

EFTERLÄNGTADE

FRAMSTEG I BEHANDLINGEN AV **OVARIALCANCER**

De senaste åtta åren har flera forskningsframsteg bidragit till att rita om kartan för behandling vid primärtumörer och recidiv av ovarialcancer, både med avseende på tumörkirurgi och den rent onkologiska behandlingen. Det är efterlängtade förbättringar på ett angeläget område, skriver överläkare **Hanna Dahlstrand** vid Akademiska sjukhuset i Uppsala i en state-of-the-art-genomgång av detta tumörområde.

I flera årtionden var behandlingen av epitelial ovarialcancer oförändrad trots många kliniska prövningar med försök till optimeringar. De senaste åtta åren har flera ”game-changers” haft genomslag i klinik och medfört förändringar vid primär- och recidivbehandling av ovarialcancer, både med avseende på tumörkirurgi och den rent onkologiska behandlingen. Förändringarna bygger på att det finns bakomliggande data med förlängd total överlevnad och förlängd progressionsfri överlevnad för kvinnor med ovarialcancer. Riktlinjerna för behandling återfinns i det nationella vårdprogrammet för äggstockscancer som uppdateras regelbundet. Nedan följer en översikt av grunderna för behandling av epitelial ovarialcancer med fokus på de senaste årens nyheter.

VANLIGT MED SEN DIAGNOS

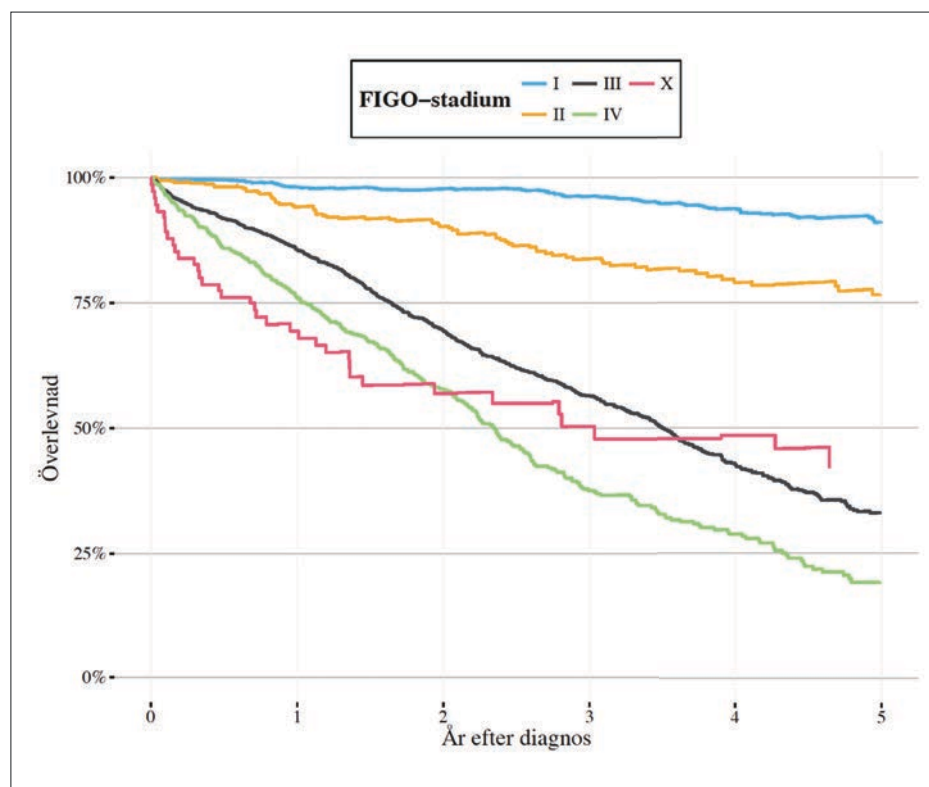
Epitelial ovarialcancer (EOC) är den mest dödliga gynekologiska cancersjukdomen och den femte vanligast cancerrelaterade dödsorsaken bland kvinnor i Sverige. Sannolikt beror det på att ovarialcancer i majoriteten av fallen diagnostiseras i sent stadium (FIGO-stadium III–IV). De första symtomen på ovarialcancer är ofta vaga, som diffusa magbesvär, tyngdkänsla, eller tät miktions. Utredning vid välgrundad misstanke av ovarialcancer omfattas av standardiserat vårdförlopp (SVF).

