

SMM-rapport Nr. 5/2003

Primær behandling av ovarialcancer

Metodevurdering basert på egen litteraturgranskning



SINTEF Unimed

Postadresse: Boks 124, Blindern
0314 Oslo

Besøksadresse: Forskningsveien 1
Telefon: 22 06 73 00
Telefaks: 22 06 79 09

Foretaksregisteret: NO 948 007 029 MVA

SINTEF RAPPORT

TITTEL

Primær behandling av ovarialcancer

FORFATTER(E)

Roald Ekanger, Bjørn Hagen, Anna Himmelmann, Ole Erik Iversen, Torbjørn Iversen, Anita Lyngstadaas, Randi Nordal, Ole Frithjof Norheim, Mathias Onsrud, Steinar Tretli, Claes Trope

OPPDRAAGSGIVER(E)

Styringsgruppen ved SMM

RAPPORTNR. SFT78A3405	GRADERING Åpen	OPPDRAAGSGIVERS REF.	
GRADER. DENNE SIDE Åpen	ISBN 82-14-02950-3	PROSJEKTNR.	ANTALL SIDER OG BILAG 164
ELEKTRONISK ARKIVKODE Document3		PROSJEKTLEDER (NAVN, SIGN.) Berit Mørland	VERIFISERT AV (NAVN, SIGN.)
ARKIVKODE	DATO 2003-04-25	GODKJENT AV (NAVN, STILLING, SIGN.) <i>Berit Mørland</i>	

SAMMENDRAG

En ekspertgruppe har i regi av Senter for medisinsk metodevurdering utført en systematisk dokumentasjonsgjennomgang av følgende fire problemstillinger vedrørende primær behandling av epitelial ovarialcancer:

- i) effekten av adjuvant kjemoterapi og adjuvant radioterapi
- ii) effekten av cytoreduktiv kirurgi
- iii) effekten av neoadjuvant kjemoterapi ved stadium III og IV
- iv) effekten av umiddelbar kjemoterapi etter kirurgi

STIKKORD	NORSK	ENGELSK
GRUPPE 1	ovarialcancer	ovarian cancer
GRUPPE 2	primær behandling	primary treatment
EGENVALGTE		

Forord

Styringsgruppen ved Senter for medisinsk metodevurdering (SMM) ga våren 1999 en tverrfaglig utredningsgruppe i oppdrag å utføre en systematisk og kritisk gjennomgang og syntese av den foreliggende dokumentasjon på behandlingsresultater av ikke-tidligere diagnostiserte pasienter med ovarialcancer, såkalt primær behandling. Mandat omfattet sentrale behandlingsprinsipper innen kjemoterapi og kirurgi ved nyoppdaget epitelial ovarialcancer. Den foreliggende rapporten oppsummerer klinisk effekt av primær behandling samt synliggjør økonomiske, organisatoriske og etiske forhold ved de ulike metodene.

Metodevurderingen er finansiert fra tildeling av midler via den såkalte kreftplanen. Helsedepartementet har vært kontinuerlig orientert om fremdriften i utredningsgruppens arbeid.

Ekspertgruppen har hatt følgende sammensetning (alfabetisk)*:

- Overlege dr. med. Roald Ekanger, Onkologisk avdeling, Haukeland universitetssykehus (faglig leder)
- Prof. dr. med. Bjørn Hagen, Gynekologisk avdeling, St. Olavs Hospital, Universitetssykehuset i Trondheim
- Overlege dr. med. Anna Himmelmann, Gynekologisk avdeling, Universitetssykehuset i Nord-Norge
- Prof. dr. med. Ole Erik Iversen, Kvinneklinikken, Haukeland Universitetssykehus
- Overlege dr. med. Torbjørn Iversen, Onkologisk avdeling, Ullevål Universitetssykehus
- Dr.scient. Anita Lyngstadaas, Senter for medisinsk metodevurdering (prosjektkoordinator)
- Overlege dr. med. Randi Nordal, Avdeling for legemiddelgodkjenning, Statens Legemiddelverk
- Førsteamanuensis dr. med. Ole Frithjof Norheim, fagområdet medisinsk etikk, Universitetet i Bergen
- Overlege dr. med. Mathias Onsrud, Gynekologisk avdeling, Ullevål Universitetssykehus
- Prof. dr. phil. Steinar Tretli, Kreftregisteret
- Prof. dr. med. Claes Trope, Det Norske Radiumhospital

Ekspertgruppen har kompetanse innenfor gynekologisk onkologi, generell gynekologi, generell onkologi, epidemiologi, statistikk, helseøkonomi, etikk og metodologi. Steinar Tretli har vurdert alle arbeider statistisk. Ole Frithjof Norheim har bidratt med etiske betraktninger, samt vurdert økonomiske aspekter sammen med seniorforsker Ivar Sønbo Kristiansen, SMM. Øvrige gruppemedlemmer har utført identifisering, granskning og syntese av litteratur med fokus på kliniske effekter, både positive (overlevelse) og negative (bivirkninger). Hele ekspertgruppen står bak resultatene fremkommet i litteraturoversikten også mht. de økonomiske, organisatoriske og etiske aspekter.

Alle medlemmer i ekspertgruppen har avlevert habilitetserklæring om at de ikke har kommersielle interesser eller bindinger som kan influere på en objektiv vurdering av kunnskapsgrunnlaget. Det er også redegjort for økonomiske og faglige forhold, samt oppgaver eller verv som er av relevans for prosjektet.

Rapporten er godkjent av styringsgruppen for SMM.

Oslo, januar 2003

Berit Mørland
Direktør

Anita Lyngstadaas
Seniorforsker

*Professor Kåre Molne, tidligere ansatt på Regionsykehuset i Trondheim fungerte som faglig leder frem til november 2000.

Innhold

FORORD	3
1. SMMs KOMMENTAR	9
2. MANDAT	14
BAKGRUNN FOR OPPDRAG	14
MANDAT	14
TOLKNING AV MANDAT	14
3. INNLEDNING	15
4. ARBEIDSFORM OG METODE	17
LITTERATURSØK	17
SØKESTRATEGI	17
INKLUSJONSKRITERIER	17
IDENTIFISERING	18
LITTERATURGRANSKNING	19
SORTERING	19
BEDØMMELSE AV KVALITET OG VALIDITET	20
OPPSUMMERING OG SYNTSE	21
METODISKE OG STATISTISKE BETRAKTNINGER	22
FEILKILDER	22
PROGNOSTISKE FAKTORER	24
ENDEPUNKT	24
STATISTISKE BETRAKTNINGER	25
5. VURDERING AV EFFEKT - OPPSUMMERING OG RESULTATER	27
ADJUVANT KJEMOTERAPI OG/ELLER ADJUVANT RADIOTERAPI	27
BAKGRUNN	27
LITTERATURGRUNNLAGET	27
VURDERING AV DOKUMENTASJONEN	28
BIVIRKNINGER	29
NYERE STUDIER/PÅGÅENDE FORSKNING	29
OPPSUMMERING OG SYNTSE	29
CYTOREDUKTIV KIRURGI	30
BAKGRUNN	30
LITTERATURGRUNNLAGET	30
VURDERING AV DOKUMENTASJONEN	31
BIVIRKNINGER	33
TILGRENSENDE BEHANDLING	33
NYERE STUDIER	34
PÅGÅENDE FORSKNING	34
OPPSUMMERING OG SYNTSE	34

NEOADJUVANT KJEMOTERAPI	35
BAKGRUNN	35
LITTERATURGRUNNLAGET	35
VURDERING AV DOKUMENTASJONEN	36
BIVIRKNINGER	36
NYERE STUDIER	36
PÅGÅENDE FORSKNING	36
OPPSUMMERING OG SYNTESE	36
POSTOPERATIV KJEMOTERAPI	37
BAKGRUNN	37
LITTERATURGRUNNLAGET	37
VURDERING AV DOKUMENTASJONEN	38
NYERE STUDIER/PÅGÅENDE FORSKNING	44
OPPSUMMERING OG SYNTESE	44
6. DISKUSJON	46
ADJUVANT BEHANDLING	46
CYTOREDUKTIV KIRURGI	46
NEOADJUVANT KJEMOTERAPI	48
POSTOPERATIV KJEMOTERAPI	48
7. DAGENS PRAKSIS VED NORSKE SYKEHUS	50
KIRURGI	50
KJEMOTERAPI	51
8. ØKONOMISKE ASPEKTER	52
BAKGRUNN	52
LITTERATURGRUNNLAGET	52
VURDERING AV DOKUMENTASJONEN	53
NYERE STUDIER	54
DISKUSJON	55
OPPSUMMERING OG SYNTESE	55
9. ETISKE ASPEKTER	56
MØTE MED DEN ENKELTE PASIENT	56
LIVSKVALITET	57
SAMFUNNSMESSIGE ASPEKTER	58
ETIKK OG PRIORITERINGER	58
FORSKNINGSETISKE ASPEKTER	59
JURIDISKE FORHOLD	59
10. SAMMENDRAG OG KONKLUSJONER	60
11. SCIENTIFIC SUMMARY	67
12. REFERANSELISTE	70
13. ORDLISTE	97

14. VEDLEGG	105
VEDLEGG 1: SØKESTRATEGI	105
VEDLEGG 2: INKLUSJONSKRITERIER	107
VEDLEGG 3: KOSTNADSEFFEKTIVITET	108
VEDLEGG 4: STUDIEHIERARKI	109
VEDLEGG 5: SJEKKLISTER FOR VURDERING AV KVALITET OG VALIDITET	110
VEDLEGG 6: GRADERING AV EVIDENS	113
VEDLEGG 7: EVIDENSTABELLER – INKLUDERTE STUDIER RANGERT TIL HØY (++) OG MIDDELS (+) KVALITET	114
VEDLEGG 8: INKLUDERTE STUDIER RANGERT TIL LAV (-) KVALITET	161

1. SMMs kommentar

Formål

I Norge registreres det årlig omkring 500 nye tilfeller av epitelial ovarialcancer. Omtrent 70% av kvinnene har avansert sykdom på diagnosetidspunktet. Pasienter med ovarialcancer har generelt en dårlig prognose. I Norge er den registrerte relative femårsoverlevelsen ca. 40%. Et forbedret behandlingsresultat for denne pasientgruppen vil avhenge av og må baseres på dokumentert klinisk effekt for de behandlingsmetoder som benyttes.

Denne rapporten vurderer effekten av fire sentrale behandlingsmetoder for ny-diagnostiserte pasienter med epitelial ovarialcancer (primær behandling) (se Figur 3.1): i) adjuvant kjemoterapi og /eller adjuvant radioterapi, ii) cytoreduktiv kirurgi, iii) neoadjuvant kjemoterapi ved avansert ovarialcancer, og iv) postoperativ kjemoterapi ved avansert ovarialcancer. Med kjemoterapi menes medikamentell kreftbehandling ved bruk av cytostatika (cellegifter) som mest mulig selektivt dreper, forsinker og/eller forhindrer vekst av kreftceller.

Behandlingsmetodene defineres slik:

- *Adjuvant kjemoterapi og/eller adjuvant radioterapi:*
Behandling (kjemoterapi/radioterapi) som gis etter radikal kirurgi (ikke mulig å påvise gjenværende svulstvev) for å forhindre eller redusere hyppigheten av tilbakefall av kreftsykdommen.
- *Cytoreduktiv kirurgi:*
Primær kirurgi 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 for å redusere svulstmassen i den hensikt å muliggjøre primær kirurgi.
- *Postoperativ kjemoterapi ved avansert ovarialcancer:*
Kjemoterapi gitt umiddelbart (få uker) etter primær kirurgi for å behandle gjenværende kreftsykdom.

I tillegg beskrives praksis ved norske sykehus, og økonomiske, organisatoriske og etiske aspekter knyttet til behandlingsmetodene synliggjøres.

Arbeidsform og metode

Utredningsgruppen har utført en systematisk og kritisk gjennomgang av vitenskapelig litteratur om klinisk nytte av de fire aktuelle behandlingsmetodene ved primær ovarialcancer. Litteraturen ble identifisert ved søk i Medline, Embase og Cochrane Controlled Clinical Database Register og supplerende håndsøk i tidsskrifter og referanselister, for tidsperioden 1975 til og med 2000.

Litteratursøket identifiserte 2227 publikasjoner hvorav 635 artikler ble innhentet og vurdert av gruppemedlemmene. Nitti studier oppfylte fastsatte kvalitets- og inklusjonskriterier. Siden alle inkluderte arbeider angående adjuvant kjemoterapi/radioterapi og postoperativ kjemoterapi er randomiserte kontrollerte studier, mens alle inkluderte arbeider om cytoreduktiv kirurgi og neoadjuvant kjemoterapi er pasientserier, er det store kvalitetsforskjeller på den vitenskapelige dokumentasjon i forhold til studiedesign mellom behandlingsmetodene.

Dokumentasjonsgrunnlaget er basert på 45 studier av høy og middels kvalitet;

- i) adjuvant kjemoterapi/radioterapi: 4 randomiserte kontrollerte studier (alle av middels kvalitet);
- ii) cytoreduktiv kirurgi: 12 pasientserier (én av høy kvalitet, 11 av middels kvalitet);
- iii) neoadjuvant kjemoterapi: én studie (av middels kvalitet); og
- iv) postoperativ kjemoterapi: 3 metaanalyser (alle av høy kvalitet), 25 randomiserte kontrollerte studier (11 av høy kvalitet, 14 av middels kvalitet).

Overlevelse, bivirkninger og livskvalitet er benyttet som mål på behandlingseffekt. Både observert overlevelse og progresjonsfri/sykdomsfri overlevelse inngår som endepunkt under overlevelse.

Resultater

Resultatene for behandlingseffekter kan oppsummeres slik:

- Foreliggende dokumentasjon gir ikke grunnlag til å konkludere at adjuvant kjemoterapi eller adjuvant radioterapi har effekt.
- Effekten av cytoreduktiv kirurgi er belyst i en rekke retrospektive studier hvorav noen populasjonsbaserte. Alle inkluderte pasientserier rapporterer forbedret overlevelse hos pasienter som har fått redusert tumor til minimumsnivå (i størrelsesorden 1-2 cm) og konkluderer med at mengde resttumor etter primær kirurgi er en uavhengig prognostisk faktor. En design-avhengig systematisk feil vil imidlertid kunne ligge til grunn for dette funnet. Litteraturen avklarer derfor ikke om den observerte effekten av cytoreduktiv kirurgi er en direkte følge av den kirurgiske intervensjonen eller et indirekte resultat av at ”vellykket” kirurgi selekterer pasienter med gunstig biologisk profil. Det er ikke mulig med tilgjengelig data å identifisere en ”magisk” grenseverdi for mengde resttumor (i størrelse, volum eller vekt) som må oppfylles for at cytoreduktiv kirurgi skal ha effekt. Imidlertid viser studiene at dersom cytoreduksjon skal ha effekt, må resttumor være liten. En mye brukt definisjon på ”optimal cytoreduktiv kirurgi” er at største gjenværende svulst er mindre enn 1-2 cm i diameter.
- Tilgjengelig data gir ikke grunnlag for konklusjon om effekt av neoadjuvant kjemoterapi ved avansert ovarialcancer.
- Det finnes ingen studier som dokumenterer klinisk nytte av postoperativ kjemoterapi ved bruk av ikke-platinumholdige regimer. Effekt av cisplatin og karboplatin rapporteres i flere studier av høy kvalitet. Samlet dokumentasjon viser overlevelsesegevinst ved bruk av cisplatin i kombinasjonsregimer. Studier som sammenligner cisplatin med karboplatin viser lik terapeutisk effekt men ulik

bivirkningsprofil. Ytterligere overlevelsesgevinst ved tillegg av paclitaxel i platinumholdige regimer er vist i to uavhengige fase 3 studier, en av høy kvalitet og en av middels kvalitet. En studie (ICON 3) publisert i 2002, som er for ny til å ha blitt inkludert som litteraturgrunnlag, har initiert en diskusjon om karboplatin alene er like effektiv som paclitaxel-karboplatin.

- Bivirkninger er oftest sekundære endepunkter i studiene som er vurdert og dermed ikke systematisk registrert. Ingen av studiene rapporterer validerte mål på livskvalitet.

Andre vurderingselementer

Kostnadseffektivitet

De helseøkonomiske analysene som er vurdert tyder på at kombinasjonen paclitaxel-cisplatin er kostnadseffektivt ved avansert ovarialcancer, men kunnskapen er svært begrenset. Tre kostnad-effekt og en kostnad-nytte analyse, er basert på effektdata fra samme randomiserte studie. Samlet sett er det en svakhet at det ikke finnes studier av kostnadseffektivitet ved bruk av kombinasjonen paclitaxel-karboplatin eller av karboplatin monoterapi.

Organisatoriske forhold

Pasienter som har gjennomgått optimal cytoreduktiv kirurgi har en bedre prognose enn de som ikke er optimalt opererte. Det er uklart om dette skyldes tumorbiologi eller kirurgien. Betydningen av spesialisering/sentralisering av ovarialcancerkirurgien er således ennå ikke klarlagt. Organisatoriske konsekvenser vil i stor grad påvirkes av om cytoreduktiv kirurgi har påvisbar effekt målt som forlenget overlevelse.

Etiske aspekter

Behandlingen av pasienter med ovarialcancer reiser en del etiske problemer i forhold til den enkelte pasient. Faren for overbehandling er tilstede. Ved "tidlig" ovarialcancer har adjuvant behandling ikke dokumentert effekt med unødvendige bivirkninger og redusert livskvalitet som konsekvens. Ved avansert ovarialcancer er det nødvendig å veie effekten av aggressiv behandling, dvs. omfattende kirurgi kombinert med kjemoterapi, mot bivirkninger og livskvalitet.

Ved vurdering av behandlingsalternativer er pasienten avhengig av god informasjon fra legen. Spesielt er det viktig at lege og pasient åpent diskuterer tidspunkt for en eventuell endring i behandlingens målsetning fra kurativ til livsforlengende eller palliativ siktemål.

Juridiske betraktninger

Pasientens rett til medvirkning og informasjon om behandling og mulige behandlingsalternativer er fastsatt i Pasientrettighetsloven. Behandling i utlandet er regulert gjennom "Forskrift om bidrag til behandling i utlandet og om Klagenemnd for bidrag til behandling i utlandet". Eventuelle utgifter til behandling i utlandet er regulert i Skatteloven med avgjørelsesmyndighet delegert til likningsmyndighetene og/eller Fylkeslegen.

Kommentar

Den systematiske litteraturoversikten viser et svakt vitenskapelig grunnlag for alle fire

behandlingsmetoder. Ved avansert stadium er både cytoreduktiv kirurgi samt umiddelbar postoperativ kjemoterapi etablert som behandlingsprinsipp uten at den grunnleggende nytte ved metodene er dokumentert (sammenligning mot ubehandlet gruppe). Tilsvarende mangler det dokumentasjon for effekt av adjuvant og neoadjuvant behandling ved henholdsvis tidlig og avansert ovarialcancer. Disse behandlingsmetodene er imidlertid ikke etablert i behandlingen av ovarialcancerpasienter.

Dokumentasjonen for cytoreduktiv kirurgi viser at dersom behandlingsprinsippet skal ha effekt må lite tumorvev være igjen etter operasjon. Dette krever i de fleste tilfeller en omfattende operasjon.

Forskningsetiske begrensninger tilsier at det neppe er realistisk å forvente at effekten av cytoreduktiv kirurgi vil bli dokumentert i en randomisert kontrollert studie. Til det synes behandlingsprinsippet å være faglig akseptert. Etablering av et særskilt register (kvalitetsregister) med data på kirurgisk radikalitet (mengde resttumor) og prospektiv oppfølging av pasientene (overlevelse) vil kunne gi verdifull informasjon til fagfeltet.

Vitenskapelig litteratur om spesialisering/sentralisering av ovarialcancerkirurgi er ikke vurderingstema for denne metodevurderingen. Organisatoriske konsekvenser av cytoreduktiv kirurgi er derfor bare diskutert på generelt grunnlag. Kartlegging av praksis ved norske sykehus har synliggjort at majoriteten av kvinner med ovarialcancer primæropereres på gynekologiske avdelinger med et fåtalls pasienter per år og av kirurg uten spesialkompetanse i gynekologisk kirurgi. Det bør være en oppgave for de regionale helseforetakene å se kritisk på organiseringen av ovarialcancerkirurgien i Norge.

