

# Presentation av Nationellt Vårdprogram Äggstockscancer (Del 2)

Elisabeth Åvall Lundqvist,  
Överläkare, professor  
Onkologkliniken  
Karolinska Universitetssjukhuset



REGIONALA  
CANCERCENTRUM  
I SAMVERKAN

Landstigen och regionerna  
nationellt samverkansprogram  
inom cancerområdet

**Äggstockscancer**  
Nationellt vårdprogram



År 2012

# Kapitel 14. Primär behandling

## Kirurgi

- **Vid presumtivt stadium I utförs även pelvin och paraaortal lymfkörtelutrymning.** Detta bör ske som ett två-stegsförfarande.
- Lymfkörtelutrymning kan undvaras vid presumtivt stadium IA eller IB med grad 1, samt vid mucinös ovarialcancer stadium I (stadium IA-IC).
- Fertilitetsbevarande kirurgi kan erbjudas stadium IA (efter komplett stadieindelning) med histologisk grad 1 eller 2.  
*(begränsat vetenskapligt underlag)*

# Kapitel 14. Primär behandling

## Kirurgi

- Fertilitetsbevarande kirurgi rekommenderas inte vid:
  - samtidig endometriecancer,
  - histologisk grad 3 (inkluderar klarcellig ovarialcancer),
  - bilateralt engagemang,
  - identifierad hereditär ovarialcancer,
  - eller en histologisk aggressiv celltyp (till exempel anaplastisk tumör, småcellig cancer/neuroendokrin tumör).

*(i enlighet med internationella rekommendationer)*

# Kapitel 14. Primär behandling

## Kirurgi – laparoscopi vid re-op?

### Rekommendationer

- Det vetenskapliga underlaget för laparoskopisk utförd reoperation för stadieindelning är begränsat
- Litteraturen är emellertid samstämmig om teknikens säkerhet, varför
- Laparoskopisk reoperation för stadieindelning av tidig ovarialcancer kan rekommenderas om den utförs av en gynekologisk tumörkirurg med laparoskopisk erfarenhet.

# Kapitel 14. Primär behandling

## Kemoterapi tidigt stadium

- **Patienter med stadium IA eller IB och grad 1**
  - Ej genomgå lymfkörtelutrymning, men övriga kirurgiska ingrepp för stadieindelning rekommenderas.
  - Adjuvant kemoterapi är inte indicerat.
  
- **FIGO-stadium IA eller IB och grad 2, som genomgått radikal kirurgi och komplett kirurgisk stadieindelning (inklusive lymfkörtelutrymning)**
  - Adjuvant kemoterapi är inte indicerat.

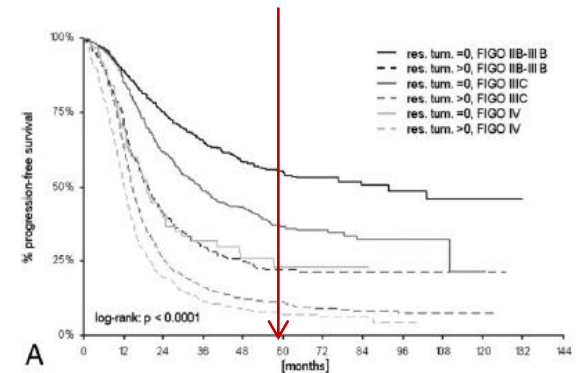
# Kapitel 14. Primär behandling

## Kemoterapi tidigt stadium

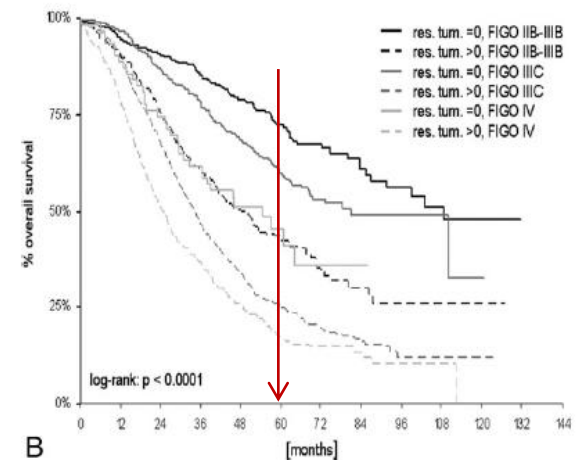
- **Övriga FIGO-stadium I (grad 3 eller stadium IC), som genomgått kirurgisk stadiindelning inklusive lymfkörtelutrymning**
  - Adjuvant kemoterapi med karboplatin singel, 6 cykler
- **Ej lymfkörtelutrymd (ex. medicinskt kontraindicerat)**
  - Adjuvant kemoterapi med karboplatin och paklitaxel, 4-6 cykler beroende på riskgrupp.