Enligt en rapport från svenska kvalitetsregistret för gynekologisk cancer var den relativa femårsöverlevnaden för ovarialcancer 54 procent i Sverige under 2011–2015 (Figur 1).¹ Under perioden 2005–09 var den relativa femårsöverlevnaden för ovarialcancer 44 procent enligt Socialstyrelsen. Tumörstadium (enligt FIGO) har en stark påverkan på överlevanden.¹

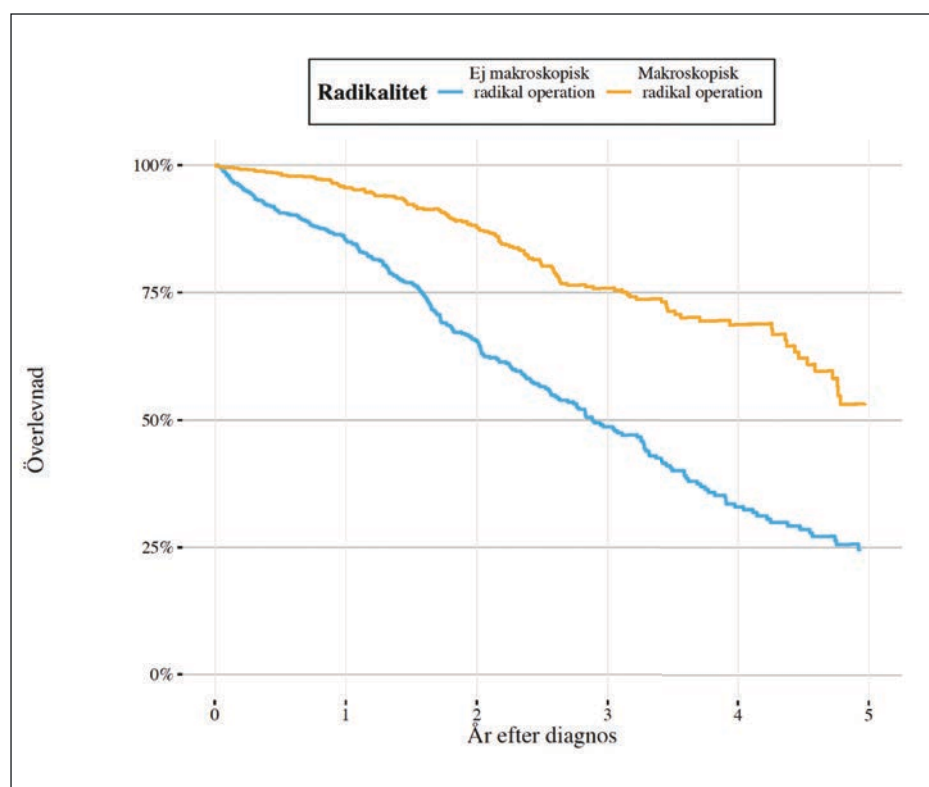
EOC är den postmenopausala kvinnans sjukdom med en medelålder på 65 år i Sverige. EOC består av fem histologiska huvudtyper med skild etiologi, molekylärbiologi, genetisk profil och kliniskt förlopp. Den vanligast förekommande (70 procent) typen är höggradig serös (HGS). Den enskilt största riskfaktorn för EOC är relaterad till ärftlighet (cirka 15 procent av alla fall av ovarialcancer) där BRCA-mutation med ärftligt bröst- och ovarialcancer dominerar, men även Lynchs syndrom förekommer. Epitelial primär peritonealcancer och tubarcancer handläggs och behandlas som ovarialcancer och nedanstående översikt innefattar även dessa cancertyper där ovarialcancer anges.

RADIKAL PRIMÄRKIRURGI AVGÖRANDE

Idag omfattar primärbehandling av ovarialcancer kirurgi med bortoperation av all synlig tumörvävnad även vid spridd peritonealcarcinom. Data från svenska kvalitetsregistret för gynekologisk cancer visade, i enlighet med interna-



Figur 1: Den relativ överlevnaden i ovarialcancer (C56.9) per FIGO-stadium år 2010–2015 enligt rapport från det svenska kvalitetsregistret för gynekologisk cancer.¹