Manglende stabilitet i kjemoterapiregimene skyldes trolig press på innføring av stadig nye cytostatika. Den raske utviklingen og skifte i kjemoterapiregimene medfører at dokumentasjonen for hvert behandlingsprinsipp oftest bare er basert på et fåtall studier av akseptabel kvalitet. Konklusjoner av effekt vanskeliggjøres også av at homogene studier ikke alltid har konsistente og/eller signifikante data. Fagfeltet vil være tjent med å påse at det nye kjemoterapiregimet representerer en reell forbedring før det etableres som rutinebehandling av pasientene.

Manglende balanse i dokumentasjonen mellom kirurgi og kjemoterapi kan også forklares ut i fra forskjeller i finansiering av forskning. Industriens finansiering av studier som vurderer effekt av ulike cytostatika og kombinasjoner av disse, har medført et stort litteraturtilfang av studier av høy kvalitet, hovedsakelig randomiserte kontrollerte studier, men uten placebo kontrollgruppe. Studier som belyser effekt av ovarialcancerkirurgi er på den annen side basert på observasjoner og registerdata. Publisert litteratur for cytoreduktiv kirurgi består således av studiedesign med betydelig lavere kvalitet. Litteraturtilfanget er også betydelig mindre enn for kjemoterapi.

I en situasjon med tilsynelatende likeverdige behandlingsmetoder bør pasientenes preferanser og medbestemmelse tillegges stor vekt. Pasientens medbestemmelse og preferanser kan neppe ensidig tillegges samme vekt ved behandlingsmetoder uten dokumentert effekt.

Behov for forskning

Det er behov for mer kunnskap for å kunne vurdere nytteeffekten av alle de fire behandlingsmetodene innen primær ovarialcancer som denne metodevurderingen omfatter. Flest mulig pasienter bør derfor inngå i studieprotokoller, også i vårt land. Studiene bør fortrinnsvis være godt planlagte prospektive randomiserte studier med adekvat styrke. I tillegg til overlevelse som endepunkt bør studiene også systematisk registrere bivirkninger og livskvalitet. Det er et stort etisk problem at effekten på livskvalitet mangler eller ikke er tilfredstillende dokumentert. Livskvalitetsstudier bør således være en høyprioritert oppgave fremover. For alle problemstillingene er flernasjonale multisenterstudier initiert.

2. Mandat

Bakgrunn for oppdrag

Tema for utredningen har sitt utspring i ”NOU 1997:20; Omsorg og kunnskap! - Norsk Kreftplan” der ovarialcancer-pasientenes generelle dårlige prognose omtales. Siden økt kvalitet i behandlingen av pasientgruppen krever kjennskap til behandlingseffekters dokumentasjon og bevisstyrke, var det Styringsgruppens oppfatning at ovarialcancer egnet seg godt for en systematisk litteraturoversikt der denne settes i sammenheng med norsk helsevesen.

Mandat

Styringsgruppen ga følgende mandat for arbeidet:

- Utføre en systematisk dokumentasjonsgjennomgang og analyse (”systematic review”) av følgende fire problemstillinger ved primær behandling av epitelial ovarialcancer:
 1. Effekten av adjuvant kjemoterapi og adjuvant radioterapi
 2. Effekten av cytoreduktiv kirurgi
 3. Effekten av neoadjuvant kjemoterapi ved avansert ovarialcancer
 4. Effekten av kjemoterapi gitt umiddelbart etter kirurgi ved avansert ovarialcancer

Metodevurderingen bør også belyse eventuelle negative konsekvenser av behandlingen.
- Kartlegge nåværende status og praksis for behandling av ovarialcancer ved norske sykehus, spesielt med hensyn til de fire overfor nevnte behandlingsmetodene.
- I tillegg til de kliniske aspekter vurdere eventuelle økonomiske, etiske, juridiske og organisatoriske forhold ved disse behandlingene, slik at forutsetningene for å benytte metodene innen norsk helsevesen belyses.

Tolkning av mandat

Utredningsgruppen vurderte det som viktig at litteraturoversikten innhentet dokumentasjon av behandlingseffekter basert på ”harde” endepunkter, dvs, overlevelse, og at inkludert litteratur omfattet studiedesign av best mulig kvalitet. Siden publisert litteratur er ulik med hensyn til studiedesign for de ulike behandlingsmetodene, ble studiedesign som inklusjonskriterium for hver behandlingsmetode fastsatt enkeltvis. Denne metodevurderingen består derfor av fire systematiske litteraturoversikter.

3. Innledning

Epitelial ovarialcancer er fellesbetegnelse for kreft som utgår fra overflateepitelet i eggstokkene. Det registreres årlig ca. 500 nye tilfeller i Norge. Kvinner ned i 20-års alderen kan rammes, men forekomsten er hyppigst i eldre aldersgrupper.

Eggstokkene ligger i bekkenhulen og er omgitt av kapsel. Kreftsvulsten gir sjelden symptomer før den har brutt gjennom kapselen og ut i bukhulen eller spredt seg til indre organer (Tabell 3.1). Det finnes ingen gode screeningmetoder for å avsløre tidlig kreftutvikling. Disse forholdene gjør at ca. 70% av kvinnene med nyopptaget ovarialcancer har avansert sykdom på diagnosetidspunktet og at ca. 60% av pasientene dør av sin kreftsykdom.

Kirurgi spiller en viktig rolle i behandlingen av epitelial ovarialcancer. Når sykdommen er begrenset til eggstokkene er kirurgi hovedbehandlingen og helt nødvendig for helbredelse. Deretter gis eventuelt adjuvant postoperativ kjemoterapi. Hensikten er å fjerne eventuelle gjenværende kreftceller og dermed forebygge tilbakefall.

Kirurgi har også en sentral plass i behandlingen av avansert ovarialcancer. Kirurgisk tradisjon er å fjerne så mye svulstvev som mulig, såkalt "cytoreduktiv" eller "tumor-debulking" kirurgi. Pasienter gjennomgår relativt omfattende kirurgiske inngrep, uten at all kreft dermed fjernes. Hensikten er å lindre pasientens plager og forlenge liv. Imidlertid kan komplikasjoner og plager oppstå som følge av kirurgien. Det er derfor viktig å evaluere effekten av denne form for kirurgi både med hensyn til overlevelse, bivirkninger og livskvalitet.

Ovarialcancer er ofte følsom for cytostatika (cellegifter) og ofte observeres full tilbakegang av kreftsvulstene (komplett respons). Bruk av cytostatika har derfor stått sentralt i behandlingen av pasienter med ovarialcancer. Responsvarigheten varierer og den kan være svært kortvarig. Kjemoterapi (medikamentell kreftbehandling), som ofte iverksettes få uker etter operasjon, kan medføre bivirkninger og i sjeldne tilfeller dødsfall. Det kan derfor være vanskelig å fastslå om behandlingen har gitt den enkelte pasient økt levetid og/eller bedret livskvalitet. I Norge har den registrerte femårs relative overlevelse ved ovarialcancer økt fra 33% i 1970 til omtrent 40% i 1996 (1). I denne perioden er det utviklet nye cytostatika. Men det er også utviklet bedre metoder innen kirurgi, anesthesiologi og diagnostikk. Alle disse faktorer kan ha bidratt til økt overlevelse. Det er derfor vanskelig å bruke historiske data ved evaluering av spesifikke behandlingseffekter.

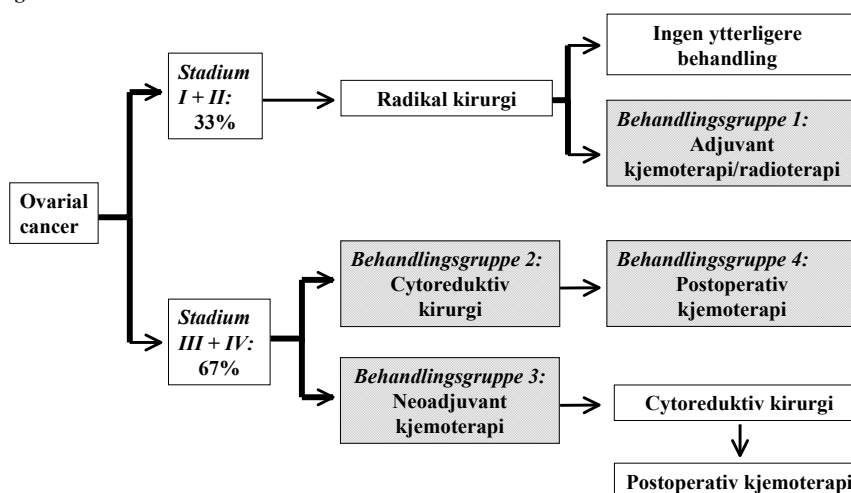
Problemstillingene i denne metodevurderingen dekker de vanligst forekommende behandlingsalternativer (Figur 3.1):

- **Adjuvant kjemoterapi og/eller adjuvant radioterapi** (omtalt som behandlingsmetode 1) vurderes gitt postoperativt når pasienter med begrenset svulstutbredelse er radikaloperert, det vil si når det ikke er mulig å påvise gjenværende svulstvev etter operasjonen.
- **Cytoreduktiv kirurgi** (omtalt som behandlingsmetode 2) vil si at man hos pasienter med avansert kreft tilstreber å redusere tumor ned til minimumsnivå. Betegnelsen "optimal cytoreduktiv kirurgi" har ingen internasjonal akseptert grenseverdi, men en mye brukt definisjon er at den største gjenværende svulst er mindre enn 1-2 cm i største diameter.
- **Neoadjuvant kjemoterapi** (omtalt som behandlingsmetode 3) vil si at man gir cytostatikabehandling for å redusere svulstmassene før operasjon (stadium III og IV). Hensikten er å muliggjøre kirurgi samt å bedre pasientens allmenntilstand.

- **Kjemoterapi gitt umiddelbart etter kirurgi** (omtalt som behandlingsmetode 4) gis ved avansert ovarialcancer. Behandling med cytostatika startes snarest mulig etter operasjonen. Hos noen pasienter er radikaloperasjon mulig selv ved avansert sykdomsutbredelse. Da alt svulstvevet er fjernet vil noen i slike tilfeller sette likhetstegn mellom *postoperativ* og *adjuvant* kjemoterapi. Pasienter med begrenset (stadium I og II) og avansert (stadium III og IV) sykdomsutbredelse representerer imidlertid forskjellige prognostiske grupper. I denne rapporten er definisjonen adjuvant kjemoterapi derfor som hovedregel begrenset til pasienter i stadium I og II.

Selv om metodevurderingen fokuserer på klinisk nytteverdi, har økonomiske, etiske, organisatoriske og juridiske forhold blitt belyst innen rammebetingelsene for norsk helsevesen.

Figur 3.1: ALTERNATIVER FOR PRIMÆR BEHANDLING AV OVARIALCANCER



Tabell 3.1

Stadieinndeling ovarialcancer*		
Stadium I • Tumor begrenset til ovariene		
Stadium IA • Tumor i et ovarium, intakt kapsel, negativ peritoneal cytologi	Stadium IB • Tumor i begge ovarier, intakt kapsel, negativ peritoneal cytologi	Stadium IC • Tumor i stadium IA eller IB med kapselgjennombrudd eller positiv peritoneal cytologi (ascites eller buksyllevann)
Stadium II • Utbredelse begrenset til bekkenet		
Stadium IIA • Tumor overvekst til uterus eller tube	Stadium IIB • Tumor overvekst til andre bekkenorganer	Stadium IIC • Tumor i stadium IIA eller IIB med tumor i overflaten av ett eller begge ovarier, ruptur av tumor kapsel eller positiv peritoneal cytologi (ascites eller buksyllevann)
Stadium III • Spredning utenfor bekkenet, men begrenset til bukhulen og/eller spredning til lymfeknuter retroperitonealt (bekken eller paraaortalt) eller i lyskene		
Stadium IIIA • Mikroskopiske metasatser utenfor bekkenet	Stadium IIIB • Makroskopiske metasatser < 2 cm utenfor bekkenet	Stadium IIIC • Metasatser > 2 cm utenfor bekkenet og/eller spredning til lymfeknuter retroperitonealt (bekken eller paraaortalt) eller i lyskene
Stadium IV • Fjernmetasatser (utenfor abdomen) • Intrahepatiske metasatser klassifiseres som stadium IV • Pleuravæske må inneholde maligne celler for å kunne kvalifisere for stadium IV		

*Direkte etter Veileder i gynecologisk onkologi 2002 (2) basert på klassifikasjon fra FIGO (International Federation of Gynaecology and Obstetrics) (3)

4. Arbeidsform og metode

Litteratursøk

Søkestrategi

Studier av klinisk nytte

Et systematisk litteratursøk etter primærstudier og metaanalyser som rapporterer effekt av de fire aktuelle behandlingsmetodene (se Kap. 3) ble utført for perioden januar 1970 t.o.m. desember 2000 i følgende databaser:

- Medline
- Embase
- Cochrane Controlled Clinical Database Register (CCTR)

Spesifisert søkestrategi i Medline er vist i Vedlegg 1. En tilsvarende søkeprofil ble foretatt i Embase samt i CCTR. Supplerende håndsøk ble utført ved gjennomgang av tidsskrifter og av referanselister i sentrale artikler.

Systematiske litteraturoversikter som beskriver behandlingseffekter for de samme problemstillingene ble søkt etter i følgende databaser:

- Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR)
- Health Technology Assessment Database (HTA)

Helseøkonomiske analyser

Et eget systematisk litteratursøk for perioden januar 1990 t.o.m. desember 2000 ble utført i:

- Medline
- The NHS Economic Evaluation Database (NHS EDD)
- Health Technology Assessment Database (HTA)

Spesifisert søkestrategi i Medline er vist i Vedlegg 1. Tilsvarende søkeprofil ble foretatt i de øvrige databaser. I tillegg ble det gjort håndsøk i de identifiserte publikasjoners referanseliste.

Inklusjonskriterier

Studier av klinisk nytte

I tillegg til relevant pasientgruppe, intervensjoner og endepunkter, omfattet inklusjonskriteriene tidsperiode og språk, samt krav til studiekvalitet. Studiedesign som begrensning for inklusjon ble satt forskjellig (Tabell 4.1).

Tabell 4.1

Behandlingsmetode	Studiedesign som godkjennes for inklusjons
1. Adjuvant kjemoterapi/radioterapi og 4: Postoperativ kjemoterapi	Kontrollerte studier
2: Cytoreduktiv kirurgi og 3: Neoadjuvant kjemoterapi	Kontrollerte studier og ikke-kontrollerte studier med element av sammenligning tilstede

Bare kliniske studier der måling av behandlingenes nytte rapporteres som overlevelse, inklusive sykdomsfri/progresjonsfri overlevelse, inkluderes som litteraturgrunnlag. Tumorrespons (klinisk respons) er et surrogat og upresist endepunkt og ekskluderes derfor. I tillegg registreres bivirkninger og livskvalitet.

Vedlegg 2 sammenfatter inklusjons- og eksklusjonskriteriene og definerer hvilke studietyper som sorterer til de ulike studiedesign.

Organisatoriske aspekter

Relevant litteratur som diskuterer observert behandlingseffekt i forhold til kirurgens kompetanse og sentralisering av ovarialcancer-kirurgien, identifiseres blant inkluderte studier av behandlingseffekter.

Helseøkonomiske analyser

To typer analyser for vurdering av behandlingsmetodenes kostnadseffektivitet inkluderes der disse for øvrig falt inn under de generelle inklusjonskriteriene (jfr. Vedlegg 2):

- kostnad-effekt analyser (cost-effectiveness analysis)
- kostnad-nytte analyser ved såkalte QALY-analyser (cost-utility analysis)

Beskrivelse av analysemetodene er gitt i Vedlegg 3.

Identifisering

Studier av klinisk nytte

Søk etter primærstudier og metaanalyser identifiserte totalt 2227 referanser, derav 48 metaanalyser. 2115 var Medline-referanser, 76 var tilleggsreferanser i CCTR-databasen, mens 6 var unike Embase-referanser. Håndsoket identifiserte ytterligere 30 referanser.

Søk etter systematiske litteraturoversikter i CDSR-databasen identifiserte én relevant oversikt:

- Chemotherapy for advanced ovarian cancer, 2000 (4)

Cochrane-oversikten er også publisert som vitenskapelig artikkel (Aabo et al. 1998, referanse 213 i Tabell 5.4) og refereres heretter som sistnevnte.

Følgende relevante metodevurderingsrapporter fra sentra tilknyttet INAHTA ble identifisert:

- Paclitaxel as a first line chemotherapy agent in the treatment of ovarian cancer. Best L. Wessex Institute for Health Research and Development 1996 (DEC Report No. 56) (5)
- Guidance on commissioning cancer services. Improving Outcomes in Gynaecological Cancers, The Research Evidence. NHS Executive 1999 (6)
- Management of gynaecological cancers. NHS Centre for Reviews and Dissemination. NHS Centre for Reviews and Dissemination (NHSCRD) 1999 (Effective Health Care 5(3)): 12 (7)
- A rapid and systematic review of the effectiveness and cost-effectiveness of the taxanes used in the treatment of advanced breast and ovarian cancer. Lister-Sharp D, McDonagh MS, Khan KS, Kleijnen J. The National Coordinating Centre for Health Technology Assessment (NCCHTA) 2000: 113 (8)

- Guidance on the use of taxanes for ovarian cancer. National Institute for Clinical Excellence, NICE 2000 (Technology Appraisal Guidance - No.3) (9)
- Cytostatikabehandling vid cancer. SBU-rapport Nr. 155/1. Statens beredning för medisinsk utvärdering, 2001 (10)
- Chemotherapy for Cancer, A Critical Review of the Literature. SBU-report Nr. 155/2. The Swedish Council on Technology Assessment in Health Care, 2001 (11)

Ingen av rapportene ble inkludert som litteraturgrunnlag, men alle ble benyttet som bakgrunnsinformasjon.

Helseøkonomiske analyser

Det systematiske litteratursøket identifiserte totalt 216 referanser.

To systematiske oversiktsrapporter ble identifisert og benyttet som bakgrunnsinformasjon:

- Paclitaxel as a first line chemotherapy agent in the treatment of ovarian cancer. Best L. Wessex Institute for Health Research and Development 1996 (DEC Report No. 56) (5)
- A rapid and systematic review of the effectiveness and cost-effectiveness of the taxanes used in the treatment of advanced breast and ovarian cancer. Lister-Sharp D, McDonagh MS, Khan KS, Kleijnen J. The National Coordinating Centre for Health Technology Assessment (NCCHTA) 2000: 113 (8)

Litteraturgranskning

Sortering

Studier av klinisk nytte

Vurdering av relevans, kvalitet og validitet ble utført etter følgende sorteringsprosess:

- Trinn 1: Abstrakter evt. titler (totalt 2227) ble fordelt mellom eksperter i utredningsgruppen slik at hver referanse ble vurdert av to eksperter uavhengig av hverandre. Fulltekstartikler ble bestilt for relevante abstrakt (enighet mellom eksperter) og for abstrakt det var uenighet om.
- Trinn 2: Fulltekstartikler (totalt 635) ble vurdert av tre uavhengige eksperter. Artikler det var enighet om (alle tre eksperter) ble inkludert for omfattende granskning. Artikler det var uenighet om ble diskutert i plenum hvor utredningsgruppen avgjorde inklusjon eller eksklusjon.
- Trinn 3: Totalt 257 studier undergikk faktagregistrering og kritisk vurdering mht. relevans, kvalitet og validitet. Vurdering av intern validitet baserte seg på besvarelse av "sjekklistene" utviklet for ulike studiedesign (Vedlegg 5, del A). I tillegg undergikk alle studier en statistisk vurdering (se under). Litteraturgranskningen viste at 167 artikler var irrelevante og/eller hadde uakseptabel lav kvalitet og ble derfor ekskludert (12-178), mens 90 artikler oppfylte de fastsatte inklusjons- og kvalitetskriteriene (179-268).

Tabell 4.2 oppsummerer det systematiske litteratursøket.

Tabell 4.2*

Database	Antall referanser identifisert (trinn 1)	Vurderte artikler i fulltekst (trinn 2)	Grunnlag for litteraturgranskning (trinn 3)	Inkluderte studier
Medline	2092 (46)	579 (19)	220 (14)	83 (7)
Embase	6	3	1	0
Cochrane	76	0	0	0
Håndøk**	53 (2)	53 (2)	36 (2)	7 (1)
Totalt	2227 (48)	635 (21)	257 (16)	90 (8)

*Antall metaanalyser i parentes

**Referanser indeksert i Medline, men ikke identifisert ved systematisk søkestrategi (Vedlegg 1)

Tabell 4.3 viser fordeling av de inkluderte studiene mellom de ulike behandlingsmetodene.

