

# Cytostatika i bukhålan (intraperitonealt) vid äggstockscancer (ovarialcancer)

## Inledning

I Sverige drabbas cirka 750 kvinnor per år av äggstockscancer. Primärbehandlingen består i regel av kirurgi följt av cytostatika (cellhämmande läkemedel). Behandlingen ges vanligen i form av dropp (intravenöst) som upprepas sex gånger med tre veckors mellanrum.

Äggstockscancer tenderar att i första hand sprida sig i bukhålan och därför har det länge funnits ett intresse för att undersöka om det är mer fördelaktigt att ge en del av cytostatikan lokalt i bukhålan (intraperitonealt).

Här sammanfattar och kommenterar SBU en systematisk kunskapsöversikt från 2011 gjord av Cochrane Collaboration. I översikten jämförs effekten av att administrera en del av cytostatikan intraperitonealt med den traditionella intravenösa behandlingen. Resultaten visar att intraperitoneal administrering av cytostatika kan öka patienternas överlevnad och det sjukdomsfria intervallet (progressionsfri överlevnad) jämfört med intravenös behandling, men att biverkningarna samtidigt ökar avsevärt.

### Kommenterad rapport

Jaaback K, Johnson N, Lawrie TA. Intraperitoneal chemotherapy for the initial management of primary epithelial ovarian cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews 2011, Issue 11. Art. No.: CD005340. DOI: 10.1002/14651858.CD005340.pub3.

Publikationsdatum: November 2011  
Senaste sökdatum: Maj 2011

### SBU:s kommentar

Slutsatsen i Cochrane-rapporten är att intraperitoneal cytostatikabehandling förlänger såväl total som progressionsfri överlevnad vid epitelial äggstockscancer som spridit sig ut i bukhålan. Nackdelen är en ökad risk för allvarliga biverkningar, av vilka flera är relaterade till den peritoneala katetern. I Cochrane-rapporten konstaterades det att risken för biverkningar måste vägas in i bedömningen och behandlingsplaneringen för den enskilda patienten.

- Intraperitoneal cytostatikabehandling har visats ge en kliniskt betydelsefull överlevnadsvinst vid primär epitelial äggstockscancer, som spridit

sig ut i bukhålan, jämfört med tidigare använda behandlingsregimer. Det finns fortfarande en viss osäkerhet om metodens kliniska nytta i dagens sjukvård. En orsak är att ingen av studierna har gjort direkta jämförelser med dagens standardterapi, intravenös paklitaxel och karboplatin. En annan orsak är den ökade risken för allvarliga biverkningar (gastrointestinala effekter, smärta, feber och infektion).

- Cochrane-rapporten ger ingen vägledning avseende typ av cytostatika, dos eller kombinationsbehandling. I de flesta av studierna varierade typen och/eller dosen av cytostatika mellan kontroll- och experimentgruppen, varför det är svårt att utvärdera vilka komponenter i behandlingen som är av betydelse för effekten.
- Flera internationella studier pågår. Bland annat utvärderas intraperitoneal administration av karboplatin vilket kan ge en bättre tolererbarhet. Tillägg av bevacizumab respektive dostät cytostatikabehandling utvärderas också.
- Framtida studier bör även undersöka vilka patientgrupper som har mest nytta av, respektive vilka grupper som inte bör, erhålla intraperitoneal cytostatikabehandling. Det behövs också mer kunskap om hur risken för kateterrelaterade biverkningar såsom stopp, kateterläckage, infektion, tarmperforation och fistlar, kan minimeras.

## Sammanfattning av originalrapporten

### Om studierna

I översikten ingår nio randomiserade kontrollerade studier publicerade mellan 1986 och 2009. Totalt är 2 119 kvinnor med spridd äggstockscancer (≥ stadium II) inkluderade. Antalet deltagare i studierna varierar mellan 20 och 546. Fyra av studierna är utförda i USA, två i Taiwan och övriga i Italien, Frankrike och Grekland. Sex av studierna bedömdes vara av hög kvalitet och tre av låg kvalitet, vilket har tagits hänsyn till i analysen.

Studierna jämförde intravenös cytostatikabehandling med cytostatikabehandling inkluderande en komponent av intraperitoneal administrering efter kirurgi av nydiagnostiserad primär epitelial äggstockscancer. I majoriteten av studierna varierade typen och/eller dosen av cytostatika mellan experiment- och kontrollgruppen och det var även stora variationer mellan studierna avseende kontrollbehandlings utformning.

Medianen på uppföljningstiden rapporterades i åtta av studierna: i sex av studierna var den 60 månader eller mer och i övriga 50 respektive 46 månader. De primära effektmåtten var total och progressionsfri överlevnad (åtta respektive fem studier). Sekundära effektmått var biverkningar (åtta studier) och livskvalitet (en studie).