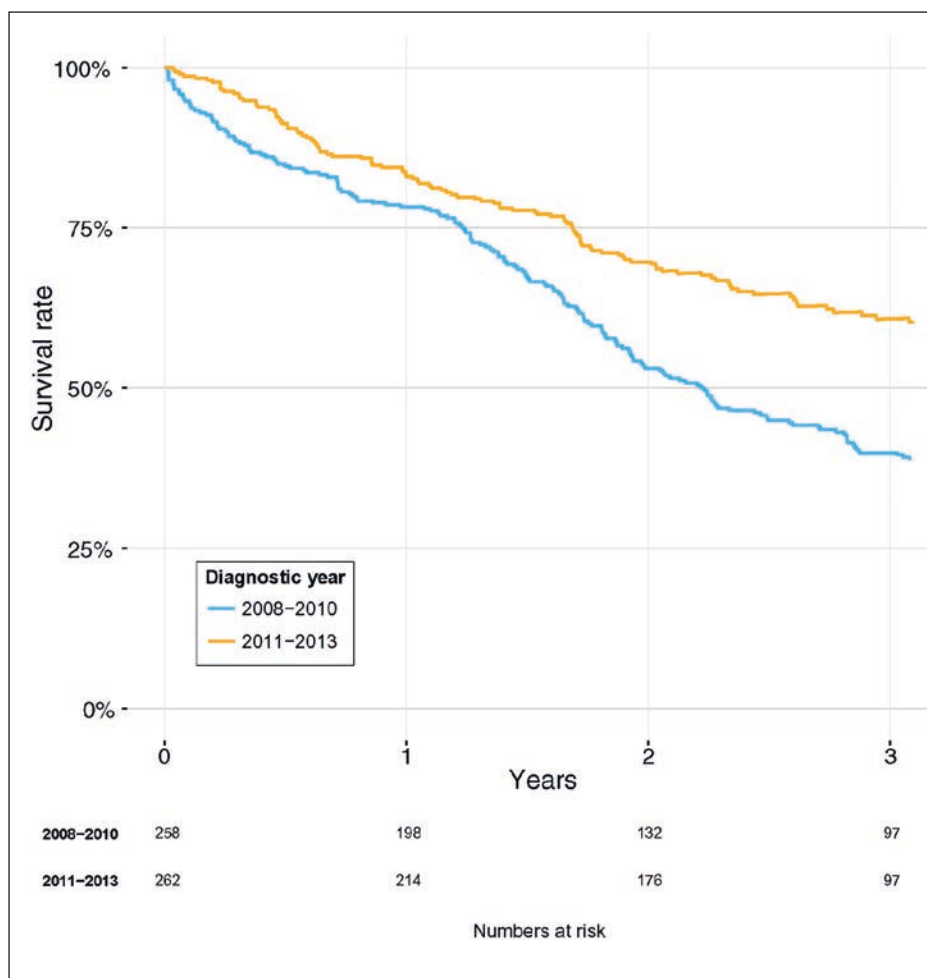


Figur 2: Data från det svenska kvalitetsregistret för gynekologisk cancer som visar förbättrad överlevnad för kvinnor med avancerad ovarialcancer (stadium III-IV) som har blivit makroskopiskt radikalopererade jämfört med icke-makroskopiskt radikalopererade.¹

tionella vetenskapliga data², en betydligt förbättrad överlevnad för kvinnor med avancerad ovarialcancer (stadium III-IV) som har blivit makroskopiskt radikalopererade jämfört med icke-makroskopiskt radikalopererade.¹ Man noterade en medianöverlevnad på över fem år för kvinnor som var makroskopiskt radikalopererade jämfört med 2,9 år i

gruppen med synlig tumör kvar vid operation (Figur 2).¹ Författarna bakom rapporten påpekar dock att data inte var fullständiga.

För att kirurgiskt uppnå makroskopisk tumörfrihet även vid avancerad ovarialcancer krävs det en operation som ofta omfattar peritonealresektion, tarmresektion, splenektomi,



Figur 3: Relativ överlevnad av avancerad ovarial- och tubarcancer (stadium III-IV) i Västra sjukvårdsregionen före (2008–2010) och efter (2011–2013) centralisering av primärkirurgi av avancerad ovarialcancer-kirurgi i samma region.³

”För att kirurgiskt uppnå makroskopisk tumörfrihet även vid avancerad ovarialcancer krävs det en operation som ofta omfattar peritonealresektion, tarmresektion, splenektomi, extripation av förstörade lymfkörtlar samt all synlig tumör.”