Tabell 4.3

Behandlingsmetode	Antall primærstudier	Antall metaanalyse	Totalt antall studier	Referanse
1: Adjuvant kjemoterapi/radioterapi	9	0	9	179- 187
2: Cytoreduktiv kirurgi	20	1	21	188-208
3. Neoadjuvant kjemoterapi	2	0	2	209-210
4: Postoperativ kjemoterapi	51	7	58	211-268
Totalt	82	8	90	

Organisatoriske aspekter

Fire studier som omhandler organisatoriske aspekter ved primær behandling av ovarialcancer, og som for øvrig falt inn under de generelle inklusjonskriteriene, ble identifisert i litteratursøket (189,193,196,197).

Helseøkonomiske analyser

De identifiserte referansene undergikk følgende prosess:

- Tjuen studier ble bestilt opp for vurdering i fulltekst; 10 ble bedømt irrelevante.
- Elleve studier undergikk kritisk granskning basert på spesifikk "sjekkliste" utviklet for økonomiske analyser (Vedlegg 5, del A).
- To studier ble ekskludert (269-270), mens 9 studier oppfylte de fastsatte inklusjons- og kvalitetskriteriene (271-279).

Bedømmelse av kvalitet og validitet

Studier av klinisk nytte

Det er store kvalitetsforskjeller på litteraturgrunnlaget for behandlingsmetode 1 og 4 og behandlingsmetode 2 og 3. Mens alle primærstudier innen behandlingsmetode 1 og 4 er kontrollerte (jfr. Tabell 4.1), er kontrollerte studier fraværende for behandlingsmetode 2 og 3. For å synliggjøre kvalitetsforskjellen mellom studier tilhørende de ulike behandlingsmetoder, ble den enkelte studie klassifisert mht studietype (M, K eller R) etter tilhørende rang i "studiehierarkiet" (Vedlegg 4).

De inkluderte studiene ble, etter vurdering etter "sjekkliste" for den aktuelle studiedesign, rangert i kvalitetsgrupper (++, + og -) (Vedlegg 6, trinn 2).

Påfølgende syntese av studietype (M, K, R) og kvalitetsgruppe (++, +, -) gjenspeiler kvalitetsklasse.

Dokumentasjonens beviskraft for den enkelte studie ble rangert ved fastsettelse av **evidensnivå** (level of evidence; Vedlegg 6, trinn 3) (280). Graderingen (evidensnivå 1-4) gjenspeiler hvor godt studien er beskyttet mot feilkilder, både systematiske feil (bias) og confounding faktorer. Mens dokumentasjon gradert til evidensnivå 1 har sterk beviskraft, har dokumentasjon gradert til evidensnivå 4 svak beviskraft.

Kvalitetsklasse og evidensnivå er ulike uttrykk for kvalitet og validitet. Mens kvalitetsklasse graderer studiens beviskraft i forhold til studier med *tilsvarende* design, uttrykker evidensnivå studiens relative beviskraft ved å rangere studien i forhold til studier med tilsvarende og *annen* design.

Helseøkonomiske studier

De inkluderte helseøkonomiske studiene ble rangert i kvalitetsklasser (++ , + og -) etter samme prinsipper som for studier av klinisk nytte.

Oppsummering og syntese

Studier av klinisk nytte

De inkluderte studiene ble klassifisert mht. behandlingsmetode, studietype, studie-kvalitet og evidensnivå, som vist i Tabell 4.5.

Tabell 4.5

Behandlingsmetode	Antall	Studiedesign	Antall	Kvalitet	Evidensnivå	Referanse
1: Adjuvant kjemo-/radioterapi	9	RCT	4	+	1+	179-182
		RCT	5	-	1-	183-187
2: Cytoreduktiv kirurgi	21	Metaanalyse	1	+	3	188
		Pasientserie	1	++	3	189
		Pasientserie	10	+	3	190-199
		Pasientserie	8	-	3	200-208
		Pasientserie	1	+	3	209
3. Neoadjuvant kjemoterapi	2	Pasientserie	1	+	3	209
		Pasientserie	1	-	3	210
4: Postoperativ kjemoterapi	58	Metaanalyse	3	++	1++	211-213
		Metaanalyse	4	-	1-	214-217
		RCT	11	++	1++	218-228
		RCT	15	+	1+	229-242
		RCT	26	-	1-	243-268
Totalt	90					

*Retrospektiv metaanalyse

Ved oppsummering av dokumentasjonen ekskluderes studier rangert til lav kvalitet (-). Videre litteraturgranskning av studier rangert til høy kvalitet (++) og middels kvalitet (+) omfatter registrering av effektstørrelse og vurdering av estimatets presisjon (Vedlegg 5, del B), samt vurdering av studiens eksterne validitet (Vedlegg 5, del C). Studier av høy og middels kvalitet er oppsummert i evidenstabeller (Vedlegg 7), studier av lav kvalitet (-) i "enklere" tabeller (Vedlegg 8).

Samlet dokumentasjonsgrunnlag for metodevurderingen er således basert på 45 studier fordelt som følger:

- adjuvant kjemoterapi/radioterapi: 4 studier
- cytoreduktiv kirurgi: 12 studier
- neoadjuvant kjemoterapi: 1 studie
- umiddelbar kjemoterapi etter kirurgi: 28 studier

Rangering av den samlede dokumentasjonens beviskraft (kvalitativ samleanalyse) ble foretatt ved fastsettelse av evidensstyrke (strength of evidence; Vedlegg 6, trinn 4) (280). Evidensstyrken i en av fire nivåer (A-D) gjenspeiler graden av sikkerhet for at det samlede effektestimatet er korrekt og fremkommer ved syntese av studietype og tilhørende evidensnivå. Mens evidensstyrke A har sterk beviskraft, har dokumentasjonen gradert til evidensstyrke D svak eller ingen beviskraft.

Helseøkonomiske studier

Studier rangert til høy (++) og middels (+) kvalitet danner dokumentasjonsgrunnlaget for vurdering av behandlingsmetodenes kostnadseffektivitet. Tabell 4.4 viser fordeling av de inkluderte studiene mht. kvalitetsklasse og økonomisk analysemodell.

Tabell 4.4

Kvalitet	Antall	Analysemodell	Referanse
+	4	Kostnad-effekt analyse	271-273
		Kostnad-nytte(QALY-)analyse	274
-	5	ND ¹	275-279
Totalt	9		

¹Ikke tilfredstillende modell

Samlet dokumentasjonsgrunnlag for vurdering av behandlingsmetodenes kostnadseffektivitet er således basert på 4 studier; 3 kostnad-effekt og én kostnad-nytte analyse.

Metodiske og statistiske betraktninger

Feilkilder

Generelt er studiens *kvalitet* en funksjon av studiens design, mens studiens *validitet* reflekterer hvor godt studien er beskyttet mot feilkilder. Feilkilder kan påvirke utfallet av sammenligningen og medføre feil eller ukorrekt tolkning av forskningsresultatene. Nedenfor følger derfor en kort redegjørelse for feilkilder som det har vært rettet oppmerksomhet mot under litteraturvurderingen for de fire aktuelle behandlingsmetodene innen primær ovarialcancer.

Feilkilder kan deles i systematiske feil (bias) eller feil som skyldes confounding faktorer:

- Skjevheter i seleksjon av pasienter

Skjevhet i seleksjonen av pasienter (seleksjonsbias) forårsaker at gruppene som sammenlignes er forskjellige på viktige prognostiske faktorer. Mangler ved kontrollgruppen er den vanligste årsaken til seleksjonsbias. Randomiserte kliniske studier er i liten grad beheftet med denne feilkilden, fordi pasientene er fordelt tilfeldig til gruppene som sammenlignes. Informasjon om randomiseringsprosedyren er imidlertid ofte sparsomt beskrevet i studiene, og det er derfor ikke alltid klart om randomiseringen har foregått på korrekt måte.

Pasientserier er ofte utsatt for seleksjonbias; de populasjonsbaserte i mindre grad enn studier som analyserer et selektert pasientmateriale fra spesifikke institusjoner. I kliniske studier uten fullgod randomisering eller pasientserier kan systematiske forskjeller i gruppene motvirkes ved å justere for mulig confounding faktorer i den statistiske analysen. I gjennomgangen av de inkluderte arbeider er det derfor lagt vekt på om studiene har undergått en adekvat statistisk analyse.

- Skjevheter i utførelse

Skjevhet i utførelsen av studien (performance bias) oppstår når annen behandling utover intervensjonen tilbys og denne er forskjellig hos pasientene som sammenlignes. Denne type informasjon er ofte ikke gitt i de vurderte arbeider, men blinding av helsepersonell med medisinsk ansvar for pasientene vil kunne redusere faren for forskjellsbehandling.

- Skjevheter i vurdering av utfall

Skjevhet i vurderingen av utfall oppstår når registrering av utfall er mer omfattende i den ene gruppen, oftest studiegruppen (registreringsbias), eller når det foreligger varierende grad av informasjon om hvordan utfallet er detektert og riktigheten av denne (informasjons- og deteksjonsbias). Blinding av de som vurderer resultatet og eventuelt analyserer dataene i forhold til hvilken behandling pasientene har fått, vil kunne redusere ytterligere skjevheter i utfallsvurderingen.

Studiedesign uten eller med “svak” kontrollgruppe, eksempelvis pasientserier, er ofte beheftet med denne feilkilden, fordi sammenligningsgruppen ikke har gjennomgått tilsvarende systematisk registrering av utfall. Varierende registreringspraksis og informasjon som medfører systematiske forskjeller i utfallsvurderingen, kan ikke rettes opp i den statistiske analysen og representerer alvorlige feilkilder som svekker studiens validitet betraktelig.

- Skjevheter i oppfølging

Skjevhet i oppfølgingen av pasienter (exclusion bias) oppstår når gruppene som sammenlignes har forskjeller i frafall. Informasjon om årsak for frafall er sentral, fordi pasienter med frafall ofte er sykere enn pasienter som forblir i studien. En “intention to treat-analysis” i randomiserte forsøk der pasientene analyseres i forhold til den gruppen de opprinnelig ble fordelt til, øker sannhetsverdien av resultatet.

- Skjevheter i publisering

Skjevhet i publisering av resultater (publiseringsbias) oppstår der positive funn oftere blir rapportert enn manglende funn eller funn i motsatt retning av forventet. Er studien stor kan man med en viss sikkerhet anta at den observerte forskjellen representerer en sann forskjell. I små studier og subanalyser er det imidlertid en større mulighet for at observert forskjell skyldes den tilfeldige variasjon som er i studiematerialet. Funn fra små studier og subanalyser er således av liten verdi dersom de ikke bekreftes i senere studier.

- Confounding faktorer

Confounding faktorer er forstyrrende pasientrelaterte variable som har relasjon både til intervensjon/eksposisjon og til effektmålene. En confounding faktor kan eksempelvis representere en oversett prognostisk faktor. Mens bidraget fra confounding faktorer er minimalt i kontrollerte studier med fullgod randomisering der pasientene er teoretisk

sikret lik fordeling av både prognostiske og confounding faktorer mellom intervensjon og kontroll, er pasientserier ofte beheftet med slike feil. Studier kan kontrollere for mulig confounding faktorer i den statistiske analysen ved justering. I gjennomgangen av de inkluderte arbeider er det derfor lagt vekt på om studiene er adekvat analysert.

Prognostiske faktorer

Prognostiske faktorer er pasientrelaterte faktorer som kan predikere utfallet, enten ved å forårsake eller vise en sterk sammenheng.

Følgende prognostiske faktorer er sentrale for pasienter med ovarialcancer:

- alder
- allmenntilstand
- stadium av sykdom
- mengde resttumor etter kirurgi
- differensieringsgrad
- DNA ploidi
- histologisk type

De inkluderte studier som sorterer til adjuvant kjemoterapi og umiddelbar kjemoterapi etter kirurgi, er alle randomiserte kontrollerte studier som skal bidra til lik fordeling av prognostiske faktorer mellom pasientene i studie- og kontrollgruppen.

Ved vurdering av pasientseriene som sorterer til cytoreduktiv kirurgi og neoadjuvant kjemoterapi er det lagt vekt på om studiene har utført korreksjon av behandlingseffektene med hensyn til likhet i prognostiske faktorer andre enn kirurgisk tumorreduksjon og kjemoterapi.

Endepunkt

Endepunkter som er inkludert i litteraturoversikten omfatter overlevelse, bivirkninger og livskvalitet.

• Overlevelse

Med overlevelse menes tidsrommet fra diagnose til død. *Observert overlevelse* (overall survival) registrerer alle dødsfall uansett årsak, mens i begrepet *relativ overlevelse* inngår bare de dødsfall som kan relateres til kreftsykdommen. Overlevelse rapporteres hovedsakelig i prosent (eksempelvis 5-års overlevelse) eller som median overlevelse (tid til 50% av populasjonen er død av sykdommen).

Overlevelse som endepunkt er ikke uten svakheter. Utfallet kan være påvirket av at pasientene har fått behandling utenom studien og hvilken behandling de har fått ved et eventuelt tilbakefall (residiv). I mange studier vil pasienter med tilbakefall bli krysset over til samme behandling som sammenligningsgruppen. En slik ”cross-over effect” vil kunne maskere en reell forskjell i effekt. I sammenlignende studier vil dessuten overlevelse kunne være påvirket av at gruppene er ulike med hensyn til viktige prognostiske faktorer.

Residivfri overlevelse kompletterer på mange måter observert og kreftspesifikk overlevelse. Med residivfri overlevelse menes tidsrommet fra diagnose til kreftsykdommen oppdages på nytt. I løpet av denne tidsperioden er det oftest god

kontroll på behandlingen som pasientene gjennomgår og ”overkrysningseffekten” har ennå ikke gjort seg gjeldende. For sykdom som er oppdaget i tidlig stadium og der tumor er radikalt operert, omtales residivfri overlevelse ofte som *sykdomsfri overlevelse* (diseasefree survival; DFS). Tilsvarende for sykdom i avansert stadium der tumor ikke er radikalt operert, betegnes residivfri overlevelse oftest *progresjonsfri overlevelse* (progressionfree survival; PFS). Sykdomsfri- og progresjonsfri overlevelse rapporteres hovedsakelig i uker eller måneder beregnet som median eller gjennomsnittlig verdier. Residivfri overlevelse er imidlertid et mindre presist endepunkt enn observert overlevelse bl.a. fordi måten oppfølgingen skjer på og kriteriene for påvisning av residiv er avgjørende for resultatet. Slik informasjon er sjelden angitt eller diskutert i studiene.

- Bivirkninger

Bivirkninger ved behandling av primær ovarialcancer omfatter toksisitet i forhold til kjemoterapiregimer og komplikasjoner etter avansert kirurgi både på kort og lang sikt. Slike bivirkninger kan være registrert av behandlende lege eller av pasienten selv.

- Livskvalitet

Livskvalitet belyser andre pasientrelaterte effekter av behandling utover overlevelse. Det finnes validerte spørreskjema utarbeidet for å belyse livskvalitet generelt, for kreftpasienter og for pasienter med ovarialcancer spesielt (se Kap 9). Gjennomgangen av publiserte kliniske studier innen primær behandling av ovarialcancer har imidlertid ikke avdekket noen studier med validerte mål på livskvalitet.

Statistiske betraktninger

Statistiske betraktninger har inngått som element under litteraturgranskningen både ved sortering og bedømmelse av kvalitet og validitet av inkluderte studier. Den statistiske vurderingen har omfattet styrkebetraktninger og i hvilken grad studien er relevant analysert:

- Styrkebetraktninger

Litteraturgranskningen basert på kvalitetskriterier oppsummert i sjekklister gav i all hovedsak nok informasjon om studienes beviskraft til henholdsvis eksklusjon eller plassering i en av de tre kvalitetsgruppene (høy, middels eller lav). Før endelig rangering av kvalitet er det i metodevurderingen også utført statistiske styrkebetraktninger av den enkelte studie. Styrkebetraktningen er utført forskjellig avhengig av om studien er kontrollert eller ikke-kontrollert.

Av de randomiserte *kontrollerte* studiene er det bare et fåtall som har gitt styrkebetraktninger som begrunnelse for valg av studiestørrelse (i studiens planleggingsfase), mens flere studier har anslått studiens styrke i forhold til klinisk effekt (etter gjennomført studie). Der statistiske styrkeberegning ikke er utført i publikasjonen kan denne regnes ut i ettertid. I denne metodevurderingen ble en 15% forskjell i observert overlevelse og sykdomsfri- eller progresjonsfri overlevelse ansett som klinisk relevant. På denne bakgrunn ble det anslått hvor stor styrke eller utsagnskraft (power) studien har til å avsløre en 15% forskjell mellom gruppene. Grunnen til at 15% ble valgt som effektforskjell, var at de fleste studier som hadde beregnet styrke, benyttet denne størrelsen. En lavere effektforskjell, eksempelvis 10%, ville medført et behov for inklusjon av enda flere forsøkspersoner.

Som hovedregel inkluderes randomiserte studier med statistisk styrke på ca. 80% eller høyere som litteraturgrunnlag. I spesielle tilfeller er også studier med lavere styrke bedømt til akseptabel kvalitet og inkludert. Begrunnelse for inklusjon av studier med styrke mindre enn 80% er beskrevet i tekst eller tabeller.

I de *ikke-kontrollerte* studiene som sorterer til behandlingsgruppene cytoreduktiv kirurgi og neoadjuvant kjemoterapi er det ikke publisert styrkeberegninger. Også her er det mulig å regne ut hvor mange pasienter man må ha i minste gruppe for med rimelighet (minst 80% utsagnskraft) å kunne avsløre eksempelvis 15% eller mer forskjell i overlevelse mellom to grupper. Denne tilnærmingen vanskeliggjøres ved at fordelingen av pasientene i disse studiene først er klar når behandlingen er utført. Metodetvurderingen har derfor ikke beregnet styrke for de enkelte ikke-kontrollerte studiene. Styrkebetraktninger er bare gjort på generelt grunnlag.

I pasientseriene er det mulig at den observerte forskjellen i overlevelse skyldes tilfeldig variasjon i studiemateriale. Er studien stor kan man med større sikkerhet anta at den observerte forskjellen er en sann forskjell enn hvis studien er liten. Ved små subanalyser kan tilfeldig variasjon spille inn, og eventuelle funn i slike har ingen verdi hvis de ikke bekreftes i senere studier.

En del av studiene tolker manglende signifikans direkte som om ingen sammenheng er tilstede. En manglende signifikans kan imidlertid skyldes flere forhold: Det kan være at det faktisk ikke er noen sammenheng, men det kan også skyldes at studien er for liten eller at lite effektive statistiske metoder er anvendt. Bare i de tilfellene hvor studiene er store, kan man med en viss berettigelse antyde at manglende signifikans er uttrykk for manglende sammenheng.

- Statistisk vurdering

Litteraturgranskningen har vurdert om den statistiske analysen er adekvat utført gitt hovedformålet, studiens design og antall pasienter. Det er tatt høyde for at analysemuligheter og krav har endret seg i perioden som vurderes. I de fleste arbeider som ble inkludert for kritisk vurdering av klinisk effekt var relevansen brukbar for hovedanalysen.

Følgende statistiske analyser inngår i de artikler som er vurdert:

- Multivariat-analyse, hovedsakelig Cox- regresjonsanalyse
- Fisher-eksakt test
- Chi-kvadrat test
- Kaplan–Meier overlevelseskurver
- Logrank-test

5. Vurderinger av effekt – Oppsummering og resultater

Dette kapitlet gir en innføring i prinsippene og historisk utvikling av de fire definerte behandlingsmetodene rapporten omhandler. Deretter besvares effekt av de ulike metodene ved oppsummering av litteraturgrunnlaget, vurdering av dokumentasjonen og fastsettelse av dokumentasjonens samlede beviskraft. I tillegg gis det en kort omtale av sentrale studier som er publisert etter at det systematiske litteratursøket var avsluttet og av sentrale pågående studier.

Adjuvant kjemoterapi og/eller adjuvant radioterapi

Bakgrunn

Med adjuvant kjemoterapi og adjuvant radioterapi innen kreftbehandling menes behandling som gis i umiddelbar tilslutning til primærbehandling som har ført til makroskopisk tumorfrihet. Hensikten er å forlenge sykdomsfritt forløp og overlevelse.