# Primär kirurgi vid avancerad ovarialcancer associerad med bättre överlevnad om R0

- Retrospektiv studie N=3126
- Stadium IIB-IV
- Alla platinum-taxan minst x 6
- Signifikant förlängd PFS och OS vid
  - komplett resektion jmf med resttumör 1-10mm och > 10mm
  - Även vid stadium IV
- Terapeutisk effekt av LN utrymning vid makroskopisk tumörfrihet FIGO IIB-IV



OS



PFS

# Kapitel 14. Primär behandling

## Kirurgi avancerat stadium



- **Preoperativa förberedelser, postop vård**
  - Tillgång till kirurgisk kompetens inom övre och nedre gastrointestinal kirurgi, urologi och ibland kärlkirurgi
  - Nära samarbete med anestesilog, bilddiagnostiker, patolog och gynekolog samt specialistsjuksköterska med specialkunskap inom ovarialcancer
- **Kvalitetskrav för utförande av ovarialcancer kirurgi**
  - Centralisering och subspecialisering tumörkirurgi



# Kapitel 14. Primär behandling

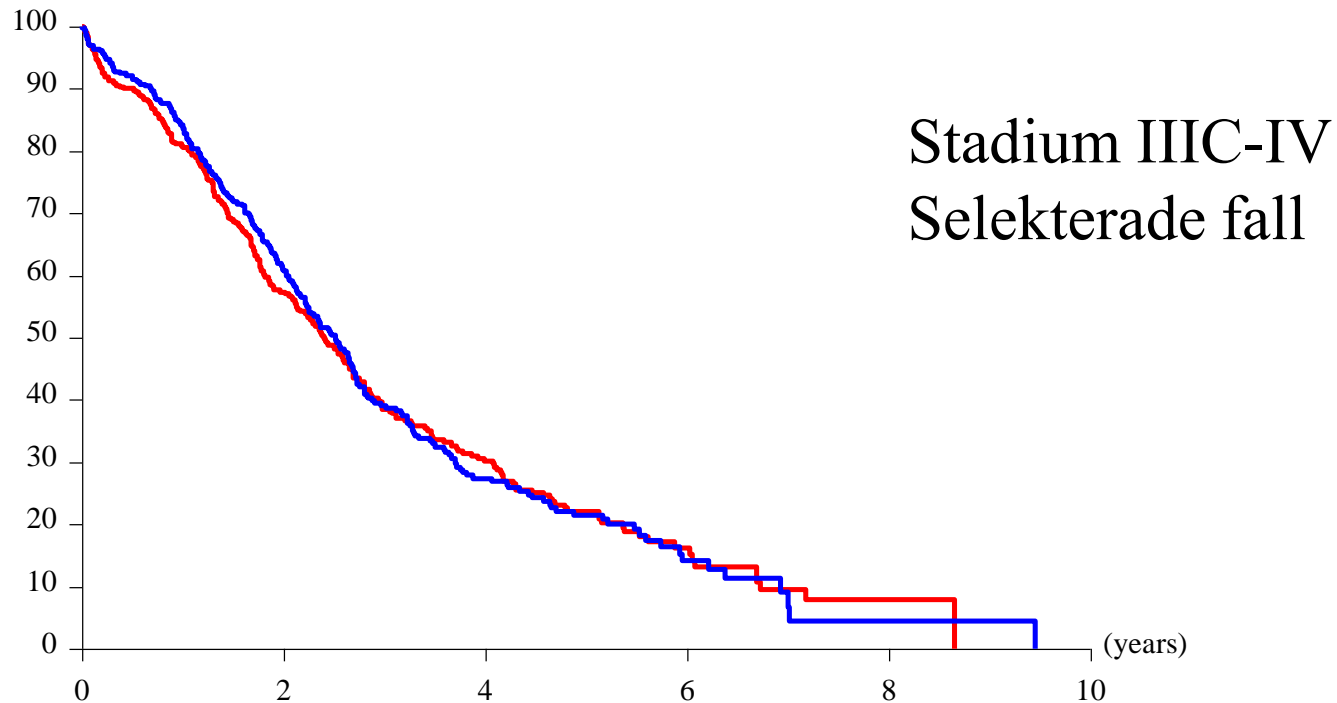
## Kirurgi avancerat stadium



- **Målsättningen är primär kirurgi och att utföra tumörreduktion till makroskopisk tumörfrihet (R0).**
- Om inte uppnåtts makroskopisk tumörfrihet bör fallet diskuteras på MDK för ställningstagande till intervall kirurgi, efter 3 (2-4) cykler med kemoterapi.
- **Neoadjuvant kemoterapi** kan erbjudas till selekterade patienter med stadium IIIC-IV efter diskussion på MDK. Ställningstagande till fördröjd primäroperation bör ske vid MDK efter 3 (2-4) cykler med kemoterapi.

# Neoadjuvant kemoterapi lika bra?

## Overall survival



O	N	Number of patients at risk :					Treatment
259	361	183	68	16	2	— Upfront debulking :	
251	357	191	56	11	1	— Neoadjuvant chem	

Konklusion: komplett resektion viktigast men tidpunkt?

# Neoadjuvant kemoterapi med fördröjd primärkirurgi – selekterade fall stadium IIIC-IV

- Det finns idag inga validerade kriterier när man skall förorda neoadjuvant kemoterapi
- Några faktorer att beakta;
  - Tumörutbredning svåråtkomliga intraabdominella områden såsom porta hepatis, mesenterialroten