extripation av förstörade lymfkörtlar samt all synlig tumör. Därför kräver dagens ovarialcancerkirurgi hög gynekologisk tumörkirurgisk kompetens, liksom kompetens i hela vårdkedjan, samt vana att hantera de komplikationer som den avancerade kirurgin kan medföra. Följaktligen har ovarialcancerkirurgin centraliserats på regional nivå i de flesta delarna av Sverige. Att denna centralisering kan påverka patientens överlevnad rapporterades i en publikation av Dahm-Kähler och medförfattare.³ I Västra sjukvårdsregionen beslutades 2011 om att skicka alla kvinnor med avan-

cerad ovarialcancer som var aktuella för primärkirurgi till Sahlgrenska Universitetssjukhuset. I regionen ökade treårsöverlevnaden för avancerad ovarialcancer från 44 procent före centraliseringen till 65 procent efter centraliseringen (Figur 3).³

Före operation presenteras relevanta patientdata på en multidisciplinär konferens. Ibland kan faktorer såsom lågt albumin, extensiv peritonealcarcinom eller färsk lungemboli göra att patienten rekommenderas att först behandlas med neoadjuvant kemoterapi (cirka tre cykler) innan hon genomgår fördröjd primärkirurgi (ibland även benämnd intervallkirurgi). I andra fall konkluderas det att komorbiditet, ålder eller tumörspridning medför att patienten inte kan klara primärkirurgi eller att tumörfrihet inte kan uppnås (ibland kräver det senare en bedömning via explorativ laprotomi), varför patienten inte gagnar av operation utan rekommenderas endast onkologisk medicinsk behandling.

KEMOTERAPI VID PRIMÄRBEHANDLING

Primär kemoterapi vid EOC, med ett fåtal undantag, är sedan länge sex cykler med karboplatin och paklitaxel som ges efter kirurgi, eller i enligt med ovan resonemang, neoadjuvant samt post-operativt eller ensamt i de fall där ingen primärkirurgi är aktuell. Flera kliniska prövningar har utförts för att utröna om andra kombinationer, doseskalering

eller sekventiell behandling förbättrar prognosen, men de har inte visat på några förbättrade resultat jämfört med standardbehandling.

Angiogeneshämmaren bevacizumab (Avastin) används i dag vid primärbehandling enligt rekommendation i nationella vårdprogrammet vid kliniskt utvalda fall som har sämre prognos. Bevacizumab rekommenderas som tillägg till standardkemoterapi och därefter underhållsbehandling med endast bevacizumab till patienter med stadium III med resttumör efter kirurgi, stadium IV oavsett kirurgiskt utfall, samt till de kvinnor som inte genomgår primärkirurgi. Rekommendationen baseras på två randomiserade studier som båda visade en förbättrad progressionsfri överlevnad (PFS) till fördel för bevacizumab-armen, dock var PFS-vinsten störst i en högriskgrupp med sämst prognos.^{4,5} I högriskgruppen noterades även en förbättrad total överlevnad på 4,8 månader till förmån för de patienter som fick bevacizumab enligt ovan.⁵

”I Västra sjukvårdsregionen beslutades 2011 om att skicka alla kvinnor med avancerad ovarialcancer som var aktuella för primärkirurgi till Sahlgrenska Universitetssjukhuset. I regionen ökade treårsöverlevnaden för avancerad ovarialcancer från 44 procent före centraliseringen till 65 procent efter centraliseringen.”

RECIDIVBEHANDLING

– ALLTID KEMOTERAPI

En stor andel av patienter med avancerad ovarialcancer vid diagnos kommer att få recidiv, även efter respons på primärbehandlingen, medan chansen till bot är betydligt större vid tidiga stadier (Figur 1). Recidivkirurgi förekommer huvudsakligen vid återfall som upptäckts senare än sex månader efter avslutad primärbehandling, vid så kallade platinum-känsliga recidiv, och där återfallet bedöms vara resektabelt utan kvarvarande synlig tumör. Vid årets ASCO kom en första rapport från en randomiserad prospektiv studie där kvinnor med platinum-känsliga recidiv randomiserades till endast kemoterapi eller recidivkirurgi följt av kemoterapi som visade en förlängd PFS på 5,6 månader i kirurgigruppen (abstrakt nr 5501).

Oavsett kirurgi eller inte behandlas platinum-känsliga recidiv med platinumbaserad kombinationsterapi (karboplatin tillsammans med paklitax-

el, pegylerat liposomalt doxorubicin (PLD) eller med gemcitabin). Vid platinumresistenta recidiv (återfall inom sex månader efter senaste platinumbehandling) rekommenderas istället monoterapi, exempelvis veckovis paklitaxel eller PDL.