Intensjonen med adjuvant behandling er å behandle eventuelle ”mikrometastaser” dvs. kreftsykdom som enda ikke har blitt manifest etter at primærtumor er fjernet. Tradisjonelt har en valgt en behandlingsform som trolig er effektiv ved kreftsykdom hos pasienter med aktiv sykdom. Adjuvant behandling ved ovarialcancer har derfor fulgt utviklingen av de ulike behandlingsformer innen ovarialcancer.

I Norge kan vi snakke om ”systematisk” anvendt adjuvant ovarialcancerbehandling fra midten av 1950-tallet. Da ble nemlig instillasjon i bukhulen av radioaktivt gull og/eller ekstern strålebehandling med høyvoltsutstyr tatt i bruk. Først i 1968 (184) ble det i Norge som et av de første land, startet en randomisert studie av effekten av adjuvant strålebehandling gitt ved Det Norske Radiumhospital. Fra 1975 ble det gitt behandling med kjemoterapi i form av ett enkelt alkylende stoff, tiotepa, uten at det kunne påvises økt overlevelse. På dette tidspunkt var behandlingsprinsippet om ”adjuvant” ovarialcancerbehandling imidlertid så godt etablert, at behandlingen fortsatte selv om effekten av behandlingen ikke var tilstrekkelig dokumentert.

I dag er adjuvant behandling først og fremst knyttet til pasienter i høyrisikogrupper. Det dreier seg om alle epiteliale svulster med histologisk grad 3 samt klarcellete eller DNA aneuploide svulster. I Norge gjelder dette rundt 50 til 70 pasienter i året.

Ved adjuvant behandling kan effekten av behandlingen først måles etter lang tids observasjon. Den adjuvante behandling vi tilbyr pasienten kan medføre skader/bivirkninger hos pasienten samt omkostninger for samfunnet. Av den grunn er det spesielt viktig at dokumentasjonsgrunnlaget er tilstrekkelig godt fundert når det gjelder adjuvant behandling.

Litteraturgrunnlaget

Ni studier hadde tilstrekkelig kvalitet for inklusjon; alle var prospektive randomiserte kontrollerte studier med høy relativ studiekvalitet (se Vedlegg 4). Fire av de randomiserte studiene ble rangert til middels kvalitet med moderat utsagnskraft (179-

182), mens fem ble rangert til lav kvalitet og tilhørende svak beviskraft (183-187). Tabell 5.1 oppsummerer resultat av litteraturgjennomgangen for besvarelse av effekten av adjuvant kjemoterapi og adjuvant radioterapi.

Tabell 5.1

Behandlingsmetode 1: Adjuvant kjemoterapi og/eller adjuvant radioterapi			
Inkluderte studier	Bedømmelse av kvalitet og validitet		
Antall	Studiedesign ¹	Kvalitet	Referanse
9	RCT	Middels (+)	Bolis et al. 1995 (179) Klaassen et al. 1988 (180) Vergote et al. 1992 (181) Walton et al. 1992 (182)
		Lav (-)	Dent et al. 2000 (183) Kolstad et al. 1977 (184) Sevelda et al. 1987 (185) Smith et al. 1975 (186) Trobe et al. 2000 (187)

¹Alle inkludert studier er sortert til studietype K (se Vedlegg 4)

Vurdering av dokumentasjonen

Fire studier av middels kvalitet utgjør dokumentasjonsgrunnlaget for adjuvant kjemoterapi og adjuvant radioterapi (179-182). I litteraturgjennomgangen er det skilt mellom adjuvant behandling som generelt prinsipp og adjuvant kjemoterapi versus adjuvant radioterapi.

Effekt av adjuvant behandling

Bare studien til Bolis et al. 1995 (179) bidrar til å vurdere den grunnleggende nytte av adjuvant behandling ved sammenligning mot “ubehandlet” gruppe (pasienter som bare får radikal kirurgisk behandling): Bolis et al. 1995 omfatter to studier. I den ene randomiseres 41 pasienter til behandling med cisplatin og 44 pasienter til en kontrollgruppe uten behandling unntatt radikal kirurgisk behandling (“studie 1”). Det ble ikke påvist noen forskjell i observert overlevelse eller sykdomsfri overlevelse mellom gruppene. Imidlertid inngår få pasienter slik at denne studien bare har rundt 40% styrke for å kunne avdekke 15% endring av overlevelse.

Ytterligere to studier av lav kvalitet berører problemstillingen: Trope et al. 2000 (187) refererte til en kontrollgruppe på 81 pasienter, mens Sevelda et al. 1987 (185) bare hadde 14 pasienter i den “ubehandlede” gruppen. Ingen av studiene påviste noen forskjell i overlevelse mellom gruppene som ble sammenlignet. I begge studier var pasientantallet for lavt til å ha beviskraft.

Effekt av adjuvant kjemoterapi sammenlignet med adjuvant strålebehandling

Vergote et al. 1992 (181) er en norsk populasjonsbasert studie som sammenligner adjuvant kjemoterapi med strålebehandling (intraperitoneal ³²P hos langt de fleste). Studien har en styrke på mer enn 80% til å avdekke endring av overlevelse på 15% eller mer, og påviser ingen forskjell knyttet til 5-års observert overlevelse eller sykdomsfri overlevelse mellom kjemoterapi (cisplatin) og intern strålebehandling).

Bolis et al. 1995 (179) sammenligner i den andre studien pasienter randomisert til kjemoterapi (cisplatin) og intern strålebehandling (^{32}P) ("studie 2"). Studien påviste ingen forskjell hva angår observert overlevelse, men cisplatin ga statistisk lengre sykdomsfri overlevelse sammenlignet med ^{32}P ($p=0.009$). Statistisk styrke var imidlertid bare på rundt 70% for å kunne avdekke forskjell på 15% eller mer.

I Klaassen et al. 1988 (180) fikk alle pasientene strålebehandling i en eller annen form, og en gruppe fikk i tillegg melfalan. Det ble ikke funnet forskjell i observert overlevelse mellom gruppene slik at tillegget av melfalan ikke medførte økt overlevelse. Studien hadde 80% styrke for å avdekke 15% forskjell i overlevelse mellom ren ekstern strålebehandling og slik behandling supplert med melfalan. Dent et al. 2000 (181), en studie av lav kvalitet, har fulgt dette materialet videre, men kan heller ikke påvise noen forskjell i 10-års overlevelse mellom gruppene.

Walton et al. 1992 (182) påviste heller eller ingen forskjell i observert overlevelse mellom de som fikk melfalan og de som fikk ^{32}P . Studien har imidlertid lav styrke, ca. 50%, for å avdekke 15% endring av overlevelse.

Effekt av ulike typer kjemoterapi

Blant de fire arbeidene som danner dokumentasjonsgrunnlaget for adjuvant behandling er det benyttet enkeltstoff som cisplatin eller melfalan. Ingen av disse studiene sammenligner effekten av de ulike cellegifter.

Effekt av ulike typer strålebehandling

De inkluderte arbeidene har anvendt instillasjon av ^{32}P intraperitonealt og ekstern bestråling, men ingen har spesifikt sammenlignet disse to behandlingsformene. Dokumentasjonsgrunnlaget for valg av type strålebehandling mangler således.

Bivirkninger

Ingen av de refererte studiene er designet med tanke på å analysere bivirkninger. Dette gjør analyse av toksisitet og skadeeffekter vanskelig (se evidenstabeller for detaljer): Tarmobstruksjon opptrådte oftere hos de som fikk ^{32}P sammenlignet med cisplatin (179-181). Utvikling av leukemi er beskrevet hos pasienter som fikk melfalan (180,182), og cisplatin toksisitet i form av betydelig kvalme og brekninger forekom hos 10%. 1% utviklet alvorlig neurologisk toksisitet og tilsvarende andel fikk nyreskade (179).

Nyere studier/pågående forskning

En nylig avsluttet studie betegnet ACTION +ICON 1 er presentert som abstrakt og som foredrag ved ECCO 11 (the European Conference of Clinical Oncology) i Lisboa oktober 2001 (281). Dette er to store prospektive randomiserte studier utført i Europa med til sammen 925 pasienter fra 123 ulike sentra. Siden det ennå ikke foreligger noen komplett artikkel, lar dette arbeidet seg ikke evaluere på samme måte som de andre studiene. Forfatterne har selv valgt å omtale konklusjonen som preliminær: "Adjuvant chemotherapy improves both recurrence-free survival and overall survival. The clinical interpretation of these results will be discussed."

Oppsummering og syntese

De fire randomiserte studiene som utgjør dokumentasjonsgrunnlaget har moderat

utsagnskraft, både enkeltvis (evidensnivå 1+) og samlet dokumentasjon (evidensstyrke B). Validiteten av resultatene svekkes ved at studiene ikke omfatter tilstrekkelig antall kontroller (ubehandlede pasienter). Ingen av studiene påviser noen forskjell knyttet til observert overlevelse mellom gruppene som sammenlignes. Én studie viser økt sykdomsfri overlevelse i kjemoterapi-gruppen versus strålebehandling. Det er ikke grunnlag for å konkludere at adjuvant behandling har effekt, eller at adjuvant kjemoterapi er bedre enn adjuvant strålebehandling.

Cytoreduktiv kirurgi

Bakgrunn

Med cytoreduktiv kirurgi i sammenheng med behandling av ovarialcancer, menes maksimal kirurgisk reduksjon av svulstmengden uten absolutt krav til at makroskopisk radikalitet oppnås. Cytoreduktiv kirurgi bryter med prinsippet om at kirurgisk behandling av kreft bør være radikal for å ha kurativt potensiale. Ovarialcancer er den kreftsykdommen der bruken av cytoreduktiv kirurgi har størst omfang og plass i behandlingen.

Fordi minst 2/3 av pasientene med ovarialcancer har spredning utenfor bekkenet (stadium III eller IV) når diagnosen stilles, er cytoreduktiv kirurgi aktuelt for en stor andel av pasientene, anslagsvis 50-60%. Dette utgjør 250-300 pasienter i Norge pr. år.

Det vitenskapelige grunnlaget for cytoreduktiv kirurgi ved ovarialcancer mener de fleste ble lagt av Griffiths som ved hjelp av multivariat-analyse av prognostiske faktorer hos 102 pasienter, viste at reduksjon til mindre enn 1.5 cm størrelse på resttumor (uavhengig av antallet knuter) ga bedre overlevelse enn der størrelsen av resttumor var over denne grensen (204). Et stort materiale fra Det Norske Radiumhospital ble publisert i 1972 der også betydningen av kirurgisk svulstreduksjon ble poengtert. Her ble imidlertid sammenligningen gjort mellom komplett og ikke komplett fjerning av tumor, og det ble ikke foretatt korrigering for prognostiske og andre mulig confounding faktorer (23).

Definisjonen av optimal cytoreduksjon har endret seg flere ganger over tid i forhold til mengde resttumor etter primær kirurgi. En vanlig brukt definisjon er at største gjenværende svulst skal være mindre enn 1-2 cm i diameter.

Rådende teori om årsaken til effekt på overlevelse av cytoreduktiv kirurgi, er at den etterfølgende kjemoterapien blir mer effektiv ved at man fjerner store, dårlig vaskulariserte svulstmasser med resistente cellekloner og lav medikament penetrans, mens gjenværende små resttumorer er mer kjemosensitive på grunn av god vaskularisering og høy andel av celler i aktiv deling.

Litteraturgrunnlaget

Tjueen studier oppfylte de fastsatte inklusjons- og kvalitetskriteriene; 20 pasientserier og en metaanalyse (Tabell 5.2). Alle inkluderte studier har retrospektiv design med dårlig eller udefinert kontrollgruppe (se Vedlegg 4). Det er således ikke utført prospektive randomiserte forsøk for å teste effekten av primær kirurgisk cytoreduksjon ved ovarialcancer. Det er faglig konsensus om at forsøk som tester den grunnleggende nytten av cytoreduktiv kirurgi ikke kan gjennomføres av forskningsetiske grunner, fordi pasienter med nyoppdaget ovarialcancer ikke vil akseptere randomisering mellom ingen og maksimal kirurgisk behandling.

Blant de 20 pasientseriene ble én studie rangert til høy kvalitet (189), 10 studier til middels kvalitet (190-199) og 9 studier til lav kvalitet (200-208). Den retrospektive metaanalysen ble klassifisert til middels kvalitet (188). Inndelingen i kvalitetsklasser og tilhørende beviskraft (sterk, moderat, svak) var basert på vurderinger i forhold til: i) studiens størrelse (pasientantall), ii) om studien var populasjonsbasert, eller om pasienter ble inkludert fra en eller flere institusjoner, iii) fare for seleksjon av pasienter, iv) om studien benyttet multivariat-analyse for identifisering av uavhengige prognostiske faktorer, og v) om studien for øvrig var adekvat analysert. De viktigste grunnene til at studier ble kategorisert til lav kvalitet var at pasientmaterialet var lite og/eller høyselektert, eller at man ikke hadde forsøkt å justere for andre prognostiske faktorer.

Tabell 5.2

Behandlingsmetode 2: Cytoreduktiv kirurgi			
Inkluderte studier	Bedømmelse av kvalitet og validitet		
Antall	Studiedesign ¹	Kvalitet	Referanse
21	Metaanalyse ²	Middels (+)	Hunter et al. 1992 (188)
	Pasientserie	Høy (++)	Junor et al. 1999 (189) ³
		Middels (+)	Baker et al. 1994 (190) Bertelsen 1990 (191) Curtin et al. 1997 (192) Eisenkop et al. 1992 (193) ³ Hoskins et al. 1992 (194) Hoskins et al. 1994 (195) Junor et al. 1994 (196) ³ Kehoe et al. 1994 (197) ³ Le et al. 1997 (198) Warwick et al. 1995 (199)
		Lav (-)	Bristow et al. 1999 (200) Del Campo et al. 1994 (201) Eisenkop et al. 1993 (202) Eisenkop et al. 1998 (203) Griffiths 1975 (204) Hacker et al. 1983 (205) Marsoni et al. 1990 (206) Michel et al. 1997 (207) Munkarah et al. 1997(208)

¹ Alle inkludert studier sorterer til studietype R (se vedlegg 4)

² Retrospektiv

³ Studier som berører organisatoriske aspekter

Vurdering av dokumentasjonen

Studiene med høy og middels kvalitet danner grunnlaget for dokumentasjon av denne behandlingens effektivitet. Et mindretall av pasientseriene er populasjonsbaserte og er derfor i liten grad utsatt for seleksjonsbias (189,191,196,197). Multivariat-analyse for identifisering av uavhengige prognostiske faktorer er utført i et flertall av studiene (189,190,192-199).

Fire studier berører organisatoriske aspekter ved kirurgisk behandling av pasienter med ovarialcancer (189,193,196,197). To studier rapporterer effekt av cytoreduktiv kirurgi

ved å relatere forlenget overlevelse til mer optimal cytoreduksjon *der kirurgi er utført av "kompetent" kirurg* (med spesiell erfraring i gynekologisk onkologi) (189,197). Det presiseres at vitenskapelig litteratur som belyser betydningen av *spesialisering/sentralisering* av ovarialcancerkirurgi ikke har vært endepunkt for denne metodevurderingen og således ikke vært systematisk innhentet og kritisk vurdert i forhold til volum-/kvalitet-kriterier. Litteraturoversikten har fra disse studiene fokusert på data som belyser sammenhengen mellom graden av kirurgisk radikalitet, dvs. størrelsen av resttumor etter primær kirurgi, og overlevelse, uavhengig av kirurgisk kompetanse. Organisatoriske konsekvenser for gjennomføring av optimal cytoreduktiv kirurgi ved primæropasjonen ved norske sykehus diskuteres i eget kapittel (Kapittel 6).

Tabell 5.3 oppsummerer forholdet mellom mengde resttumor etter cytoreduktiv kirurgi og overlevelse fra de inkluderte studiene.

Tabell 5.3

Forhold mengde resttumor og overlevelse			
Studie	Sykdomsutbredelse	Resttumor	Resultat
Hunter et al. 1992 (188)	Stadium III og IV (hovedsaklig)	Optimal cytoreduksjon: <3 cm Gradering: <3 cm (5%), <2 cm (78%), <1,5 cm (4%), <1 cm (2%), ingen resttumor (10%)	4.1% økt median overlevelse for hver 10% økning i andelen optimalt opererte pasienter (p=0.09)
Junor et al. 1999 (189)	Stadium III (populasjonsbasert)	Optimal cytoreduksjon: ND ¹ Gradering: >2 cm, <2 cm	3-års overlevelse ved resttumor >2 cm: operasjon utført av kirurg: 5%, vanlig gynekolog: 8%, spesialisert gynekolog: 15% (beregnet fra figur) 3-års overlevelse ved resttumor <2 cm: operasjon utført av kirurg: 8%, vanlig gynekolog: 32%, spesialisert gynekolog: 42% (beregnet fra figur) Ikke-signifikant forbedret 3-års observert overlevelse der primær operasjon er utført av gynekologisk onkolog versus vanlig gynekolog. (25% risikoreduksjon for å dø innen 3 år). Spesialisert gynekolog opererte oftere tumor ned til <2 cm (36.3% vs. 28.7%, p=0.07).
Baker et al. 1994 (190)	Stadium III (77%) Stadium IV (23%)	Optimal cytoreduksjon: ND ¹ Gradering: >2 cm (17%), 1-2 cm (43%), <1 cm (40%)	5-års observert overlevelse: >2 cm: 13%, 1-2 cm: 19.1%, <1 cm: 50.3% (p<0.001)
Bertelsen 1990 (191)	Stadium III Stadium IV	Optimal cytoreduksjon: <1 cm Gradering: >1 cm, <1 cm, makroskopisk radikal	Median overlevelse: >1 cm: 46 mnd, <1 cm: 21 mnd (p< 0.001)
Curtin et al. 1997 (192)	Stadium IV	Optimal cytoreduksjon: ≤2 cm Gradering: >2 cm, <2 cm	Median overlevelse: >2 cm 18 mnd, ≤2 cm: 40 mnd (p=0.01).
Eisenkop et al. 1992 (193)	Stadium IIIC Stadium IVA	Optimal cytoreduksjon: ≤1 cm Gradering: >1 cm, <1 cm, ingen resttumor	Median overlevelse: >1 cm 16 mnd, ≤1 cm: 32 mnd (p<0.0001).
Hoskins et al. 1992 (194)	Stadium III	Optimal cytoreduksjon: ≤1 cm Gradering: alle ≤1 cm resttumor	Median overlevelse: >1 cm 49 mnd, ≤1 cm: 30 mnd (p<0.002)
Hoskins et al. 1994 (195)	Stadium III	Optimal cytoreduksjon: ≤1 cm Gradering: 1.1-1.9 cm, 2.0-2.9 cm, 3.0-3.9 cm, 4.0-5.9 cm, 6.0-7.9 cm, 8.0-9.9 cm, >10 cm	3-års observert overlevelse: >2 cm: ca. 20%, <2 cm: ca. 50% (beregnet fra figur). Signifikant overlevelssforskjell ved resttumor <2 cm og ≥2 cm (p<0.001).
Junor et al. 1994 (196)	Alle stadier (populasjonsbasert)	Optimal cytoreduksjon: ND ¹ Gradering: >2 cm, <2 cm	5-års observert overlevelse: >2 cm: 3.6%, <2 cm: 51.6% (beregnet fra tabell)
Kehoe et al. 1994 (197)	Alle stadier (populasjonsbasert)	Optimal cytoreduksjon: ND ¹ Gradering: >2 cm, <2 cm, ingen resttumor	5-års overlevelse: >2 cm: 6.8%, <2 cm: 17.5% 5-års overlevelse: operasjon utført av gynekolog: 41.3%, operasjon utført av vanlig kirurg: 18% (p<0.001). Dårligere prognose korrelerer med størrelse på resttumor.
Le et al. 1997 (198)	Stadium II og III	Optimal cytoreduksjon: <2 cm Gradering: >2 cm, <2 cm, ingen resttumor	5-års observert overlevelse: >2 cm 15%, <2 cm: 56% (p<0.0001). Lik prognose mellom primærtumor <2 cm og primærtumor redusert til <2 cm
Warwick et al. 1995 (199)	Stadium III og IV (hovedsaklig): pasienter der kirurgien ikke hadde vært makroskopisk radikal	Optimal cytoreduksjon: ND ¹ Gradering: >2 cm, <2 cm	Median overlevelse: >2 cm: 10 mnd, <2 cm 27 mnd

¹ ikke definert i artikkel

Alle pasientserier rapporterer forbedret overlevelse hos pasienter med optimal primær kirurgisk tumorreduksjon og konkluderer med at mengde resttumor etter primær kirurgi er en uavhengig prognostisk faktor.