  - Icke-extirpabla extraabdominella lesioner
  - Performance status
  - Interkurrenta sjukdomar

# Kapitel 14. Primär behandling

## Kemoterapi avancerat stadium

- Förstahandskemoterapi regim består av karboplatin (AUC 5) och paklitaxel (175mg/m<sup>2</sup>) givet intravenöst var tredje vecka i sex cykler
- Baserat på 4 randomiserade fas III studier

# Kapitel 14. Primär behandling

## Kemoterapi stadium II-IV

### Alternativa förstalinjens behandlingar

- Intravenös docetaxel i kombination med karboplatin är ett alternativ vid hög risk för neuropati
- Intravenös PLD (Caelyx) i kombination med karboplatin är ett alternativ för patienter som inte kan erhålla taxan
- Veckovis paklitaxel i kombination med karboplatin givet var tredje vecka är för selekterade fall ett behandlingsalternativ
- Intraperitoneal kemoterapi rekommenderas inte utanför kliniska behandlingsstudier (SBU-rapport utkommit: [www.sbu.se](http://www.sbu.se))

# Bevacizumab

- Den första angiogeneshämmaren som visat effekt såväl vid primärbehandling som recidivbehandling av ovarialcancer.
- Ingen celldödande effekt men fördröjer tumörprogress.
- BEV är godkänd i europa för behandling av metastatisk koloncancer, metastatisk bröstcancer, lung cancer, avancerad njurcancer, avancerad ovarial cancer)
- BEV inte godkänd i USA för behandling av avancerad ovarialcancer

# Nationellt Vårdprogram

## Bevacizumab som del av primärbehandling

Resultaten från studierna kan inte tolkas fullt ut förrän mer mogna data erhålls 2013.

- ❖ BEV kan bli ett behandlingsalternativ för de med sämst prognos;
  - Primärop stadium III med resttumör > 1cm + stadium IV, om gott PS

*(obs –båda studierna hade strikta exklusionskriterier)*

Men

- Måttlig PFS förlängning på 1.7 - 3.8 mån och patienten behandlas q 3 veckor under minst 1 år. Nästan 1 av 4 får behandlingskrävande hypertoni och c:a 2.5% allvarliga GI komplikationer. Därutöver kostsam behandling.
- Hälsoekonomiska utvärderingar kommer behövas.