BEVACIZUMAB SOM TILLÄGG

VID ÅTERFALLSBEHANDLING

Vid recidiv har tillägg av bevacizumab till kemoterapi utvärderats i tre fas-III studier. I indikationsgrundande OCEANS-studien prövades bevacizumab som tillägg till karboplatin och gemcitabin vid platinum-känsliga recidiv och visade på en ökad PFS på fyra månader till fördel för bevacizumabgruppen.⁶ I år publicerades GOG-0213-studien där patienterna med platinum-känsliga återfall randomiserades till karboplatin och paklitaxel med eller utan tillägg av bevacizumab.⁷ Studien visade en PFS-vinst på 3,6 månader i bevacizumab-armen. I studien fanns ingen signifikant total överlevnad i den så kallade intention-to-treat-analysen men efter korrigering för felaktiga stratifieringsdata noterades, en total överlevnadsvinst på ca 5 månader i bevacizumab-gruppen.⁷

AURELIA-studien inkluderade platinumresistenta återfall av ovarialcancer där man prövade kemoterapi enligt doktors val (veckovis paklitaxel, topotekan eller PLD) randomiserat till med eller utan tillägg av bevacizumab. Studien visade en ökad PFS på 3,3 månader vid tillägg av bevacizumab.⁸ I en explorativ analys noterades störst vinst i PFS (+6,5 månader) vid bevacizumab-tillägg till paklitaxel jämfört endast paklitaxel och det är denna kombination som är mest använd i klinik i dag vid recidivbehandling.

NT-rådet rekommenderade 2016 att bevacizumab-tillägg till kemoterapi används vid platinumresistenta recidiv av ovarialcancer men inte till platinum-känsliga recidiv (GOG-0213 var ej publicerat vid tiden för rapporten).

PARP-HÄMMARE SOM UNDERHÅLL

Ungefär 15 procent av alla kvinnor med höggradig serös ovarialcancer är bärare av en ärftlig BRCA-mutation och ytterligare 5–15 procent (mer osäkra data) har en somatisk (förvärvad) BRCA-mutation begränsad till tumören. Familjehistoria för ärftlighet saknas hos cirka 40 procent av kvinnor med ärftliga BRCA-mutationer.

Enkelsträngsbrott på DNA lagas av enzymet PARP. När PARP hämmas leder enkelsträngsbrotten till dubbelsträngsbrott som i sin tur lagas av homolog rekombination (HR) DNA-reparationssystemet. Mutationer i BRCA-generna och andra HR-gener resulterar i homolog rekombination-dysfunktion (HRD). PARP-hämmare har visat exceptionellt goda resultat vid platinum-känsliga återfall av patienter med BRCA-mutationer och med HRD. PARP-

hämmaren olaparib är godkänd som underhållsbehandling till patienter med återfall som svarat på platinumbaserad kemoterapi vid BRCA-muterad HGS-ovarialcancer. Indikationen med olaparib-behandling baseras på en fas II-studie som visade en signifikant förlängning av PFS på knappt sju månader hos patienter med BRCA-mutation (både ärftliga och somatiska mutationer).⁹ BRCA-mutation (testat i tumör eller i blod) är den första biokemiska prediktiva markören vid ovarialcancer.

Nyligen publicerades SOLO2 med tablett olaparib (för närvarande finns endast kapselformen i Sverige) där kvinnor med BRCA-muterad platinumbaserad recidiv av HGS-ovarialcancer efter platinumbehandling (och respons) randomiserades till underhållsbehandling av olaparib eller med placebo. Patienter i olaparib-gruppen visade en ökning av PFS med 13,6 månader jämfört med placebo hos patienter med ärftlig BRCA-mutation.¹⁰

Andra PARP-hämmare som utvärderats i randomiserade studier vid behandling av EOC är exempelvis niraparib och rucaparib. Niraparib har i år godkänts av FDA för underhållsbehandling efter respons på platinumbehandling vid recidiv HGS-ovarialcancer oavsett BRCA-mutation och HRD-status baserat på NOVA-studien.¹¹ NOVA-studien visade en förlängd PFS på 15,5 månader för kvinnor med ärftlig BRCA-mutation; på 9,1 månader för gruppen med icke-ärftlig BRCA-mutation (HRD-positiva) och 3,1 månader i den HRD-negativa gruppen. I skrivande stund finns inget definitivt EMA-beslut för niraparib (även om det kom ett positivt utlåtande från en kommitté inom EMA).