Felles for studiene er at de først og fremst har som målsetning å belyse cytoreduktiv kirurgi som generelt behandlingsprinsipp mer enn å analysere overlevelse i relasjon til grad av kirurgisk radikalitet og/eller størrelse på primærtumor før cytoreduksjon. Foreliggende dokumentasjon besvarer ikke om det finnes en grense for tumormengde (i størrelse, volum eller vekt) som må oppfylles for at cytoreduktiv kirurgi skal ha effekt.

Av alle inkluderte primærstudier vurderes Junor et al. 1999 (189) til å ha høyest validitet. Studien inkluderte alle tilfeller av ovarialcancer i Skottland i 1987 og perioden 1992-1994. Det ble funnet forbedret overlevelse hos kvinner med sykdom i stadium III som hadde blitt operert av spesialist i gynekologisk onkologi (25% risikoreduksjon for å dø innen 3 år). Spesialisert gynekolog opererte tumor ned til <2 cm oftere enn vanlig gynekolog, men dette var ikke statistisk signifikant. Tolkningen av denne effekten var at økt kirurgisk kompetanse ga bedre cytoreduksjon.

Den inkluderte metaanalysen (188) fokuserte på betydningen av cytoreduktiv kirurgi ved å undersøke effekten på overlevelse av andelen optimalt opererte pasienter (reduksjon til mindre enn 2 cm resttumor) i hver studie. Totalt 54 studier inngikk i metaanalysen, som til sammen inkluderte 97 kohorter med 6962 pasienter behandlet i tidsperioden 1967-1989. Studien fant en forholdsvis svak effekt av økende andel optimalt opererte pasienter (4,1% bedring i overlevelse for hver 10% økning i andelen optimalt opererte pasienter), mens effekten av etterfølgende kjemoterapi med cisplatin kontra andre typer cellegift var sterkere (53% forbedret overlevelse). Metaanalysens retrospektive design øker risikoen for at seleksjonsbias kan ha påvirket resultatet. De inkluderte studiene er i all hovedsak designet for å måle effekt av kjemoterapien. Det kan derfor settes spørsmålsteget ved kvaliteten av kirurgi-dataene og dermed om studien er beheftet med informasjonsbias.

Bivirkninger

Ingen studier ble identifisert som i hovedsak fokuserte på eventuelle bivirkninger og komplikasjoner knyttet til maksimal cytoreduktiv kirurgi. Bare én av de inkluderte pasientseriene (193) oppga data vedrørende postoperative komplikasjoner med hensyn til om operatøren var spesialist i gynekologisk onkologi eller ikke. Til tross for lengre operasjonsvarighet, lengre postoperativ liggetid i sykehus, og større blodtap når operatøren var spesialist; var den postoperative mortaliteten signifikant lavere hos de pasientene som ble operert av spesialist kontra ikke-spesialist.

Tilgrensende behandling

Det er publisert to prospektive studier med randomisering til *sekundær* cytoreduktiv kirurgi eller ikke, hos pasienter der den primære operasjonen ikke ga optimalt resultat (større enn 2 cm resttumor) (161,282). Problemstillingen er nær beslektet med den aktuelle, og disse studiene omtales derfor kort.

Pasienter med suboptimal cytoreduksjon ved primær kirurgi fikk 3 kurer kjemoterapi før de ble randomisert til henholdsvis sekundær cytoreduktiv kirurgi eller ingen ny kirurgi. Deretter ble 3 nye kurer med kjemoterapi gitt. Begge grupper fikk til sammen 6 kurer

kjemoterapi. Den første studien med 37 pasienter hadde inadekvat styrke og viste ingen forskjell (282). Den andre studien med 319 randomiserte pasienter viste signifikant bedre overlevelse i intervensjonsgruppen (161). En vesentlig innvending mot denne studien er imidlertid at kun 278 av de 319 randomiserte pasientene inngikk i overlevelsesanalysen.

Nyere studier

Våren 2002 ble en relevant metaanalyse publisert (283). Studien analyserer effekt på overlevelse av maksimal kirurgisk tumorreduksjon etterfulgt av platinumholdig kjemoterapi. Totalt 63 studier inngikk i metaanalysen. Studiene ble identifisert i Medline fra perioden 1989-1998 og bestod av til sammen 81 kohorter og 6885 pasienter. Metaanalysen fant 5,5% bedring i median overlevelse for hver 10% økning i optimalt opererte pasienter (definert som resttumor $\leq$ 3 cm i største diameter). Sammenligning av kohorter med mer enn 75% optimal cytoreduksjon med kohorter med mindre enn 25% optimal cytoreduksjon, viste 50% bedring i median overlevelse (33,9 versus 22,7 måneder). Statistisk analyse indikerte at denne effekten ikke kunne tilskrives ulik dose-intensitet av platinum. Studien konkluderer med at den sterkeste prognostiske faktoren for økt median overlevelse er andelen pasienter i en kohort som oppnår optimal tumorreduksjon.

En populasjonsbasert studie fra sørvest England ble publisert i 2001 (284). Studien omfattet 682 pasienter med ovarialcancer registrert fra årene 1997 til 1998. Multivariat analyse viste at faktorene høy alder, operasjon på sykehus som behandlet færre enn 10 nye tilfeller pr. år, og FIGO stadium III eller IV, reduserte sjansen for at optimal cytoreduksjon ble oppnådd. Videre ble det funnet at operasjon ved spesialist i gynekologisk onkologi resulterte i optimal cytoreduksjon signifikant oftere enn der operasjonen ble utført av generell gynekolog.

To studier fra 2001 rapporterte prognostiske faktorer i retrospektive pasientserier (285,286). Ved multivariat analyse fant man i begge studier at resttumor etter primær cytoreduktiv kirurgi var en uavhengig prognostisk faktor for overlevelse. Resultatet er i samsvar med resultatet i alle de inkluderte studiene med lignende design og metodikk.

En studie i regi av Gynecologic Oncology Group med design tilsvarende van der Burgh et al. 1995 (161) er publisert i abstrakt form. Studien kunne ikke påvise at sekundær cytoreduktiv kirurgi bedret verken progresjonsfri eller total overlevelse (287).

Pågående forskning

Det pågår to store prospektivt randomiserte multisenter studier vedrørende neoadjuvant kjemoterapi i regi av henholdsvis EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer) og MRC (Medical Research Council) (288,289). Problemstillingen er å undersøke betydningen av tidspunktet for cytoreduktiv kirurgi, før kjemoterapi eller etter induksjon med kjemoterapi.

Oppsummering og syntese

Validiteten til de inkluderte studiene er rangert til evidensnivå 2+ (metaanalysen) og evidensnivå 3 (pasientseriene) slik at samlet dokumentasjon har svak utsagnskraft (evidensstyrke D). Dokumentasjonsgrunnlaget er således svakt for effekten av cytoreduktiv kirurgi.

Det finnes bare indirekte dokumentasjon på at cytoreduktiv kirurgi har effekt. De retrospektive studiene har imidlertid konsistent identifisert kirurgisk cytoreduksjon som en uavhengig positiv prognostisk faktor. En design-avhengig systematisk feil kan ligge til grunn for dette funnet. Designet på studiene forhindrer også muligheten for sikkert å kunne skille mellom direkte effekt av cytoreduksjon og en effekt av biologisk seleksjon ved at teknisk operable pasienter har en bedre prognose uavhengig av den kirurgiske intervensjonen. Mot denne innvendingen taler bruk av multivariat-analyse der ”biologiske” prognostiske faktorer (histologisk type, differensieringsgrad etc.) blir forsøkt korrigert for.

Foreliggende dokumentasjon avklarer ikke om observert effekt av cytoreduksjon er en direkte følge av den kirurgiske intervensjonen eller et indirekte resultat av at ”vellykket” kirurgi selekterer pasienter med en prognostisk gunstig biologisk profil. En betydelig grad av usikkerhet vil være knyttet til effekten av cytoreduktiv kirurgi inntil det evt. foreligger resultat av prospektive randomiserte studier med adekvat styrke. Langvarig og omfattende bruk av denne behandlingsformen tilsier imidlertid at prospektive randomiserte studier vil bli vanskelige eller umulige å gjennomføre.

Neoadjuvant kjemoterapi

Bakgrunn

Med neoadjuvant kjemoterapi forstås en behandlingsstrategi der kjemoterapien eller deler av denne gis før den primære kirurgiske behandlingen av kreftsykdommen. Hensikten er å redusere primærtumors størrelse. Rådende teori er at behandlingen øker mulighetene for maksimal tumorreduksjon, samtidig som inngrepet blir enklere og mindre traumatiserende for pasienten. Neoadjuvant kjemoterapi benyttes først og fremst til eldre pasienter med redusert allmenntilstand.

For pasienter med avansert ovarialcancer er denne behandlingsstrategi tiltalende. Både fordi sykdommen rammer flest eldre pasienter, diagnosen stilles hyppigst i avansert stadium og optimal kirurgisk tumorreduksjon ved det primære inngrep anses som viktigste prognostiske faktor (jfr. cytoreduktiv kirurgi). Totalt omfatter dette ca. 40% av alle pasientene med avansert ovarialcancer (209). I Norge utgjør dette anslagsvis 100-120 pasienter per år.

Litteraturgrunnlaget

Effekten av neoadjuvant kjemoterapi er lite studert ved ovarialcancer. Det foreligger ingen randomiserte studier på dette området. To pasientserier utgjør litteraturgrunnlaget for besvarelse av effekten av neoadjuvant kjemoterapi ved avansert ovarialcancer. Begge studier har således retrospektiv design med dårlig eller udefinert kontrollgruppe (se Vedlegg 4). Av disse ble én studie rangert til middels kvalitet (209) og én studie til lav kvalitet (210). Tabell 5.4 oppsummerer resultat av litteratursøket og kritisk gjennomgang av innhentet litteratur.

Tabell 5.4

Behandlingsmetode 3: Neoadjuvant kjemoterapi			
Inkluderte studier	Bedømmelse av kvalitet og validitet		
Antall	Studiedesign ¹	Kvalitet	Referanse
2	Pasientserie	Middels (+)	Vergote et al. 1998 (209)
		Lav (-)	Schwartz et al. 1999 (210)

¹Alle inkludert studier sorterer til studietype R (se Vedlegg 4)

Vurdering av dokumentasjonen

Bare studien til Vergote et al. 1998 (209) kan til en viss grad belyse effekten av neoadjuvant kjemoterapi.

Vergote et al. 1998 (209) analyserte 285 pasienter og fant forlenget overlevelse for pasienter med epitelial ovarialcancer i stadium III og IV i en tidsperiode da 43% av pasientene i en prognostisk dårlig gruppe (reduisert allmenntilstand, stor tumormengde, peritoneal spredning) ble behandlet med neoadjuvant kjemoterapi før kirurgi, sammenlignet med en tidsperiode da alle ble tradisjonelt behandlet med primær cytoreduktiv kirurgi og påfølgende kjemoterapi (42% versus 26% 3-års observert overlevelse). I tillegg opphørte den postoperative mortalitet som i den tradisjonelt behandlede gruppen var 6%. Denne studien var også basert på selekterte pasienter. Seleksjonskriteriene var imidlertid klare. Derimot var kjemoterapiregimene forskjellige i de sammenlignede tidsperioder.

Bivirkninger

I Vergotes materiale var det ingen postoperativ mortalitet i neoadjuvantgruppen. I Schwartz' studie (210) var det også lavere peroperativt blodtap og postoperative komplikasjoner i neoadjuvantgruppen.

Nyere studier

Tre nye studier som støtter neoadjuvant kjemoterapi ved avansert ovarialcancer er identifisert i 2001 (290-292). Studiene viser at tumors kjemosensivitet er av avgjørende betydning for en positiv effekt av neoadjuvant kjemoterapi. Imidlertid har heller ingen av disse studiene god nok design eller tilstrekkelig styrke til å danne grunnlag for en klar konklusjon. De vurderes derfor som hypotesegenererende.

Pågående forskning

En prospektiv randomisert studie, i regi av EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer), er initiert for å evaluere effekten av neoadjuvant kjemoterapi for stadium IIIc og IV epitelial ovarialcancer eller annen gynekologisk malignitet (288). I denne studien deltar også to norske sentra. Tilsvarende studier er på gang i Tyskland (292) og i England (289).

Oppsummering og syntese

Systematisk litteraturgjennomgang identifiserte bare små retrospektive pasientserier, som alle er basert på selekterte pasienter. Dokumentasjonsgrunnlaget er svakt, og består av én pasientserie av middels kvalitet (evidensnivå 3) og svak beviskraft (evidensstyrke D). Denne studien gir ikke grunnlag for konklusjon.

Postoperativ kjemoterapi

Bakgrunn

Med postoperativ kjemoterapi ved avansert ovarialcancer menes kjemoterapi gitt umiddelbart (få uker) etter primær kirurgi. Hensikten er å behandle pasienter med gjenværende tumor etter primær operasjon.

Kjemoterapi har tradisjonelt hatt en viktig plass i behandlingen av ovarialcancer, og sykehusene har raskt tatt i bruk nye stoffer etter hvert som disse har kommet på markedet. Allerede tidlig på 1960-tallet ble anvendelse av alkyliserende medikamenter etablert.

Frem til midt på 1970-tallet var standardbehandlingen ulike alkyliserende stoffer gitt alene ("single drug"). Etter hvert ble kombinasjonsbehandling vanligere. Doxorubicin ble brukt fra midten av 1970 tallet, men det finnes forbausende få studier som belyser effekten av doxorubicin monoterapi ved ovarialcancer. Dette kan ha sammenheng med at interessen ble rettet mot cisplatin som på slutten av 1970-tallet hadde vist dramatisk effekt ved testiscancer. Etter dette ble det gjort en rekke studier på effektene av kombinasjoner av cyklofosfamid, doxorubicin og cisplatin og snart ble cisplatin inkludert i de fleste førstelinjes behandlingsregimer.

Paclitaxel kom på begynnelsen av 1990-tallet og ble raskt tatt i bruk, først ved tilbakefall av cancersykdom. På bakgrunn av en stor studie der kombinasjonen av paclitaxel og cisplatin syntes å gi bedre resultat enn cisplatin-cyklofosfamid ble den kombinasjonen proklamert som ny standard behandling. Dette ble imidlertid ikke allment akseptert, spesielt i Europa fordi man hevdet prinsippet om at ny standard måtte bygge på to uavhengige fase 3 studier med sammenfallende resultat. En senere studie, denne også med inklusjon av norske pasienter, rapporterte samme fordel for kombinasjonen av paclitaxel og cisplatin. Paclitaxel-cisplatin kombinasjonen ble etter hvert anbefalt som standardregime i Europa og Norge. Senere har paclitaxel-karboplatin delvis overtatt som standard behandling.

Litteraturgrunnlaget

Femtiåtte studier oppfylte de fastsatte inklusjons- og kvalitetskriteriene; 51 randomiserte kontrollerte studier (RCTs) og 7 metaanalyser, alle med høy relativ studiekvalitet (se Vedlegg 4). Blant de inkluderte arbeidene ble 3 metaanalyser (211-213) og 11 RCTs (218-228) rangert til høy kvalitet, og ytterligere 14 studier ble rangert til middels kvalitet (alle RCTs) (229-242). Tretti studier, 4 metaanalyser (214-217) og 26 RCTs (243-268) ble rangert til lav kvalitet. Tabell 5.5 oppsummerer resultat av litteraturgjennomgangen vedrørende postoperativ kjemoterapi.

Tabell 5.4

Behandlingsmetode 4: Postoperativ kjemoterapi				
Inkluderte studier	Bedømmelse av kvalitet og validitet			
Antall studier	Studiedesign ¹	Kvalitet	Referanse	
58	Metaanalyse	Høy (++)	Anon 1991A (211) Anon 1991B (212)	Aabo et al. 1998 (213)
		Lav (-)	Ahern et al. 1995 (214) Fanning et al. 1992 (215)	West and Zweig 1997 (216) Williams et al. 1992 (217)
	RCT	Høy (++)	Anon 1986 (218) Anon 1987 (219) Anon 1992 (220) Anon 1998 (221) Bolis et al. 1997 (222) Jakobsen et al. 1997 (223)	McGuire et al. 1995 (224) Omura et al. 1989 (225) Piccart et al. 2000 (226) Swenerton et al. 1992 (227) Trobe et al. 1996 (228)
		Middels (+)	Anon 1981 (229) Alberts et al. 1996 (230) Bertelsen et al. 1987 (231) Bertelsen et al. 1993 (232) Gore et al. 1998 (233) Joly et al. 2000 (234) Lambert et al. 1997 (235)	Lund et al. 1990 (236) McGuire et al. 1996 (237) Miller et al. 1980 (238) Neijt et al. 1984 (239) Neijt et al. 1987 (240) Neijt et al. 1991 (241) Neijt et al. 2000 (242)
		Lav (-)	Alberts et al. 1992 (243) Bell et al. 1982 (244) Bolis et al. 1980 (245) Conte et al. 1991 (246) De Oliveira et al. 1990 (247) Dorum et al. 1994 (248) Edmonson et al. 1985 (249) Edwards et al. 1983 (250) Gadducci et al. 2000 (251) Kaye et al. 1996 (252) Krommer and Szalai 1992 (253) Lambert and Berry 1985 (254) Mangioni et al. 1989 (255)	Marth et al. 1998 (256) Masding et al. 1990 (257) Meerpohl et al. 1997 (258) Muggia et al. 2000 (259) Omura et al. 1986 (260) Perren et al. 1993 (261) Rankin et al. 1992 (262) Skarlos et al. 1996 (263) Taylor et al. 1994 (264) Trobe 1987 (265) Wils et al. 1999 (266) Wrigley et al. 1996 (267) Yen et al. 2001 (268)

¹Alle inkludert studier sorterer til studietype M og K (se Vedlegg 4)

Vurdering av dokumentasjonen

Tjueåtte studier med høy og middels kvalitet danner dokumentasjonsgrunnlaget for effektvurderingen (211-213, 218-242). Øvrige studier refereres bare i særskilte tilfeller (214-217, 243-268). I litteraturgjennomgangen sammenlignes aktuelle cytostatika og kjemoterapieregimer i et historisk perspektiv. Rapportering av bivirkninger beskrives fortløpende sammen med overlevelse.

Kjemoterapi versus ubehandlet kontrollgruppe

Behandling med alkylerende stoffer og antimetabolitter ble etablert på 1960-tallet. De tidlige studiene er historisk interessante, men bidrar ikke til å evaluere effekten av kjemoterapi mot ingen behandling idet de ikke oppfyller dagens krav til kvalitet, verken når det gjelder studiedesign eller statistisk analyse. Den videre forskning baseres på randomiserte studier hvor effekten av forskjellige kjemoterapieregimer sammenlignes mot hverandre. Det foreligger med andre ord ingen aktuelle studier som viser effekten av kjemoterapi mot ubehandlet kontrollgruppe.

Alkylerende stoffer og antimetabolitter

En rapport utgått fra Medical Research Council (MRC) (229) sammenligner to regimer basert på peroral behandling, dvs at legemiddelet blir gitt gjennom munnen: Cyklofosamid gitt daglig og kontinuerlig mot kombinasjonen cyklofosamid,

hexamethylmelamin og metotrexat gitt i intervaller. Overlevelsen var lik i de to gruppene og det intermitterende kombinasjonsregimet var mer toksisk. Studiens kvalitet svekkes ved at et høyt antall sentre (52) rekrutterte i gjennomsnitt mindre enn 5 pasienter hver over en tre-års periode.

Miller et al. 1980 (238) undersøkte effekten av melfalan, 5-fluorouracil (5-FU) og metotrexat gitt etter to forskjellige prinsipper: Den ene gruppen fikk en kombinasjon av alle stoffene gitt med 4-6 ukers intervall. Den andre gruppen fikk stoffene sekvensielt i det man først gav melfalan inntil progress, deretter 5-FU til ny progress og til sist metotrexat. Det var ingen forskjell i overlevelse, men med noe høyere forekomst av alvorlige hematologiske og gastrointestinale bivirkninger ved sekvensiell behandling. Studiens kvalitet og resultatenes validitet svekkes ved at gruppene ikke var like ved start av forsøket.

