasjon ikke kan bekrefte nytteeffekten av henholdsvis kirurgi og kjemoterapi ved primærbehandling av ovarialcancer. Det er fremdeles et behov for forskning, fortrinnsvis studier med prospektiv design og adekvat styrke, for å vurdere nytteeffekten av alle de fire behandlingsmetoder som metodevurderingen omfatter.

Litteratur

Komplett litteraturliste finnes i artikkelen på www.tidsskriftet.no

1. Cancer in Norway 1999. Kreftregisteret, Oslo 2002. <http://www.kreftregisteret.no> (10.6.2003).
2. Primær behandling av ovarialcancer. SMM rapport nr. 5/2003. Oslo: Senter for medisinsk metodevurdering, 2003. <http://www.sintef.no/smm> (28.4.2004).
48. Trimbos JB, Vergote I, Bolis G et al. Impact of adjuvant chemotherapy and surgical staging in early-stage ovarian carcinoma: European organisation for research and treatment of cancer – adjuvant chemotherapy in ovarian cancer. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95: 113–24.
49. International collaborative ovarian neoplasm trial 1: a randomised trial of adjuvant chemotherapy in women with early-stage ovarian cancer. International Collaborative Ovarian Neoplasm (ICON1) Collaborators. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95: 125–32.
50. International collaborative ovarian neoplasm trial 1 and adjuvant chemotherapy in ovarian neoplasm trial: two parallel randomized phase III trials of adjuvant chemotherapy in patients with early-stage ovarian carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95: 105–12.
51. Bristow RE, Tomacruz RS, Armstrong DK et al. Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era: a meta-analysis. *J Clin Oncol* 2002; 20: 1248–59.
52. Ansquer Y, Leblanc E, Clough K et al. Neoadjuvant chemotherapy for unresectable ovarian carcinoma: a French multicenter study. *Cancer* 2001; 91: 2329–34.
53. Kayikcioglu F, Kose MF, Boran N et al. Neoadjuvant chemotherapy and primary surgery in advanced epithelial ovarian carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 2001; 11: 466–70.
54. Kuhn W, Rutke S, Spathe K et al. Neoadjuvant chemotherapy followed by tumor debulking prolongs survival for patients with poor prognosis in International Federation of Gynecology and Obstetrics Stage IIIc ovarian carcinoma. *Cancer* 2001; 92: 2585–91.
55. Phase III randomized study of neoadjuvant chemotherapy followed by interval debulking surgery versus upfront cytoreductive surgery followed by chemotherapy with or without interval debulking surgery in patients with stage IIIc or IV ovarian epithelial, peritoneal, or fallopian tube cancer. Protocol EORTC-55971. <http://www.cancer.gov> (11.6.2003).
56. A randomised trial of interval debulking surgery in epithelial ovarian cancer suboptimally debulked at primary surgery. MRC Protocol ISRCTN84121653. <http://www.controlled-trials.com> (11.6.2003).
57. Muggia FM, Braly PS, Brady MF et al. Phase III randomized study of cisplatin versus paclitaxel versus cisplatin and paclitaxel in patients with suboptimal stage III or IV ovarian cancer: a gynecologic oncology group study. *J Clin Oncol* 2000; 18: 106–15.
58. 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.
59. Kaye SB, Scottish Gynaecological Cancer Trials Group. The integration of docetaxel into first-line chemotherapy for ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2001; 11 (suppl 1): 31–3.