Sedan 2015 rekommenderar det nationella vårdprogrammet för ovarialcancer att ”alla kvinnor med ovarial- tubar- eller primär peritonealcancer bör, oavsett familjehistoria, erbjudas mutationscreening-test”. Samma år lyfte också NT-rådet upp behovet av att upprätta logistik för BRCA-testning på tumörvävnad.

KONKLUSION

Sammanfattningsvis har det under de senaste åren skett en positiv utveckling för kvinnor med ovarialcancer både inom kirurgin och den medicinska onkologin.

REFERENSER

1. Svenska Kvalitetsregistret för Gynekologisk Cancer. Gynekologisk cancer, Nationell kvalitetsrapport för diagnosåren 2011-Juni 2015: Regionalt cancercentrum väst 2016.
2. du Bois A, Reuss A, Pujade-Lauraine E, Harter P, Ray-Coquard I, Pfisterer J. Role of surgical outcome as prognostic factor in advanced epithelial ovarian cancer: a combined exploratory analysis of 3 prospectively randomized phase 3 multicenter trials: by the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Studiengruppe Ovarialkarzinom (AGO-OVAR) and the Groupe d'Investigateurs Nationaux Pour les Etudes des Cancers de l'Ovaire (GINECO). *Cancer* 2009; 115(6): 1234-44.

3. Dahm-Kahler P, Palmqvist C, Staf C, Holmberg E, Johansson L. Centralized primary care of advanced ovarian cancer improves complete cytoreduction and survival - A population-based cohort study. *Gynecol Oncol* 2016; 142(2): 211-6.
4. Burger RA, Brady MF, Bookman MA, Fleming GF, Monk BJ, Huang H, Mannel RS, Homesley HD, Fowler J, et al. Incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer. *N Engl J Med* 2011; 365(26): 2473-83.
5. Perren TJ, Swart AM, Pfisterer J, Ledermann JA, Pujade-Lauraine E, Kristensen G, Carey MS, Beale P, Cervantes A, et al. A phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer. *N Engl J Med* 2011; 365(26): 2484-96.
6. Aghajanian C, Blank SV, Goff BA, Judson PL, Teneriello MG, Husain A, Sovak MA, Yi J, Nycum LR. OCEANS: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent epithelial ovarian, primary peritoneal, or fallopian tube cancer. *J Clin Oncol* 2012; 30(17): 2039-45.
7. Coleman RL, Brady MF, Herzog TJ, Sabbatini P, Armstrong DK, Walker JL, Kim BG, Fujiwara K, Tewari KS, et al. Bevacizumab and paclitaxel-carboplatin chemotherapy and secondary cytoreduction in recurrent, platinum-sensitive ovarian cancer (NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group study GOG-0213): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017; 18(6): 779-91.
8. Pujade-Lauraine E, Hilpert F, Weber B, Reuss A, Poveda A, Kristensen G, Sorio R, Vergote I, Witteveen P, et al. Bevacizumab combined with chemotherapy for platinum-resistant recurrent ovarian cancer: The AURELIA open-label randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2014; 32(13): 1302-8.
9. Ledermann J, Harter P, Gourley C, Friedlander M, Vergote I, Rustin G, Scott CL, Meier W, Shapira-Frommer R, et al. Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer: a preplanned retrospective analysis of outcomes by BRCA status in a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2014; 15(8): 852-61.
10. Pujade-Lauraine E, Ledermann JA, Selle F, GebSKI V, Penson RT, Oza AM, Korach J, Huzarski T, Poveda A, et al. Olaparib tablets as maintenance therapy in patients with platinum-sensitive, relapsed ovarian cancer and a BRCA1/2 mutation (SOLO2/ENGOT-Ov21): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017; 18(9): 1274-84.
11. Mirza MR, Monk BJ, Herrstedt J, Oza AM, Mahner S, Redondo A, Fabbro M, Ledermann JA, Lorusso D, et al. Niraparib Maintenance Therapy in Platinum-Sensitive, Recurrent Ovarian Cancer. *N Engl J Med* 2016; 375(22): 2154-64.