Anon 1991A (211) er en metaanalyse av 8139 pasienter fra 45 ulike studier. Metaanalysen omfatter flere problemstillinger (se under de enkelte avsnitt). Et delmål (15 av studiene) er analyse av effekten monoterapi versus kombinasjonsterapi, hvor cisplatin ikke inngår i behandlingen. Det var ingen forskjell i overlevelse etter 10 års observasjonstid.

Doxorubicin (Adriamycin®)

Det finnes ingen enkeltstudier av høy eller middels kvalitet som belyser effekten av doxorubicin monoterapi.

Anon 1991B (212) er en metaanalyse av 5 publiserte randomiserte studier som sammenlignet effekten av doxorubicin gitt i tillegg til cisplatin/cyklofosamid. Resultatene er basert dels på innhenting av individdata fra forfatterne, og en av studiene ble ekskludert da slike data ikke var tilgjengelig. Analysen viste en signifikant overlevelsesgevinst på mellom 5% og 7% fra 2 år opp til 6 år ved tillegg av doxorubicin. Cisplatindosene i behandlingsgruppene var imidlertid ikke optimale (50-70 mg/m²).

Cisplatin monoterapi versus ikke-platinumholdige regimer

Til tross for cisplatins viktige rolle i behandlingen av ovarialcancer foreligger det ikke enkeltstudier av høy eller middels kvalitet hvor effekten av cisplatin monoterapi er sammenlignet med regimer bestående av alkylerende stoffer, antimetabolitter eller doxorubicin.

Kombinasjonsregimer med og uten cisplatin

To studier sammenligner cisplatin i kombinasjon med alkylerende stoffer og doxorubicin med kombinasjonene uten cisplatin. Resultatene i disse studiene er prinsipielt konsistente idet begge viser bedre overlevelse i gruppene behandlet med cisplatinholdige kombinasjoner:

Neijt et al. 1984 (239) sammenlignet Hexa-CAF-regimet (ikke cisplatinholdig) mot CHAP-5 (cisplatinholdig, se evidenstabell for detaljer) i en studie med knapt 100 pasienter i hver gruppe og 39 måneders oppfølgingstid. Resultatene ble henholdsvis 10 og 13 måneders økt median- og progresjonsfri overlevelse ved CHAP-5. Langtidsoppfølging bekreftet resultatene (241). Toksisiteten (neuro-, nyre- og benmargstoksisitet) ved dette regimet var imidlertid betydelig idet 25 pasienter måtte avbryte behandlingen. Lite pasientantall svekker studiens statistiske styrke og validitet.

Trope et al. 1996 (228) sammenlignet kombinasjonen cisplatin/melfalan/doxorubicin mot melfalan/doxorubicin i en studie med ca. 150 pasienter i hver behandlingsgruppe. Resultatene viste 12% økt 5-års overlevelse, 8 % økt 10-års overlevelse, 8 måneders økt median overlevelse og 6 måneders økt progresjonsfri overlevelse i det cisplatinholdige regimet. Overlevelsesgevinsten er knyttet kun til pasienter under 50 år med serøse svulster i stadium III. Toksisiteten var størst i cisplatin-gruppen.

To metaanalyser av høy kvalitet har vurdert effekten av cisplatin i kombinasjoner:

Anon 1991A (211), en metaanalyse basert på 45 studier med 8139 pasienter. Metaanalysen (8 av studiene) kunne ikke vise signifikante overlevelsesforskjeller mellom kombinasjonsregimer med og uten cisplatin. På bakgrunn av resultatene og de statistiske problemene ble det anbefalt en randomisert multisenterstudie med cyklofosfamid/doxorubicin/cisplatin i kombinasjon sammenlignet med karboplatin alene (ICON 2).

Aabo et al. 1998 (213), en metaanalyse bestående av 37 prospektive randomiserte studier, viste at platinumbasert kjemoterapi var bedre enn ikke-platinumholdige regimer. Platinumholdig kombinasjonsregime gav 3% økt absolutt overlevelse etter 2 og 5 år sammenlignet med ikke-platinum monoterapi. Det var ingen overlevelsesforskjell mellom cisplatin og karboplatin.

Optimalisering av cisplatinholdige regimer uten taxaner

Bestrebelsene etter å finne det mest effektive cisplatin-holdige regimet har resultert i et stort antall studier som er publisert fra midten på 1980-tallet og frem til i dag. Ti studier er rangert til høy og middels kvalitet:

Neijt et al. 1987 (240) fant at kombinasjonen cisplatin og cyklofosfamid (CP) gav like gode resultater som CHAP-5-regimet. Regimenes toksisitetsprofil var noe forskjellig idet CP gav høyere nyretoksisitet og CHAP-5 høyere benmargstoksisitet. Cisplatin-cyklofosfamid-regimet ble anbefalt på grunn av dets enkelhet. Studien hadde 75% statistisk styrke til å kunne avdekke 15% forskjell i overlevelse mellom gruppene. Overlevelsesresultatene ble bekreftet i en oppfølgingsstudie (241).

En metaanalyse (211) viste ikke signifikant forskjell mellom cisplatin alene mot cisplatinholdige kombinasjoner (6 studier).

En undersøkelse utgått fra GICOG (219) sammenlignet cisplatin monoterapi (C), cisplatin-cyklofosfamid (CP) og cisplatin-cyklofosfamid-doxorubicin (CAP). Statistisk analyse viste ikke forskjellig totaloverlevelse i gruppene. Studien hadde mer enn 80% styrke til å vise 15% forskjell i overlevelse i parvise sammenligninger. Gruppene som fikk kombinasjonene CP og CAP hadde henholdsvis ca. 4 og 6 måneders lengre median progresjonsfri overlevelse enn monocisplatingruppen. Disse resultatene ble imidlertid ikke statistisk vurdert, og CAP-regimet var mer toksisk og ble derfor ikke anbefalt av forfatterne. Median oppfølgingstid i studien var kun 21 måneder. En oppfølgingsstudie (220) med 80 måneders median oppfølgingstid bekrefter ingen signifikant forskjell i overlevelse mellom de tre armene.

Cisplatin-cyklofosfamid regimet (CP) er evaluert i tre studier (231,222,224):

Bertelsen et al. 1987 (231) fant ingen forskjell mellom cisplatin-cyklofosfamid (CP) og cisplatin-doxorubicin-cyklofosfamid (CAP) i en studie med ca. 130 pasienter i hver gruppe og 80 % statistisk styrke til å påvise 15 % forskjell i overlevelse. Toksisiteten var også lik.

Bolis et al. 1997 (222) sammenlignet cisplatin-cyklofosfamid gitt hver tredje uke i 15 uker mot cisplatin alene gitt ukentlig i 9 uker hvor man tilstrebet å gi begge gruppene samme akkumulerte cisplatindose med ulik doseintensitet. Dette var en stor studie med stor statistisk styrke. Det kunne ikke påvises forskjell i 3- og 5- års overlevelse eller progresjonsfri overlevelse. CP-regimet førte til mer håravfall og leukopeni.

McGuire et al. 1995 (224) kunne ikke påvise fordeler ved cisplatin-cyklofosfamid gitt med økt doseintensitet. I en stor studie med over 200 pasienter i hver gruppe ble ”standard CP” sammenlignet med cisplatin-cyklofosfamid hvor begge stoffene ble gitt i dobbel dose. Både median- og progresjonsfri overlevelse var lik, og høyere doser gav betydelig øket toksisitet. Gruppene størrelse tilsa at 10 % forskjell i overlevelse kunne avsløres med 80 % styrke.

Bertelsen et al. 1993 (232) sammenlignet 6 og 12 kurer med cisplatin-doxorubicin-cyklofosfamid gitt i kombinasjon (CAP). Studien viste ingen sammenheng mellom økt kumulativ dose og overlevelse. Studien svekkes ved at gruppene var ulikt store og relativt små, hvilket gav kun 70 % styrke til å avdekke 15 % forskjell i overlevelse.

Kombinasjonsbehandling, sekvensiell behandling, alternerende behandling

Flere prinsipielt forskjellige kjemoterapiregimer eksisterer. Eksempler på dette er kombinasjonsregimer, sekvensielle regimer og alternerende regimer. Det vanligste er *kombinasjonsregimer* hvor alle stoffene er gitt samtidig eller innen et kort tidsrom. Eksempel på dette er CAP gitt på én dag. I *sekvensielle* regimer gis først C alene i et bestemt tidsrom (for eksempel til sykdomsprogresjon), deretter A tilsvarende, og til sist P. I *alternerende* regimer gis f. eks. C alene uke 1, A alene uke 3, og P alene uke 6, og behandlingen fortsetter videre etter dette mønsteret:

En australsk gruppe (218) sammenlignet cisplatin-klorambucil gitt i kombinasjon mot cisplatin og klorambucil gitt sekvensielt. Dette var en stor studie med ca. 180 pasienter i hver gruppe. Kombinasjonsbehandlingen gav økt progresjonsfri overlevelse (14 uker), men ingen forskjell i total overlevelse. Kombinasjonsbehandlingen gav også høyere toksisitet.

Lund et al. 1990 (236) studerte cisplatin i kombinasjon med cyklofosfamid, doxorubicin, fluorouracil, hexametylmelamin i to svært komplekse regimer (se evidensstabell for detaljer) hvor alternerende behandling sammenlignes med sekvensiell behandling. Det påvises ingen forskjell i overlevelse mellom gruppene.

Cisplatin gitt intraperitonealt

I kreftbehandling gis cytostatika vanligst intravenøst. Da ovarialcancer hyppigst spres til bukhulen (intraperitonealt) har intraperitoneal infusjon av cytostatika vært gitt i håp om at dette ville gi høyere konsentrasjon i kreftcellene og lavere konsentrasjon til

normalorganer som benmarg, nervevev o.l. Teoretisk vil dette kunne gi bedre behandlingseffekt med lavere toksisitet. Tre studier av lav kvalitet belyser cisplatin gitt intraperitonealt (243,251,268):

Alberts et al. 1996 (243) sammenlignet effekten av cisplatin gitt som infusjon direkte i bukhalen, intraperitonealt, mot intravenøs infusjon, med tillegg av intravenøs cyklofosfamid i begge grupper. Dette er en stor studie med over 250 pasienter i hver gruppe. Median overlevelse var 8 måneder lengre i gruppen som fikk cisplatin intraperitonealt. Intraperitoneal administrasjon gav imidlertid betydelige bivirkninger i form av abdominalsmerter, men mindre benmargstoksitet. Forfatteren påpekte at behandlingsprinsippet bare egnet seg ved små resttumores i peritonealhulen.

Ytterligere to studier av lav kvalitet rapporterer motstridende resultater: Yen et al. 2001 (268) fant ingen forskjell mellom intraperitoneal og intravenøs cisplatin-basert kjemoterapi hos pasienter i stadium III operert med optimal cytoreduksjon. Gadducci et al. 2000 (251) undersøkte intraperitoneal cisplatin som tillegg til kombinasjonen antracyclin/cyklofosfamid gitt intravenøst. Tillegget av intraperitoneal cisplatin gav forlenget overlevelse. Om dette er en effekt av den intraperitoneale administrasjonsform *per se* eller en systemisk doseintensitetseffekt vites ikke. Studiens design tillater ikke vurdering av dette idet intravenøs cisplatin ikke inngår i kontrollgruppen.

Karboplatin versus cisplatin

Karboplatin er en andregenerasjons platinaforbindelse som sammenlignet med cisplatin har mindre nyre- og ototoksitet og mindre tendens til kvalme og brekninger. Den dosebegrensende bivirkning er benmargstoksitet, særlig trombocytopeni. En rekke studier sammenligner cisplatin og karboplatin. To store studier viser at karboplatin og cisplatin er likeverdige med hensyn til effekt på overlevelse:

Swenerton et al. 1992 (227) viste i en studie med over 200 pasienter i hver gruppe at karboplatin-cyklofosfamid gav samme overlevelse som cisplatin-cyklofosfamid, og lavere toksisitet. ICON2-studien (221) viste at karboplatin monoterapi gav samme totaloverlevelse, medianoverlevelse og progresjonsfri overlevelse som cisplatin-doxorubicin-cyklofosfamid (CAP), og betydelig mindre toksisitet. Begge studiene var av høy kvalitet, med over 90 % styrke til å påvise 15 % effektforskjell.

Aabo et al. 1998 (213) er en metaanalyse bestående av 37 prospektive randomiserte studier. Et av metaanalysens delmål er sammenligning mellom cisplatin og karboplatin. Det ble ikke funnet statistisk signifikant overlevelsesforskjell mellom cisplatin og karboplatin.

Anon 1991A (211) er en metaanalyse hvor totalt 8139 pasienter er inkludert i 45 ulike studier. Et delmål i metaanalysen er å sammenligne karboplatin og cisplatin (11 av studiene). Det påvises ikke signifikant forskjell i effekt på overlevelse.

Lavere toksisitet ved karboplatin sammenlignet med cisplatin gir større mulighet for *økt doseintensitet og høyere akkumulert dose*, og disse effekter er belyst i flere rapporter:

Joly et al. 2000 (234) sammenlignet et platina høydoseregime (kombinasjonen karboplatin-cisplatin-cyklofosfamid, CCC) med cisplatin-cyklofosfamid (CC). Progresjonsfri overlevelse var signifikant lengre i høydosegruppen (økt 11 måneder),

men totaloverlevelsen var lik etter median oppfølgingstid på 53 måneder. På grunn av høyere toksisitet anbefalte forfatteren ikke høydoseregimet. Dette var et relativt liten studie med knapt 100 pasienter i hver gruppe.

Jacobsen et al. 1997 (223) viste i en doseintensitetsstudie med vel 100 pasienter i gruppene at doblet karboplatindose i kombinasjon med cyklofosfamid ikke gav økt overlevelse, men signifikant høyere benmargstoksitet.

Lambert et al. 1997 (235) fant ingen overlevelsesgevinst ved høyere akkumulert platindose, da han i en fire-armet studie sammenlignet effekten av 5 eller 8 cisplatin- eller karboplatinkurer. I rapporten er data presentert to-armet med vel 100 pasienter i hver arm, idet overlevelseshdata for karboplatin og cisplatin er slått sammen. 8 kurer gav ikke lengre overlevelse enn 5 kurer.

Gore et al. 1998 (233) sammenlignet to grupper hvor både karboplatin doseintensitet og akkumulert dose er forskjellig. I den ene gruppen er karboplatin gitt både med dobbel dose og 33% høyere akkumulert dose. Det er ingen overlevelsesforskjell, men klart høyere toksisitet i denne gruppen.

Paclitaxel (Taxol®)

To store studier av middels og høy kvalitet har sammenlignet paclitaxel/cisplatin mot cyklofosfamid/cisplatin. Begge studiene viser ca. 1 års økt medianoverlevelse ved paclitaxel-kombinasjonen:

McGuire et al. 1996 (236) sammenlignet effekten av cisplatin/paclitaxel og cisplatin/cyklofosfamid i en toarmet studie av middels kvalitet med ca. 200 pasienter i hver gruppe. Cisplatin dosen var den samme i begge grupper. Paclitaxel-cisplatin kombinasjonen økte medianoverlevelsen med 14 måneder fra 24 til 38 måneder, og progresjonsfri overlevelse med 5 måneder. Toksisiteten var signifikant høyere i paclitaxel-gruppen. Imidlertid mangler studien livskvalitetsdata og dette svekker totalvurderingen av paclitaxels nytteverdi. Studien er viktig idet den var den første studie av akseptabel kvalitet som viste overlevelsesgevinst av paclitaxel ved ovarialcancer. Studien har 90% styrke til å avsløre 15 % forskjell i overlevelse.

Piccart et al. 2000 (226) er en stor studie med ca. 300 pasienter i hver gruppe. Denne viste signifikant økt median overlevelse og progresjonsfri overlevelse ved paclitaxel/cisplatin sammenlignet med cyklofosfamid/cisplatin, hvor cisplatin ble gitt i samme doser i begge regimer. Ved tillegg av paclitaxel i kombinasjonen økte medianoverlevelsen fra ca. 26 til 36 måneder og den progresjonsfrie overlevelse fra ca. 12 til 16 måneder. Studien har mer enn 90% styrke til å vise 15% forskjell i overlevelse, og den er vurdert til høy kvalitet til tross for at et relativt stort frafall i gruppene kan gi usikkerhet om studien er beheftet med pasientsелеksjon. Livskvalitetsanalyser er fraværende.

Resultatene i McGuire og Piccart's studier blir ikke bekreftet i en stor trearmet studie av lav kvalitet som sammenligner cisplatin mot paclitaxel mot cisplatin/paclitaxel i kombinasjon (259). Denne studien har vært gjenstand for stor debatt i det gynecologiske miljø. En alvorlig innvending mot studien er at flere pasienter i cisplatin-gruppen fikk paclitaxel før sykdomsprogress. Dette medfører at en eventuell paclitaxel-effekt ikke blir identifisert på grunn av for gode resultater i "cisplatin-gruppen".

Ytterligere en mindre studie av middels kvalitet har sammenlignet effekten av cisplatin og karboplatin i kombinasjon med paclitaxel (242). Det ble ikke påvist forskjell i totaloverlevelse eller progresjonsfri overlevelse. Toksisitetsprofilen ved karboplatin-paclitaxel kombinasjonen er best, og dette regimet anbefales derfor. Gruppene er imidlertid relativt små, ca. 100 pasienter i hver gruppe, hvilket gir en statistisk styrke på knapt 80 % til å vise 15% forskjell i gruppene.

Nyere studier/pågående forskning

SCOTROC studien inkluderte 1077 pasienter og er presentert som abstrakt og har vist lik terapeutisk effekt mellom karboplatin + docetaxel (Taxotere®) sammenlignet med karboplatin + paclitaxel, men med forskjellig bivirkningsprofil for docetaxel-kombinasjonen (293). Gruppen har ikke lagt avgjørende vekt på resultatet siden studien ikke er publisert som komplett artikkel med endelige resultater.

ICON 3 har og vært publisert som abstrakt, og helt nylig også som full artikkel (294). Totalt 2074 pasienter ble randomisert til enten karboplatin eller CAP (cyklofosamid, doxorubicin og cisplatin) i kombinasjon med paclitaxel eller kontroll bestående av enten karboplatin eller CAP alene. Der var ingen forskjell i overlevelse eller progresjonsfri overlevelse mellom gruppene, kombinasjonene med paclitaxel var mer toksiske. Forfatterne konkluderer at karboplatin alene er et rimelig regime for førstelinje kjemoterapi ved ovarialcancer på grunn av den fordelaktige toksisitetsprofilen.

Nyere studier indikerer forbedret overlevelse ved bruk av intraperitoneal kjemoterapi ved små resttumorer i peritonealhulen. Videre forskning vil klargjøre hvilken rolle intraperitoneal infusjon av cytostatika har i fremtidig behandling av ovarialcancer.

Høydosebehandling med autolog (egen) benmargs- eller stamcelletransplantasjon har i fase I/II studier vist høy responsrate og det kan ikke utelukkes at subgrupper av pasienter med spesielle kjemosensitive svulster kan ha nytte av slik behandling. Det er startet fase III studier som sammenligner effekten av høydosebehandling med autolog stamcellestøtte mot konvensjonell behandling.

Oppsummering og syntese

Enkeltvis har de inkluderte studiene sterk eller moderat utsagnskraft (evidensnivå 1++ og 1+). Dokumentasjonens samlede beviskraft rangerer således høyt (evidensstyrke A og B).

Effektestimatet av postoperativ kjemoterapi kan ikke angis fordi det ikke finnes studier der nytteeffekten av cytostatikabehandlingen er sammenlignet med ubehandlet kontrollgruppe. Postoperativ kjemoterapi er således ikke dokumentert ut over empiri. Alle inkluderte studier er designet for å sammenligne effekten av ulike cytostatika, men de færreste studier rapporterer signifikante overlevelsesforskjeller mellom behandlingsgruppene. Nye cytostatika er raskt tatt i bruk etter hvert som disse har kommet på markedet før effekten av tidligere cytostatika er tilfredsstillende dokumentert i kontrollerte studier med sammenlignbar design. For hvert behandlingsprinsipp - cytostatika gitt som monoterapi, i kombinasjonbehandling, eller i andre varianter av kjemoterapiregimer - er det oftest bare publisert et fåtalls studier av akseptabel kvalitet. Videre viser ikke studiene konsistente resultater. Foreliggende dokumentasjon for hvert kjemoterapiregime gir således ikke alltid grunnlag til å konkludere om behandlingen har effekt eller ikke.