# Kapitel 14. Primär behandling

## Tumörutvärdering

- Vad ska göras?
  - Klinisk undersökning inkl gyn undersökning,
  - Performance status ex. ECOG,
  - CA 125, CT thorax-buk samt
  - Biverkningsrapportering/patient-rapporterad
- Utförs vanligen
  - före start av behandling
  - efter tre cykler och
  - vid avslutande av planerad behandling.
  - CA 125 före varje kur primärbeh och platinum-sensitivt recidiv

*CA 125 taget inom 28 dagar efter ingrepp i pleura/peritoneum är otillförlitligt!*



# Kapitel 14. Primär behandling

## Tumörutvärdering

- **DT thorax och buk** före start av antitumoral behandling dvs postop vid avancerad ovarialcancer (utgångsstatus). *NYTT*
- RECIST 1.1 och CA 125 används av klinikern för tumörutvärdering (se bilagor)
- Vid adjuvant kemoterapi av tidigt stadium - undersökningar före start av behandling och vid avslut av behandling.
- Tumörutvärdering vid behandling av platinum-resistent ovarialcancer individualiseras då gruppen är heterogen
- Patientskattad biverkningsrapportering (ex. Memorial scale) + CTC version 4.03

# Kapitel 15. Uppföljning och HRT

- Pat i komplett remission efter primärbehandling kontrolleras var 3:e-4:e månad de första 2-3 åren, och därefter var 6:e månad under totalt 5 år.
- Vid kontrollen: klinisk undersökning inkl gyn undersökning. Gyn ultraljud kan ge tilläggsinfo. CA 125 individuell bedömning utifrån diskussion med patienten. Radiologi vid klin indikation
- Efter fertilitetsbevarande kirurgi: tumörmarkör, klinisk och gyn undersökning inklusive gynekologisk ultraljudsundersökning.
- Individualiserad kontrollintervall om pat inte är i CR vid avslutad primärbehandling.

## Hormonsubstitution (HRT) efter avslutad primärbehandling

- Vid iatrogen prematur menopaus kan behandling ske med hormonsubstitution, utan ökad risk för återfall eller försämrad överlevnad. Om patienten är hysterektomerad rekommenderas substitution med östrogen enbart.
- Dessa patienter bör erbjudas HRT fram till att de nått en ålder när den naturliga menopausen inträder.

## Kapitel 16. Utredning av återfall

- DT thorax och buk
- Inför recidivkirurgi rekommenderas PET-CT
- Verifikation av första recidiv histologiskt eller cytologiskt
- MRT för preoperativ kartläggning vid planering av avancerad bäckenkirurgi bör övervägas

I genomsnitt kommer recidiv c:a 18 mån efter primärbeh

# Kapitel 17. Behandling av återfall

## Tumörreducerande recidivkirurgi

- Tumörreducerande recidivkirurgi rekommenderas inte vid recidiv < 6 månader efter avslutad primärbehandling.
- Recidiv > 6 månader efter avslutad primärbehandling bör diskuteras på MDK.
- Selekerade fall kan erbjudas tumörreducerande recidivkirurgi om sannolikheten är stor för makroskopisk radikalitet. Dessa patienter bör **i första hand** erbjudas deltagande i en pågående klinisk studie (**DESKTOP III**).

# Kapitel 17. Behandling av återfall

## 17.2 Kemoterapi

- Platinumfritt intervall är vägledande för terapival och patienter med recidiv av ovarialcancer bör diskuteras på multidisciplinär konferens, och/eller onkologisk terapikonferens

# Kapitel 17. Behandling av återfall

## 17.2 Kemoterapi

### PFI $\geq$ 6 månader

- Karboplatin kombinationsbehandling förlänger överlevnaden
  - **Paclitaxel/karboplatin vs karboplatin singel (ICON 4):** Förlängd median PFS ( $\Delta$  3 månader, från 10 till 13 mån) och OS ( $\Delta$  5 månader, från 24 till 29 mån).
  - **Gemcitabine/karboplatin vs karboplatin singel (AGO 2.5):** förlängd PFS ( $\Delta$  2,8 månader, från 5.8 till 8.6 mån) , ej dimensionerad för OS. Vid kvarstående neuropati.
  - **PLD/carboplatin vs KarPak:** Förlängd PFS ( $\Delta$  1.9 mån, från 9.4 mån till 11.3 mån ) och gynnsammare biverkningsprofil