### Resultat

- Cytostatikaterapi som inkluderade en intraperitoneal komponent ledde till högre totalöverlevnad (HR<sup>1</sup> 0,81 (95% KI<sup>2</sup> 0,72–0,90) och progressionsfri överlevnad (HR 0,78 (95% KI 0,70–0,86). Resultaten var i stort sett identiska om endast högkvalitativa studier inkluderades (HR 0,80 (95% KI 0,72–0,90) respektive 0,77 (95% KI 0,70–0,85)). I de två största studierna i rapporten motsvarade detta 8 respektive 11 månaders förlängd medianöverlevnad<sup>3</sup> [1,2].
- Förekomsten av allvarliga biverkningar var större vid intraperitoneal behandling avseende gastro-intestinala biverkningar, smärta, feber och infektion, medan hörselbiverkningarna var mindre uttalade.

### Pågående studier

Komplikationerna med intraperitonealt givna cytostatika skulle potentiellt kunna reduceras genom att välja en mindre toxisk regim eller bättre administrationsteknik. Exempelvis inkluderar de flesta av studierna i rapporten cisplatin i den intraperitoneala behandlingen, men idag är standardbehandlingen av primär äggstockscancer karboplatin, vilket tolereras bättre i vissa avseenden. Tre pågående studier som inkluderar intraperitoneal administrering av karboplatin nämns i rapporten. Enligt författarna kommer resultaten från dessa studier kunna belysa frågor om optimal behandling och dess påverkan på livskvalitet.

### Slutsatser enligt originalrapporten

Cytostatikabehandling administrerad intraperitonealt ökar total- och progressionsfri överlevnad vid äggstockscancer som spridit sig ut i bukhålan. Detta måste dock vägas mot den ökade förekomsten av biverkningar. Risken för kateterrelaterade komplikationer och toxicitet måste övervägas när beslut ska tas om behandling av den enskilda patienten. Vilket cytostatikum och dos som är optimalt vid intraperitoneal behandling kan inte bedömas utifrån underlaget i analysen. Det är därför viktigt att dessa frågor undersöks i kommande studier.

### SBU:s granskning av originalrapporten

Vid SBU:s kvalitetsbedömning av originalrapporten användes en granskningsmall för systematiska översikter, AMSTAR [3]. Granskningen visade att litteratursökning, studieurval och dataextraktion uppfyllde definierade kvalitetskrav för en systematisk översikt.

<sup>1</sup> HR: Hazard Ratio (hazardkvot) Se lästips: Malmquist J. Risk och odds – hur man räknar med händelser.

<sup>2</sup> KI: Konfidensintervall.

<sup>3</sup> Dessa studier publicerades 1996 [1] respektive 2001 [2].

## Äggstockscancer

Äggstockscancer är den nionde vanligaste cancerformen hos kvinnor i Sverige, med cirka 750 diagnostiserade nya fall per år. Äggstockscancer ger ofta inte symtom förrän sent under sjukdomsförloppet och det finns ingen evidensbaserad screeningmetod för tidig upptäckt av äggstockscancer varför majoriteten av fallen upptäcks då sjukdomen spridit sig utanför lilla bäckenet. Äggstockscancer är den gynekologiska cancersjukdom som har sämst prognos i västvärlden.

Äggstockscancer är ett samlingsnamn för en heterogen grupp av tumörer. Mer än 90 procent av äggstockscancer är av epitelialt ursprung, från äggstockens yta. Andra mer sällsynta former av äggstockscancer utgår från äggcellerna eller stödjevävnaden i äggstocken. Godartade (benigna) tumörer och cystor kan också utvecklas från äggstocken och är betydligt vanligare än äggstockscancer. I äggstocken kan också tumörer som inte sprider sig uppkomma, så kallade borderline-tumörer.

Cancer i bukhinnan (primär peritonealcancer) samt äggledarcancer kan ha likartat mikroskopiskt utseende som äggstockscancer och en viss typ av epiteliäl äggstockscancer utgår sannolikt från äggledaren. Mot denna bakgrund handläggs och behandlas primär peritonealcancer och äggledarcancer på ett likartat sätt som äggstockscancer.

## Behandling av äggstockscancer

Kirurgi är förstahandsvalet vid primärbehandling av äggstockscancer. Stadieindelningen vid äggstockscancer är kirurgisk och påverkar val av vidare behandling. Det är viktigt och starkt förknippat med patientens sjukdomsprognos att kirurgen tar bort all tumörvävnad som syns eller går att känna. Majoriteten av patienter som opererats erhåller kompletterande cytostatikabehandling, vanligen med kombination av karboplatin och paklitaxel givet intravenöst var tredje vecka i sex cykler.

Vid mycket avancerad äggstockscancer, då bedömning gjorts att framgångsrik tumörreduktion inte är möjligt primärt, förbehandlas patienten med cytostatika, så kallad neoadjuvant cytostatikabehandling, och en fördröjd kirurgi utförs efter cirka tre cykler efterföljt av ytterligare cytostatikabehandling.