Hovedtrekkene i utviklingen har vært fra alkylereende stoffer enkeltvis til kombinasjoner, og via cisplatin alene og senere i kombinasjoner til dagens standardbehandling bestående av karboplatin i kombinasjon med paclitaxel.

Utviklingen inntil etableringen av platinakombinasjonene mangler evidensgrunnlag. Dette betyr at foreliggende dokumentasjon ikke viser signifikant forskjell i overlevelse mellom regimer uten platinum, dvs. regimer bestående av alkylereende stoffer (cyklofosfamid, melfalan, tiotepa), antimetabolitter (metotrexat) og/eller antracykliner (doxorubicin). Det finnes heller ingen evidens for at cisplatin monoterapi er bedre enn alkylereende stoffer, antimetabolitter og/eller doxorubicin.

Effekt av cisplatin og karboplatin rapporteres i flere studier av høy kvalitet, og kan oppsummeres som følger:

- Tilgjengelige data viser samlet ingen signifikant forskjell i overlevelse der cisplatin monoterapi er vurdert mot kombinasjonsregimer med eller uten cisplatin.
- En samlet vurdering av dokumentasjon på effekt av cisplatin kombinasjonsregimer versus ikke-cisplatinholdige regimer indikerer en økt, men ikke-signifikant overlevelse ved tillegg av cisplatin.
- Det foreligger ingen dokumentasjon på hvilket av de to cisplatinholdige regimene uten taxaner, cisplatin-cyklofosfamid (CP) eller cisplatin-cyklofosfamid-doxorubicin (CAP), som er det mest effektive.
- Det finnes ingen studier som dokumenterer sikre kliniske fordeler av platinum høydoserregimer eller cisplatin gitt intraperitonealt.
- Studier som sammenligner cisplatin og karboplatin viser lik terapeutisk effekt men ulik bivirkningsprofil.
- Karboplatin monoterapi versus CAP viser lik overlevelse. Karboplatin er mindre toksisk.

Evidensgrunnlaget for kombinasjonen paclitaxel/cisplatin er to uavhengige fase 3 studier, en av høy kvalitet og en av middels kvalitet, som begge viser en overlevelsesevinst ved tillegg av paclitaxel i platinumholdige regimer. Cisplatin er senere erstattet med karboplatin på bakgrunn av en studie av middels kvalitet som indikerer lik terapeutisk effekt mellom karboplatin/paclitaxel og cisplatin/paclitaxel. På grunnlag av to studier, den ene av lav kvalitet og den andre nylig publisert (ICON 3), som ikke bekrefter overlevelsesevinsten ved paclitaxel kombinasjonsterapi, vil det fortsatt pågå en diskusjon om karboplatin alene er like effektivt som i kombinasjon med paclitaxel.

Litteraturgjennomgangen viser at det fortsatt er et stort behov for klinisk forskning innen dette feltet og anbefalingen om at flest mulig pasienter bør inngå i studieprotokoller, også i vårt land understrekes.

6. Vurdering av effekt – Diskusjon

Dette kapitlet diskuterer spesifikke problemer knyttet til dokumentasjonen for de fire behandlingsmetodene som rapporten omhandler.

Adjuvant behandling

Studiene som ble analysert, var alle for små til å si om adjuvant behandling har effekt, eller om kjemoterapi er bedre enn stråleterapi. I praksis er stråleterapi nå i stor grad forlatt på grunn av risikoen for bivirkninger.

For å vurdere om adjuvant behandling er aktuell er flere faktorer sentrale. Disse faktorene berører viktige etiske aspekter (se Kap. 9):

- Graden av bedring i prognose etter behandling, slik den fremkommer i randomiserte kliniske forsøk av høy kvalitet. Er 5% bedring i 5-års overlevelsen nok når man ikke vet hvordan overlevelsen er etter 10 år, eller etter 20 år?
- Prognosen for den ubehandlede gruppe. Er det grunn til å behandle hvis 5-års overlevelsen er 50%?, 70%?, 90%? Det er ingen enighet om hvor grensen skal ligge. Å identifisere en høyrisikogruppe blir viktig. Bruk av prognostiske indikatorer kan være til hjelp.
- Effekten av residivbehandling. Det må klargjøres om overlevelsen blir tilnærmet like god om man ”venter og ser” sammenlignet med å behandle ”for sikkerhets skyld”.
- Risikoen for senkomplikasjoner, såsom stråleskader, sekundær cancer/leukemi, nevrologiske senskader, immunsvikt, etc.
- Den sykkeliggjørende effekt av behandlingen – innvirkning på psykiske, sosiale og yrkesmessige forhold, dvs kostnad i vid forstand for pasient og samfunn.
- Pasientens eget ønske etter å ha fått realistisk informasjon.

Cytoreduktiv kirurgi

Pasientseriene er konsistente i forhold til at pasienter som har gjennomgått såkalt optimal cytoreduktiv kirurgi har en bedre prognose enn de som ikke er optimalt opererte. Mangelen på gode studier gjør det imidlertid umulig å si noe sikkert om betydningen av selve intensjonen av kirurgisk radikalitet. Det er nemlig uklart om bedre prognose skyldes det kirurgiske håndverk eller om det kan forklares ved tumorbiologi, fordi svulster av en mindre farlig utgave lettere lar seg fjerne. Siden operasjonen så og si alltid etterfølges av kjemoterapi, blir det vanskelig å bedømme om effekten skyldes det ene eller det andre behandlingsregime, eller begge kombinert.

Langt de fleste arbeider har satt grenseverdien for ”optimal cytoreduksjon” eller ”optimal debulking” ved ”resttumor under 2 cm”. Det knytter seg uklarheter til graderingen av den kirurgiske radikalitet og begrepet optimal cytoreduksjon. Definisjonen av cytoreduktiv kirurgi har endret seg flere ganger over tid i forhold til grenseverdien for optimal/suboptimal gjenværende sykdom, fra ingen svulst til mindre enn 3 cm i diameter. Angivelsen ”resttumor under 2 cm” som kriterium på optimal

cytoreduksjon er upresis i det svulstdimensjonen bare angis i én utstrekning (diameter). Eksempelvis vil en pasient som har igjen et tynt tumorflak med lengste diameter på 3 cm bli betegnet som ikke optimalt operert, selv om hun åpenbart har færre gjenværende kreftceller enn en annen pasient med en kuleformet resttumor på 1 cm, og som blir betegnet som optimalt operert. Begrepet sier heller ikke noe om hvor mange svulster som er igjen. En pasient med et stort antall lesjoner, hver på under 1 cm, er fortsatt optimalt operert, selv om samlet tumormasse er større enn hos en annen pasient med én enkelt lesjon på 3 cm, og som derved anses som ikke-optimalt operert. Angivelse av samlet *tumorumvolum* eller *tumorvekt* ville være en riktigere måte å beskrive mengde gjenværende svulst på. Dette er forsøkt innført av Vergote (209), men har vist seg vanskelig å få til i praksis.

Litteraturgranskningen har først og fremst belyst cytoreduktiv kirurgi som generelt behandlingsprinsipp i betydningen ”maksimal kirurgisk reduksjon av svulstmengden uten absolutt krav til at makroskopisk radikalitet oppnås”. Alle inkluderte arbeider identifiserer mengde resttumor etter primær kirurgi som en uavhengig prognostisk faktor. Det er ikke mulig med tilgjengelig data å knytte overlevelse til gjenværende tumorvev målt i diameter (cm), volum (cm³), eller vekt (g), av største gjenværende tumor eller av samlet tumormengde ved også å ta hensyn til antall gjenværende svulster. Forutsetningene for at behandlingsprinsippet virker, dvs. grenseverdien for mengde resttumor etter kirurgisk cytoreduksjon, er således ikke identifisert. Dokumentasjonen viser imidlertid at dersom behandlingsprinsippet skal virke må mengde resttumor være liten.

Begrepet ”optimal cytoreduksjon” er ikke synonymt med ”ideelt” for pasienten. En utvidelse av inngrepet og forlenget operasjonstid med det mål å komme under en ”magisk” grense for resttumor kan under visse forhold bety økt risiko for pasienten. Prospektive randomiserte forsøk for identifikasjon av subgrupper som kan ha nytte av et omfattende inngrep vil kreve enhetlig behandling av større pasientgrupper. Det er imidlertid tvilsomt om slike studier er gjennomførbare eller egnet til å gi den ønskede informasjon.

Betydningen av spesialisering/sentralisering av ovarialcancerkirurgi inngår ikke som endepunkt i den systematiske litteraturoversikten. Det er således ikke utarbeidet kriterier for innhenting og vurdering av litteratur som spesifikt omhandler dette tema. To inkluderte studier berører imidlertid organisatoriske aspekter ved primærkirurgien ved å relatere forlenget overlevelse til mer optimal cytoreduksjon der kirurgien er utført av spesialist i gynekologisk onkologi (189,197). Den skotske registerstudien (189), som er rangert til høy kvalitet, viser størst overlevelsesgevinst for pasienter med sykdom i stadium III. Disse data er nylig bekreftet i en engelsk studie (284), og en metaanalyse (283) peker i samme retning. Det finnes ikke publiserte resultater av sentralisert ovarialcancerkirurgi i Norge.

Et gunstigere forløp etter operasjon foretatt av gynekolog med spesiell erfaring i gynekologisk onkologi, kan delvis skyldes andre faktorer enn kirurgiske kvalifikasjoner og teknisk ferdighet. Når det gjøres et planlagt inngrep ved et kreftsenter med tilhørende fagdisipliner, har man optimal tilgang til anestesi, postoperativ service og diverse supplerende behandling. Slike og andre seleksjonsmekanismer kan forklare hvorfor det går dårligere med de pasienter som opereres av kirurg uten spesialkompetanse i gynekologisk onkologi. Disse inngrepene er oftere øyeblikkelig hjelp som gjøres under

ugunstige forhold, gjerne om natten på pasient med akutt sykdom. Under slike forhold kan det være uforsvarlig å satse på et avansert inngrep. Et akutt sykdomsbilde kan også være uttrykk for at sykdommen er mer aggressiv, noe som i seg selv gjør prognosen dårligere.

Neoadjuvant kjemoterapi

Det foreligger ikke dokumentasjon som kan bevise at dette behandlingsprinsippet er bedre enn det tradisjonelle med primærkirurgi etterfulgt av kjemoterapi. Man har kun pasientserier med historiske kontroller å holde seg til.

Neoadjuvant behandling kan betraktes enten som et *generelt behandlingsprinsipp* og gyldig for alle pasienter med så avansert sykdom at sannsynligheten for å oppnå optimal tumorreduksjon er minimal. Eller den kan betraktes som en *nødutvei*, en behandlingsmetode for de pasientene som er for dårlige til å opereres.

Førstnevnte problemstilling kan belyses i en randomisert studie, slik som EORTC-studien som nå er i gang (288). Siden en stor del av pasientene med stadium IV sykdom er uten mulighet til optimal tumorreduksjon til tross for neoadjuvant kjemoterapi, vil det i fremtidige studier være relevant å ha med en tredje gruppe som ikke blir operert i det hele tatt, men som kun fikk kjemoterapi. Muligheten er til stede for at en operasjon etter en god kjemoterapirespons ikke gjør noen nytte, eller er skadelig.

I sistnevnte problemstilling vil det være relevant å randomisere *etter* neoadjuvant kjemoterapi, når allmenntilstanden har bedret seg, til operasjon eller bare fortsatt kjemoterapi.

Et problem i forbindelse med neoadjuvant kjemoterapi som behandlingsprinsipp er mangel på en pålitelig diagnose. Vanligvis blir histologisk diagnose og sykdommens stadium fastsatt i forbindelse med primæroperasjonen. Billeddiagnostikk, vevsprøve og bruk av tumormarkører kan gi en rimelig sikker diagnose uten operasjon, men det vil alltid være en mulighet for at man står overfor en annen sykdom, f.eks. en utbredt tarmcancer.

Postoperativ kjemoterapi

I Norge, som i de fleste andre land, viser populasjonsdata en moderat økning i observert overlevelse for ovarialcancer. I løpet av den periode denne rapporten omfatter (fra og med 1970) har total relativ femårsoverlevelse økt fra 33% til omtrent 40% (i 1996) (1). I fravær av relevante eksperimentelle studier (kjemoterapi sammenlignet mot ubehandlet gruppe) er det vanskelig å beregne den relative betydningen av kjemoterapi. Trolig har andre metoder/faktorer også bidratt til økt overlevelse. Til tross for moderne kjemoterapi og aggressiv kirurgi er langtidsoverlevelsen ved avansert ovarialcancer fortsatt bare rundt 10-20 %. Vurderingen av effekt, bivirkninger, livskvalitet og kostnader ved kjemoterapi må ses i dette perspektiv.

Den raske utviklingen og skifte i kjemoterapiregimene gjør det vanskelig å vurdere nytteverdien ved postoperativ kjemoterapi. Generelt har fagfeltet etablert nytt kjemoterapiregime før det er vist om det "gamle" eller det nye regimet representerer en

reell forbedring. Dokumentasjonen for de fleste kjemoterapiregimer og behandlingsprinsipper er således basert på et fåtalls studier av akseptabel kvalitet. Konklusjoner av effekt vanskeliggjøres også av at homogene studier ikke alltid har konsistente og/eller signifikante data.

Kjemoterapi-studiene inkluderer pasienter etter stadium, og vurderer ikke behandlingseffekt etter sykdomsbilde. Det er imidlertid mye som taler for at epitelial ovarialcancer ikke er én sykdom, men en sykdomsgruppe som presenterer seg klinisk på ulike måter: Noen viser diffus spredning i bukhulen, andre viser spredning til lymfeknuter, mens andre er mer lokalt infiltrerende. Det er ikke gitt at pasienter som befinner seg i samme stadium, men som har ulikt sykdomsbilde, skal behandles likt.

Stadiefastsettelsen skjer under operasjonen, og blir derved i noen grad subjektiv og operatørvhengig. Omfanget av kirurgien, hvor nøye bukhulen er kartlagt med biopsier, prøver av lymfeknutene osv., varierer. Pasientene er gjerne operert på et helt annet sykehus enn der hvor kjemoterapi studien utføres. Selv om det eksisterer internasjonale og nasjonale retningslinjer for hvordan kirurgien skal gjøres, og operasjonsbeskrivelsen er i samsvar med disse, har man ingen mulighet for å etterprøve riktigheten av det som står anført.

Når kirurgien utføres på en nitid måte, blir relativt flere pasienter plassert i et høyere stadium. Dette betegnes som *stadiemigrasjon*. Ved stadiemigrasjon oppnås en tilsynelatende bedre prognose både hos de som plasseres i det høyere stadium og hos de som blir igjen i det lavere stadium. Overlevelsen i totalmaterialet av ovarialcancer gir det eneste sikreste effektmålet. I store randomiserte studier som sammenligner to typer kjemoterapi, vil migrasjonsfenomenet mest sannsynlig fordele seg likt i begge studiearmene slik at sammenligning kan gjøres. Dersom praksis i stadiefastsettelse varierer mye fra senter til senter, vil spredningen i resultatene bli stor og sammenligning med sentra være vanskelig. Populasjonsbaserte (nasjonale) registerdata vil i mange land kunne gi troverdige data for totaloverlevelsen av ovarialcancer i befolkningen. Slike registerdata vil imidlertid ikke kunne forklare om årsaken til en eventuell forbedring i overlevelse skyldes kjemoterapien, kirurgien eller andre faktorer.

Mens den interne validitet i de klinisk randomiserte studiene gjennomgående er god, er den eksterne validitet – overførbarheten på norske forhold – ikke alltid like enkel å vurdere. Den eksterne validitet kan påvirkes av at pasientmaterialene kommer fra spesialklinikker med utvalgte pasienter. Seleksjonsmekanismene er det ofte ikke redegjort for. Man kjenner ikke bakgrunnen for at pasienten ble henvist til klinikken, og hvorfor hun ble inkludert i studien. En savner regelmessig opplysninger om hvor stor andel studiepopulasjonen utgjør av det totale antall behandlede pasienter med aktuell diagnose ved vedkommende senter. Når andelen pasienter som inngår i studier er liten, bli risikoen for seleksjonsbias stor. En vanlig forekommende seleksjon er på alder: de eldre, mer skrøpelige pasientene blir ofte ikke inkludert. Konklusjonene lar seg derfor ikke direkte overføre på pasienter i vanlig praksis, som i stor grad er eldre. Hvis deltagelse i studien medfører gratis behandling, vil man få seleksjon på sosialt grunnlag med overrepresentasjon av spesielle sosialt betingede tilleggssykdommer, osv. Få eller ingen av kjemoterapi studiene er gjort på totalmaterialer fra et geografisk definert område. Epidemiologisk basert kreftstatistikk er mangelvare, og anbefales stimulert (kfr. Omsorg og Kunnskap. Norsk kreftplan. NOU 1997: 20).

7. Dagens praksis ved norske sykehus

Retningslinjer for utredning og behandling av ovarialcancer er utarbeidet av en arbeidsgruppe i regi av Norsk Gynekologisk Forening (2).

Diagnostikk og behandling av ovarialcancer er i prinsippet regionalisert. Dette innebærer at de gynekologiske avdelinger ved regionsykehusene og Radiumhospitalet har det overordnede faglige ansvar. Sentral- og fylkessykehusene deltar både i den kirurgiske behandlingen og i kjemoterapien. Ved noen sykehus gis kjemoterapikurene ved en onkologisk poliklinikk, men da i nært samarbeid med gynekolog som har erfaring med kreftsykdommer.

For å kartlegge hvem som utfører hva i behandlingen av ovarialcancer, ble det i regi av Kreftregistret våren 2000 utført en spørreundersøkelse der alle landets 41 gynekologiske avdelinger deltok (295).

Kirurgi

Undersøkelsen viste at når det forelå mistanke om ovarialcancer i stadium I, utførte 38 av 41 avdelinger primæroperasjonen selv. Ved mistanke om spredning (stadium II-IV) anga 28 avdelinger at de opererte også disse selv. De resterende avdelingene henviste til det regionale senter, enten alltid eller av og til. I helseregion Midt-Norge brukte man konsekvent et skåringssystem basert på ultralydfunn, CA125 i serum, og menopause-status (RMI, Risk of Malignancy Index) som metode til å velge ut de pasientene som skulle henvises til operasjon ved Regionsykehuset i Trondheim. Dette hadde medført at praktisk talt alle med langtkommen ovarialcancer var blitt henvist, mens ved sykdom i stadium I ble omtrent halvparten operert lokalt og halvparten operert ved regionsykehuset (296, 297). Videre undersøkelser pågår for å finne ut om slik sentralisert kirurgi medfører en høyere andel av optimalt opererte pasienter og en bedret overlevelse. Utenom helseregion Midt-Norge var det fire avdelinger som anga at de benyttet RMI-metoden til å velge ut de som skal henvises til regionalt senter. Ved de øvrige avdelinger var det ikke etablert noen klar henvisningspraksis, og det er å anta at pasientene som regel ble operert lokalt.

I spørreundersøkelsen (295) anga bare to avdelinger - begge regionsykehus - at de konsekvent fulgte de internasjonalt anbefalte regler for stadiefastsettelse av sykdommen. I henhold til disse regler skal det under operasjon for sykdom i tidlig stadium bl.a. tas prøver fra lymfeknutene langs hovedpulsåren. Seksten avdelinger tok aldri slike prøver.

Femten avdelinger hadde ikke mulighet til hurtigdiagnostikk med frysesnitt under operasjonen for å avgjøre om svulsten er godartet eller ondartet. Åtte av 41 avdelinger hadde ikke mulighet til å utføre tarmkirurgi der dette var nødvendig for å oppnå optimal fjernelse av svulsten.

Årlig diagnostiseres nær 500 nye tilfelle av ovarialcancer i Norge (1). Fylkesvis varierer antallet fra 12 (Finnmark) til 60 (Oslo). Dette betyr at noen avdelinger opererer mindre

enn 10 pasienter i året. Da gynekologene ikke har noen formalisert utdanning i gynekologisk onkologisk kirurgi, og de fleste med slik erfaring arbeider ved et regionalt senter, betyr dette at majoriteten av kvinner med ovarialcancer primæropereres av en kirurg uten spesialkompetanse i gynekologisk onkologi. For mange medfører dette en reoperasjon som kunne vært unngått.