HANNA DAHLSTRAND, DOCENT ÖVERLÄKARE VID AKADEMISKA SJUKHUSET I UPPSALA OCH FORSKARE VID KAROLINSKA INSTITUTET, HANNA.DAHLSTRAND@AKADEMISKA.SE



Boka dig för vårt **nyhetsbrev** och Onkologi i Sverige som **blädderbar PDF**

Vi skickar sedan flera år tillbaka ett nyhetsbrev där vi länkar de nyheter vi lagt ut på www.onkologiisverige.se under veckan som gått. Det blir med andra ord en bra sammanfattning av nyhetsflödet inom ert område. Om du vill hålla dig uppdaterad går du in på webbsidan och anmäler dig i det formulär du hittar under en stor knapp som det står prenumerera på i högerspalten på förstasidan. Där kan du också klicka för om du vill ha tidningen som blädderbar PDF. Om du hellre skickar ett mail med uppgifterna till info@onkologiisverige.se går det lika bra.

Onkologi i sverige
den oberoende
tidningen för
svensk cancervård

Pharma Industry Publishing AB
Tyra Lundgrens väg 6, 134 40 Gustavsberg
telefon +46 8 570 10 520
e-mail: info@onkologiisverige.se
Hemsida: www.pharma-industry.se

Blodprover och CA125-analys var fjärde månad kan bidra till tidigare upptäckt av ärftlig äggstockscancer. Det visar en studie som publicerades tidigare i år i *Journal of Clinical Oncology*. Resultaten kan på sikt få betydelse för uppföljningen av kvinnor med ärftlig risk för äggstockscancer i vårt land.



Tidigare upptäckt av ärftlig ovarialcancer med blodprov

– Studien är för liten för att bevisa att metoden ökar överlevnaden, men hos de kvinnor som inte vill genomgå förebyggande operation verkar en eventuell cancer på detta sätt kunna upptäckas tidigare.

Det säger överläkare Elisabet Hjerpe vid Radiumhemmet.

– Vi kommer att diskutera resultaten i bland annat nationella vårdprogramgruppen för att se om vi bör förändra vår uppföljning av kvinnor med ärftlig risk för äggstockscancer.

För kvinnor i vårt land är risken att drabbas av äggstocks- eller äggledarcancer någon gång i livet 1–2 procent. Men har man sjukdomen i familjen är risken mycket högre. Eftersom debutsymtomen vid äggstockscancer är så diffusa, är det svårt att upptäcka sjukdomen så tidigt att botande kirurgi är möjlig. För kvinnor med hög ärftlig risk att drabbas rekommenderas därför en förebyggande operation efter avslutat barnafödande. Då tas äggstockar och äggledare bort. Hormonsubstitution ges upp till en ålder då klimakteriet annars skulle ha inträtt.

Men alla kvinnor vill eller kan inte genomgå en förebyggande operation. För dem kan metoden i den aktuella studien vara en möjlighet. I studien följde brittiska forskare 4 348 kvinnor som hade en livstidsrisk för äggstockscancer på minst tio procent. Kvinnorna lämnade blodprov var fjärde månad och nivån av ämnet CA125 mättes. CA125 ökar vid bland annat äggstockscancer. Om värdet var förhöjt, undersöktes kvinnan med ultraljud (vilket annars skedde en gång per år).

19 fall av äggstockscancer hittades under fem år. Majoriteten av dem var då i de tidiga stadierna då botande operation är möjlig. När forskarna slutat följa kvinnorna med blodprov var fjärde månad inträffade ytterligare 18 fall av äggstockscancer i gruppen. Den stora majoriteten av dessa fall upptäcktes i stället i långt framskridna stadierna av sjukdomen.

REFERENS

Evidence of Stage Shift in Women Diagnosed With Ovarian Cancer During Phase II of the United Kingdom Familial Ovarian Cancer Screening Study

Adam N. Rosenthal, Lindsay S.M. Fraser, Susan Philpott, Ranjit Manchanda, Matthew Burnell, Philip Badman, Richard Hadwin, Ivana Rizzuto, Elizabeth Benjamin, Naveena Singh, D. Gareth Evans, Diana M. Eccles, Andy Ryan, Robert Liston, Anne Dawnay, Jeremy Ford, Richard Gunu, James Mackay, Steven J. Skates, Usha Menon, Ian J. Jacobs, and on behalf of the United Kingdom Familial Ovarian Cancer Screening Study collaborators

Journal of Clinical Oncology 2017 35:13, 1411–1420

HELENE WALLSKÄR