Epiteliäl äggstockscancer sprids huvudsakligen i bukhålan, vilket gör att intraperitoneal behandling kan vara en fördelaktig väg att administrera cytostatika. Cytostatika givet i bukhålan absorberas och sprids också via blodomloppet, vilket gör att även eventuell tumör utanför bukhålan kan påverkas.

## Platinaföreningar och taxaner vid äggstockscancer

Cisplatin är den först använda av platinaföreningar vars viktigaste verkningsmekanism är att hämma DNA-syntesen genom att bilda tvärbindingar. Karboplatin är en utveckling av cisplatin som fått stor klinisk användning vid äggstockscancer då medlet bl a ger betydligt mindre njur-, hörsel- och nervskador jämfört med cisplatin. Den vanligaste kombinationsbehandlingen vid äggstockscancer består av karboplatin och paklitaxel som har likvärdig effekt som cisplatin och paklitaxel men färre biverkningar. Paklitaxel tillhör gruppen taxaner vars verkningsmekanism är cellcykelberoende och riktad mot cellens skelett. Biverkningar består huvudsakligen av minskning av antalet vita blodkroppar, håravfall, nervskador framför allt på känselnerv, samt infusionsrelaterade allergiska reaktioner.

### Lästips

Malmquist J. Risk och odds – hur man räknar med händelser. *Läkartidningen* 2002;99:751-3, 756.

Nationellt vårdprogram för äggstockscancer, utkommer 2012.

Swart AM, Burdett S, Ledermann J, Mook P, Parmar MK. Why i.p. therapy cannot yet be considered as a standard of care for the first-line treatment of ovarian cancer: a systematic review. *Ann Oncol* 2008;19:688-95.

Thigpen T, duBois A, McAlpine J, DiSaia P, Fujiwara K, Hoskins W, et al. First-Line therapy in ovarian cancer trials. *Int J Gynecol Cancer* 2011;21:756-62.

### Referenser

1. Alberts DS, Liu PY, Hannigan EV, O'Toole R, Williams SD, Young JA, et al. Intraperitoneal cisplatin plus intravenous cyclophosphamide versus intravenous cisplatin plus intravenous cyclophosphamide for stage III ovarian cancer. *N Engl J Med* 1996;335:1950-5.
2. Markman M, Bundy BN, Alberts DS, Fowler JM, Clark-Pearson DL, Carson LF, et al. Phase III trial of standard-dose intravenous cisplatin plus paclitaxel versus moderately high-dose carboplatin followed by intravenous paclitaxel and intraperitoneal cisplatin in small-volume stage III ovarian carcinoma: an intergroup study of the Gynecologic Oncology Group, Southwestern Oncology Group, and Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2001;19:1001-7.
3. Shea BJ, Grimshaw JM, Wells GA, Boers M, Andersson N, Hamel C, et al. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *BMC Med Res Methodol* 2007;7:10.

**Projektgrupp****Sakkunnig**

Elisabeth Åvall Lundqvist, professor och överläkare vid onkologiska kliniken, Karolinska Universitetssjukhuset och Karolinska Institutet

**Granskare**

Thomas Högberg, docent, avdelningen för cancer-epidemiologi, Lunds Universitetssjukhus

Bengt Tholander, överläkare vid onkologiska kliniken, Akademiska sjukhuset

**Projektledare**

Monica Hultcrantz, SBU

**Kommenterad rapport**

Jaaback K, Johnson N, Lawrie TA. Intraperitoneal chemotherapy for the initial management of primary epithelial ovarian cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews 2011, Issue 11. Art. No.: CD005340. DOI: 10.1002/14651858.CD005340.pub3.

**SBU utvärderar sjukvårdens metoder**

SBU, Statens beredning för medicinsk utvärdering, är en statlig myndighet som utvärderar hälso- och sjukvårdens metoder. SBU analyserar metodernas nytta, risker och kostnader och jämför vetenskapliga fakta med svensk vårdpraxis. Målet är att ge ett bättre beslutsunderlag för alla som avgör hur vården ska utformas.

SBU Kommenterar och sammanfattar utländska medicinska kunskapsöversikter. SBU granskar översikten men inte de enskilda studierna. Forskning som förändrar kunskapsläget kan ha tillkommit senare.

SBU Kommenterar publicerad: 2012-08-28  
Originalrapporten publicerad: November 2011  
Rapporten kan hittas på [www.sbu.se/2012\\_07](http://www.sbu.se/2012_07)

Läs fler SBU Kommenterar på [www.sbu.se](http://www.sbu.se)

Ansvarig utgivare: Måns Rosén, Direktör SBU  
Programchef: Jan Liliemark, SBU  
Grafisk produktion: Åsa Isaksson, SBU

SBU – Statens beredning för medicinsk utvärdering  
Box 3657, 103 59 Stockholm • Olof Palmes Gata 17  
Telefon: 08-412 32 00 • Fax: 08-411 32 60  
E-post: [info@sbu.se](mailto:info@sbu.se) • [www.sbu.se](http://www.sbu.se)