ICON and AGO Collaborators, Lancet 2003  
Pfisterer et al. JCO 2006  
Pujade-Lauraine et al. JCO 2010

# PFI $\geq$ 6 månader- behandling

## Nytt sedan VP

**OCEANS: randomiserad fas III studie som utvärderar PAGE + antingen BEV eller placebo.** *J Clin Oncol 2012;30:2039-2045.*

- BEV/PL (15mg/kg) gavs tillsammans med karboplatin (AUC 4) plus gemcitabin (1000 mg/m<sup>2</sup> Dag 1 och 8) i 6-10 cykler därefter som underhållsbehandling till tumörprogress.
- N= 484. Median uppföljningstid 24 månader.
- Signifikant förlängd PFS med BEV ( $\Delta$  4 mån, från 8.4 mån till 12.4 mån). *Men PAGE har ej utvärderats mot KarPak ännu. Är PAGE + BEV bättre än KarPak?*
- Total överlevnadsdata är ännu inte mogna. Livskvalitetsstudier viktiga
- Hypertension  $\geq$  3 noterades hos 17.4% vs  $<$  1% och proteinuri hos 8.5% vs  $<$  1%



# Kapitel 17. Behandling av återfall

## 17.2 Kemoterapi

### Recidiv < 6 månader

- Vid recidiv med platinumfritt intervall < 6 månader bör monoterapi med icke-platinum preparat i första hand användas. Deltagande i klinisk studie bör uppmuntras.
- Antitumoral behandling vid enbart biokemiskt recidiv rekommenderas inte utanför kliniska studier
- Biverkningar och livskvalitet bör noga vägas emot möjlighet till behandlingseffekt.

# Nyhet sedan VP: Bevacizumab Platinum-resistent ovarialcancer

- **Aurelia** (*Pujade-Lauraine et al. ASCO 2012*): A randomized phase III trial evaluating bevacizumab combined with chemotherapy for platinum-resistent recurrent ovarian cancer
- Första studien som visat att kombinationsbehandling är bättre än singel behandling vid platinum-resistent ovarialcancer

# Bevacizumab vid platinum-resistent recidiv ovarialcancer

- Första gången kombinationsbehandling visat bättre effekt än singel behandling
- Patienterna hade gott AT, hade tidigare behandlats med högst 2 linjers kemoterapi, ingen anamnes på tarmobstruktion, och inga radiologiska tecken på engagemang av recto/sigmoideum
- Patientselektion viktig
- Framförallt veckovis paklitaxel + BEV mycket lovande resultat!
- OS data förväntas komma 2013. Livskvalitetstudier?

# Kapitel 18. Omvårdnad och understödjande vård

- Alla patienter med ovarialcancer ska ha en kontaktsjuksköterska
- Utvärdering och lindring av symtom bör ske inför varje kemoterapibehandling.
- Patientinformation och egen vård
- Kapitlet behöver kompletteras

# Kapitel 19. Rehabilitering

- Cancerrehabilitering bör vara en integrerad del i hela vårdkedjan.
- En rehabiliteringsplan ska upprättas redan vid tiden för ställningstagande till primärbehandling och dokumenteras i journalen.
- Behov av rehabilitering ska bedömas, dokumenteras och följas upp vid alla brytpunkter, såsom start eller avslut av behandlingar.
- Utvärdera biverkningar av given behandling för att förebygga fortsatta symtom där det är möjligt
- I samtalet fånga upp patientens problem och behov för tidig intervention

# Kapitel 20. Psykosocialt omhändertagande

- Tiden mellan diagnos och behandling är fylld av oro för patient och närstående. Oron kan minskas av att få både muntlig och skriftlig information om:
  - namngiven ansvarig läkare och kontaktsköterska
  - kommande behandling och förväntad väntetid
  - vart man vänder sig vid frågor
- **Brytpunktssamtalet** - ett samtal, en "individuell planering" där patienten och närstående får adekvat information så att de kan uttrycka sina farhågor, önskemål och behov.
  - bör utföras av ansvarig läkare, tillsammans med kontaktsköterska och dokumenteras i patientens journal.
  - Definierade brytpunkter är
    - diagnosbesked
    - recidivbesked
    - avslut av antitumoral behandling på grund av progress
    - vård i livets slutskede

# Kapitel 21. Palliativ vård och insatser

## Vårdkedjor

→ Överväg hur palliativa insatser ska integreras med den tumörspecifika behandlingen redan tidigt i förloppet.

→ Det är rimligt att tänka sig ett initialt palliativt vårdförlopp där gynekologin är så kallad huvudprocess medan den palliativa vården, i första hand hemsjukvården, är en stödprocess. Vid den tidpunkt då symtomfrågorna överväger, och allra senast när den tumörspecifika behandlingen avbryts, blir det naturligt att se den palliativa vården som huvudprocess och den onkologiska vården som en stödprocess.

→ **Specifika symtom i sent palliativt skede**

# Kapitel 22. Fertilitet, graviditet och ovarialcancer

- Risken för permanent ovariell insufficiens och infertilitet efter kemoterapi ökar med åldern och är stor hos kvinnor >40 år, fra efter alkylerare.
- Kvinnor <30 år, som får platinum får vanligen temporär amenorré. Ovarialfunktion, regelbundna menstruationer och fertilitet återkommer hos de flesta i denna åldersgrupp men menstruationer garanterar inte ägglossningar.
- Nedfrysning av befruktade ägg/embryon ger störst chans till senare graviditet och är den etablerade fertilitetsbevarande tekniken. Numera innebär ingreppet ingen påtaglig fördröjning av cancerterapiens början, det kan röra sig om 1-2 veckor.
- Nya fertilitetsbevarande tekniker är i snabb utveckling. Det öppnar nya möjligheter i samband med cancerbehandling. Vid behov kan kvinnan remitteras till fertilitetsenhet för samtal.
- **Antikonception rekommenderas under och i 6-12 månader efter avslutad kemoterapi.**



# Borderlinetumörer


- Förstadium till låg-gradiga typ I tumörer
- BOT utgör 15-20% av primära epiteliala ovarial tumörer
- 55% serösa och 40% mucinösa
- Median ålder 55 år
- Diagnosen svår att ställa på fryssnitt
- Starkaste prognostiska faktorerna
  - FIGO stadium och invasiva implantationer
  - Konservativt kirurgiskt ingrepp och cystruptur ökad recidivrisk
  - 5- och 10 årsöverlevnad närmare 100% för stadium I och 86-92% stadium III-IV

# Borderlinetumörer

Stor litteraturöversikt (200 publikationer, N= 7589) (du Bois et al. 2009)

- 79% stadium I
- Recidivrisk stadium I 5.7% och i stadium II-III 25.8%
- Recidiv i form av invasiv cancer 27.5% (199/725)
- Av totala antalet kvinnor med recidiv avled 26.2% i sin sjukdom

## Kapitel 23. Borderlinetumörer (BOT)

- BOT ofta överraskningsdiagnos
  - Re-operation med komplett stadieindelning exkl LN-utrymning
  - Fertilitetsbevarande kirurgi med kir stadieindelning – fertil ålder
    - Ej px från makro normalt kontralateralt ovarium
  - Undvik cystenukleation pga högre recidivrisk
- Otillräcklig evidens att generellt rekommendera radikal op efter avslutad barnafödande
- Vid invasiva implantat  radikal kirurgi
- Ingen evidens för att ge adjuvant kemoterapi

## Kapitel 23. Borderlinetumörer (BOT)

- Recidiv behandlas kirurgiskt
  - Vid tidigare fertilitetsbevarande kirurgi och fortsatt fertilitetsönskan utförs ånyo konservativ kirurgi om möjligt.
  - Vid tidigare fertilitetsbevarande kirurgi och fullbordat barnafödande utförs radikal kirurgi
  - Vid tidigare radikal kirurgi utförs tumörreducerande kirurgi som vid invasiv ovarialcancer men utan lymfkörtelutrymning
- Uppföljning
  - Radikalt op stadium I – en kontroll efter 3 månader därefter inga
  - Vid fertil bev kirurgi, högre stadium, invasiva implantationer rek kontrollerUpptill 10 år.

Tack för uppmärksamheten