Kjemoterapi

Det er vanlig å gi 6 kurer kjemoterapi med 3 ukers intervall. Den første kuren gis i forbindelse med innleggelse ved det regionale kreftsenter, hvorefter det gis to kurer ved det lokale sykehus. Evaluering av effekten og eventuelt fortsettelse av behandlingen foretas ved det regionale senter før 4. kur, hvorefter de neste to kurene gis lokalt. Endelig evaluering etter 6 kurer (eventuelt etter 9 kurer) skjer ved det regionale senter. Etterkontroll overlates som regel til lokalsykehuset eller til pasientens gynekolog.

Adjuvant kjemoterapi

Avgjørelsen om adjuvant behandling skal tilrådes for pasient i stadium I tas ved det regionale senter. Spørreundersøkelsen (1) viste at de ulike sentra brukte stort sett de samme kriterier i sin risikovurdering og utvelgelse av pasienter for kjemoterapi. To sentra anbefalte å bruke karboplatin som enkeltstoff, de øvrige bruker kombinasjonen karboplatin-paclitaxel. Innsetting av radioaktivt stoff i bukholen eller utvendig strålebehandling brukes ikke lenger.

Kjemoterapi ved avansert sykdom

Kombinasjonen karboplatin-paclitaxel var standardbehandling ved alle regionsykehusene. De fleste pasientene ble innlemmet i en internasjonal multisenterstudie hvor 2-stoff kombinasjonen karboplatin-paclitaxel ble sammenlignet med 3-stoff kombinasjonen karboplatin-paclitaxel-epirubicin.

Neoadjuvant kjemoterapi

Enkelte pasienter med langtkommen sykdom og relative kontraindikasjoner mot kirurgi gis en kort kjemoterapiserie før primæroperasjon vurderes. Hvor mange pasienter et slikt opplegg er aktuelt for, er ukjent. Radiumhospitalet og Ullevål Universitetssykehus deltar med pasienter i EORTC-studien vedrørende neoadjuvant kjemoterapi (288). Erfaringer herfra har man foreløpig ikke.

Oppsummering

- Ovarialcancer opereres ved alle gynekologiske avdelinger. Mange av disse har få operasjoner. Majoriteten av kvinner med ovarialcancer opereres av en generell kirurg uten spesiell erfaring i gynekologisk onkologi.
- Kjemoterapien i førstelinjesituasjonen utføres nokså likt landet over, og er i samsvar med den som brukes internasjonalt.

8. Økonomiske aspekter

Bakgrunn

Kjemoterapi har hatt en viktig plass i behandlingen av ovarialcancer. Tidlig på 1960-tallet, da behandling med alkylende medikamenter ble etablert, valgte man i Norge tiotepa i primærbehandlingen. Frem til midt på 1970-tallet var standardbehandlingen ulike alkylende stoffer gitt alene. Etter hvert ble kombinasjonbehandling vanligere, først og fremst platinumholdige regimer. Doxorubicin og cisplatin var et mye brukt regime. Senere ble kombinasjoner av cyklofosfamid, doxorubicin og cisplatin utprøvd. Dagens standardbehandling kombinerer paclitaxel med cisplatin eller karboplatin.

Behandlingskostnadene kan variere meget etter hvilket regime som velges. Totale kostnader per pasient ved primærbehandling gitt umiddelbart etter kirurgi ved avansert ovarialcancer kan variere fra £2069 for karboplatin (269) til US\$21.086 for cisplatin/cyklofosfamid til US\$29.824 for paclitaxel/cisplatin (273).

Behandling med paclitaxel (Taxol[®]) som førstelinjebehandling ved ovarialcancer ble gjenstand for betydelig diskusjon på begynnelsen av 1990-tallet av kostnadmessige grunner. Fordi taxaner var så kostbare og ikke kunne dekkes innenfor sykehusenes ordinære budsjettammer da de kom til Norge på midten av 1990-tallet, ble det en offentlig debatt om hvordan ny kostbar behandling skulle implementeres i et offentlig helsevesen.

De høye kostnadene ved kreftbehandling såvel som ved annen behandling har i de fleste europeiske land ført til krav om kritiske helseøkonomiske vurderinger. Dette kapitlet drøfter bruk av paclitaxel som førstelinjebehandling ved avansert ovarialcancer i et helseøkonomisk perspektiv (forklaring under). Det sentrale helseøkonomiske spørsmål er: *Hva er merkostnadene ved bruk av paclitaxel som førstelinjebehandling i forhold til alternativ behandling, og hvilken ekstra nytte gir behandlingen for pasientene i form av vunne leveår eller kvalitetsjusterte leveår?*

Litteraturgrunnlaget

Det foreligger få økonomiske analyser av primærbehandling av ovarialcancer og ingen studier av adjuvant kjemoterapi og/eller adjuvant radioterapi, cytoreduktiv kirurgi, eller neoadjuvant kjemoterapi ved avansert ovarialcancer. Alle identifiserte studier gjaldt behandling med cytostatika umiddelbart etter kirurgi ved avansert ovarialcancer, i rapporten omtalt som postoperativ kjemoterapi. Alle studiene på dette området analyserte kostnader og nytte av taxaner sammenlignet med annen kjemoterapi.

Litteraturgjennomgangen identifiserte 9 helseøkonomiske analyser som oppfylte de fastsatte inklusjons- og kvalitetskriteriene. Blant disse ble 4 studier rangert til middels kvalitet (271-274) og 5 studier til lav kvalitet (275-279) (Tabell 8.1).

Tabell 8.1

Helseøkonomiske analyser		
Inkluderte studier	Bedømmelse av kvalitet og validitet	
Antall	Kvalitet	Referanse
9	Middels (+)	Berger et al. 1998 (271)
	Middels (+)	Elit et al. 1997 (272)
	Middels (+)	McGuire et al. 1997 (273)
	Middels (+)	Ortega et al. 1997 (274)
	Lav (-)	Bertelsen et al. 1995 (275)
	Lav (-)	Covens et al. 1996 (276)
	Lav (-)	Messori et al. 1996 (277)
	Lav (-)	Messori et al. 1998A (278)
	Lav (-)	Messori et al. 1998B (279)

Vurdering av dokumentasjonen

Fire helseøkonomiske studier av middels kvalitet danner således dokumentasjonsgrunnlaget for vurdering av taxaner som førstelinjebehandling ved avansert ovarialcancer. Ingen av disse er primært utført i Norge eller Skandinavia. De tre første studiene er kostnad-effekt studier (271-273), den fjerde er en cost-utility analyse med QALY som nyttemål (274). Alle inkluderte studier er beskrevet i egne evidenstabeller i Vedlegg 7 del B. Øvrige studier av lav kvalitet er kort beskrevet i Vedlegg 8 del B.

Felles for de fire inkluderte studiene er at de benytter effektdata fra studien utført av den amerikanske Cancer Oncology Group, den såkalte GOG 111 studien (237). Hovedkonklusjonen fra GOG studien var at kombinasjonen cisplatin/paclitaxel sammenliknet med cisplatin/cyklofosfamid økte medianoverlevelsen med 14 måneder og progresjonsfri overlevelse med 5 måneder. Siden effektdataene fra GOG studien er rangert til middels kvalitet (se Kap. 5), har også de helseøkonomiske studier basert på disse dataene fått samme kvalitetsvurdering (hvis de forøvrig oppfylte andre kvalitetskriterier).

Berger et al. 1998 (271) beregnet kostnad per vunnet leveår i 6 europeiske land, og inkluderte kostnader for helsetjenesten, men ikke kostnader i et videre perspektiv. Utgangspunktet for beregning av vunne leveår var median overlevelse med anvendelse av metoden "declining exponential approximation of life expectancy" (DEALE). Den laveste kostnad per vunnet leveår ble oppnådd i Spania hvor kostnad per vunnet leveår var \$ 6395 mens Italia hadde høyest kostnad-effekt ratio på \$ 11420.

Forfatterne beregnet at pasientene i gjennomsnitt ville leve 1,283 år lengre med paclitaxel/cisplatin enn med alternativ behandling. Kostnadene ved å oppnå denne effekten ble basert på intervjuer med 4-8 eksperter i hvert land. Ekspertene anga hva de trodde pasientene ville få av ulike typer medikamenter og annen behandling. Enhetskostnader for disse behandlingene ble hentet fra ulike lokale kilder. Da man ikke har garanti for at et utvalg eksperter gir valide estimater, blir kostnads-estimatene tilsvarende usikre. Det er ikke angitt at diskontering ble utført. Det presenteres enveis-sensitivitetsanalyser av kostnads-estimer, men ikke av effekt-estimer. Analysen er meget enkel i sin natur med metodiske feil og fare for bias i kostnad-effekt-estimatene.

Elit et al. 1997 (272) er en kostnad-effekt studie med kostnadsdata fra Canada (for år 1993) og effektdata fra GOG 111 studien. Forfatterne utviklet en overlevelsesmodell med ekstrapolering fra GOG 111 data og beregnet at leveårsgevinsten var 0,38 år per pasient. Behandlingskostnadene ble basert på behandlingspraksis i Canada.

McGuire et al. 1997 (273) er en kostnad-effekt studie basert direkte på data fra GOG 111 studien og med med kostnadsdata fra USA (for år 1996). Et ekspertpanel med kliniske onkologer estimerte alle relevante kostnader ved elektiv behandling ut fra et "real world" scenario (studien beregner også utgifter ved poliklinisk administrasjon av cytostatika, men resultatene rapporteres ikke her). Det er vanskelig å bedømme validiteten av kostnadsberegningene. Vunne leveår ble beregnet ut fra gjennomsnittlig (ikke median) overlevelse på basis av GOG 111 studien, men det er ikke angitt hvor stor gevinsten var eller detaljer omkring metoden forfatterne brukte. Det er ikke angitt om leveår ble diskontert. Inkrementelle kostnader per vunnet leveår ble beregnet til \$ 19820. Det er vanskelig å vurdere analysen fordi det er mangelfull informasjon i artikkelen. Det er ikke presentert sensitivitetsanalyse.

Ortega et al. 1997 (274) er en cost-utility-analyse med kostnadsdata fra Canada (år 1996) og effektdata fra GOG 111 studien. En modell basert på et beslutningstre ble brukt. Data for modellen er hentet fra vitenskapelige artikler med en "evidence based" tilnærming. Det er ikke mulig for leseren å kontrollere noen av de data som er brukt i modellen, heller ikke når det gjelder vunne leveår. Det er ikke gjort diskontering. Det er gjort sensitivitetsanalyse av livskvalitetsverdiene, men ikke av øvrige parametre i modellen. Verdsetting av ulike utfall ble gjort ved hjelp av den såkalte Time Trade-Off metoden hvor 40 friske kvinner og 20 pasienter med kreft i ovariene ble intervjuet. Inkrementelle kostnader per vunnet kvalitetsjustert progresjonsfritt leveår varierte fra 11600 - 24200 kanadiske \$ (56 000 - 120 000 NOK) (avhengig av hvilken annenlinje-behandling som ble valgt). Det er uklart hva forfatterne mener med kvalitetsjustert progresjonsfritt leveår, men formodentlig mener de bare kvalitetsjustert leveår.

Nyere studier

Young og Plosker 2001 (298) gir en systematisk oversikt over publiserte studier som evaluerer kostnadseffektiviteten til paclitaxel i kombinasjon med cisplatin.

En ny og relevant helseøkonomisk analyse er publisert etter desember 2000. Neymark et al. 2002 (299) er en kostnad-effekt analyse basert på effektdata fra Europa (226) og kostnadsdata fra Belgia. Vunne leveår er beregnet ut fra gjennomsnittlig økt overlevelse på 4 måneder for paclitaxel/cisplatin gruppen. De anslår at paclitaxel i kombinasjon med cisplatin gir økte kostnader på omlag 6.800 Euro. Kostnaden per vunnet leveår er beregnet til 20 385 Euro etter diskontering av såvel kostnader som leveår.

ICON 3 studien, som ble publisert etter at det systematiske litteratursøket var utført og som dermed ikke har undergått kritisk granskning, kan tyde på at karboplatin alene er like effektivt som i kombinasjon med paclitaxel (294). Ut fra teoretiske modell-betraktninger vil karboplatin monoterapi gi lavere direkte og indirekte behandlingskostnader og bedre livskvalitet (mindre bivirkninger). Det vil si at kostnad-nytte ratio blir gunstigere enn studiene overfor tyder på. Det foreligger imidlertid ingen publiserte kostnad-effekt-data som dokumenterer en slik antagelse.

Diskusjon

Samlet sett er det en svakhet at det ikke finnes studier av kostnadseffektivitet ved bruk av paclitaxel/karboplatin, en kombinasjon som nå brukes mye pga antatt bedre bivirkningsprofil. En annen svakhet er at ingen norske eller nordiske studier er inkludert i vår gjennomgang av helseøkonomiske studier. Det kan være store forskjeller i kostnader fra land til land fordi alle helsetjenestetilbud er ulikt organisert. I tillegg er studiene basert på effektdata fra randomiserte forsøk som utføres under kontrollerte betingelser. Det er usikkert om den samme effekt kan oppnås under mindre kontrollerte forhold som den kliniske hverdag representerer (ekstern validitet). Dessuten representerer den omtalte pasientpopulasjonen en heterogen gruppe pasienter med stor spredning i behandlingsutfall.

De fire inkluderte økonomiske studiene er alle basert på samme effektstudie (GOG-111-studien). De har alle enten metodiske svakheter eller svakheter i presentasjon ved at leseren savner informasjon for å vurdere analysen. Den nyeste studien (299) som ikke er inkludert, virker mer solid fra et helseøkonomisk ståsted. Et fellestrekk ved alle fem studier er imidlertid at kostnaden per vunnet leveår eller kvalitetsjustert vunnet leveår ligger under 200.000 norske kroner. Utfra en pragmatisk grense på 350.000 kroner per vunnet leveår tyder de helseøkonomiske studier således på at behandling med paclitaxel er kostnadseffektiv. Dersom man derimot legger overlevelseshdata fra den nye, ikke-inkluderte ICON 3 studien til grunn, betyr bruk av paclitaxel økte kostnader og mer bivirkninger uten økt overlevelse.

Oppsummering og syntese

Litteratursøket viser at det finnes fire helseøkonomiske studier av middels kvalitet, men alle fire er basert på effektdata fra ett klinisk randomisert forsøk (237). Denne studien viste at paclitaxel i kombinasjon med cisplatin sammenlignet med cisplatin i kombinasjon med cyklofosamid (standard behandling inntil midt på 1990-tallet) forlenger median overlevelse med omlag 14 måneder og median progresjonsfri overlevelse med omlag 5 måneder. Denne konklusjonen er til en viss grad bekreftet av en senere studie (226).

Helseøkonomisk evaluering basert på publiserte studier, inklusive den nylig publiserte studie av Neymark (299), tyder på at paclitaxel er kostnadseffektivt som førstelinjehandling ved avansert ovarialcancer.

9. Etiske aspekter

Behandling av pasienter med ovarialcancer reiser en del etiske problemer både i forhold til den enkelte pasient og samfunnsmessige forhold som angår prioritering av de enkelte behandlingsopplegg. Dessuten har vurderingen av kunnskapsgrunnlaget for noen behandlingsformer tydeliggjort forskningsetiske bergrensninger for muligheten av å skaffe mer sikker kunnskap.

Møtet med den enkelte pasient

Fem års overlevelsen for pasienter behandlet med ovarialcancer har økt de siste tiår. I Norge var den registrerte femårs relative overlevelse ved ovarialcancer omtrent 40% i 1999 (1). Pasienter med kreft i eggstokkene må anses å ha en kronisk sykdom. Dette stiller store krav til en god håndtering av behandlingsforløpet (301). Viktige etiske aspekter inkluderer:

- informasjon til pasienten om prognose og forventet behandlingsforløp
- formidling av realistiske forhåpninger til pasienten, inkludert håndtering og fortolkning av prøvesvar (inkludert tumormarkøren CA 125)
- medbestemmelse i behandlingsvalg
- vurdering av livskvalitet
- hvordan unngå overbehandling?
- endring av behandlingsmålsetning fra kurativ til livsforlengende eller palliativt siktemål

Moderne medisinsk etikk legger stor vekt på informert samtykke ved valg av behandling (302). I motsetning til en del andre land, er det praksis i Norge å gi pasienten full informasjon om diagnosen. Men like viktig som diagnosen er å formidle en realistisk prognose og et forventet behandlingsforløp. Dette er ikke alltid like enkelt og må tilpasses den enkelte pasients forutsetninger og ønske om å få slik informasjon. God dialog i løpet av behandlingsforløpet kan etter hvert gi et godt utgangspunkt for realistisk pasientinformasjon. Dette er viktig av flere grunner. For det første har pasienten rett til å påvirke valg som angår eget liv og helse. For det andre kan pasienten lettere legge planer på kort og lengre sikt i forhold til eventuelt arbeid, familie og fritid. Dessuten kan god informasjon gi et bedre grunnlag for å unngå overbehandling med forventning om kurativt siktemål i de situasjoner hvor behandlingsintensjonen er forlenget overlevelse eller lindring av symptomer.

Formidling av realistiske forhåpninger til pasienten betyr ikke nødvendigvis at prognosen skal angis i form av procenter. For den enkelte er ikke slik informasjon alltid ønskelig, men god pasientinformasjon inkluderer en skisse av planlagt undersøkelses- og kontroll-opplegg. Flere forfattere har også påpekt betydningen av å skissere muligheten for tilbakefall etter behandling, om å informere om bivirkninger og å la pasienten aktivt delta i diskusjoner om behandlingsvalg der for eksempel forventet livskvalitet ved forskjellige cytostatika kan vurderes ulikt av den enkelte pasient (1).

Et annet spørsmål er håndtering og fortolkning av prøvesvar. Mange pasienter setter pris på å følge behandlingen i forhold til blodprøvesvar, for eksempel infeksjonsparametre som CRP, leukocytter og liknende. Dette er positivt og bidrar til at pasienten får et bedre grunnlag for egenvurdering av sykdommen og eventuelle bivirkninger av behandlingen. I denne sammenheng kan tumormarkøren CA 125 representere en utfordring: skal legen alltid informere om endringer? Av og til kan en økning komme flere måneder eller år før et tilbakefall blir klinisk manifest. I denne situasjonen er det ekstra viktig med god og profesjonell kommunikasjon om både prøvesvar og fortolkningens begrensninger. Utgangspunktet for denne type etiske vurderinger må være at pasienten skal ha medbestemmelse når det gjelder behandlingsvalg, men at dette i noen tilfeller må balanseres mot ønsket om å ikke skape unødvendig angst og bekymring hos pasienten.

Ved kreftbehandling må målsetningen om kurasjon eller livsforlengende behandling balansere mot pasientens livskvalitet under sykdom og behandling. Enkelte opplever så store bivirkninger av gjentatte cytostatikakurer at behandlingen kan oppleves som verre enn sykdommen. Å finne den riktige balansen er en daglig utfordring for den erfarne kreftlege. Pasientens egenvurdering av nåværende og forventet livskvalitet vil være det mest sentrale i denne fasen av sykdommen. Generell erfaring viser at kreftbehandling har effekt på livskvalitet, men det er ofte et problem at denne effekten ikke er tilfredsstillende dokumentert.

Faren for overbehandling er likevel til stede. Det finnes eksempler på aggressiv kirurgi eller cytostatikabehandling som aldri skulle ha vært utført. Ved avansert sykdomsutbredelse med dårlig behandlingsrespons kan det være vanskelig i praksis å vite når man skal avslutte den mest aggressive behandling. Det kan ligge et sterkt press på både lege og pasient om å forsøke alt ved så alvorlig sykdom. Ved ovarialcancer i stadium I hvor langtidsoverlevelsen er god, vil overbehandling kunne være en etisk problemstilling dersom den foreliggende dokumentasjon ikke gir grunnlag til å konkludere at adjuvant behandling har effekt.

Et tenkt eksempel: En studie viser at 5-års overlevelsen hos de som fikk adjuvant behandling var 87 % mot 80 % i den ubehandlede kontrollgruppen. Dette betyr at av 100 behandlede pasienter har bare 7 hatt nytte av behandlingen. Tretten pasienter døde til tross for adjuvant behandling, men opplevde plagene av både behandlingen og sykdommen. Hos 80 var behandlingen helt unødvendig. De opplevde bivirkningene, både de akutte og de potensielt langsiktige. Behandlings- og sykemeldingsperioden – og fokuseringen på sykdommen – ble unødig forlenget.

Den etiske utfordring ligger under hele behandlingsforløpet i å informere pasienten på en omsorgsfull men realistisk måte. Legen bør ta henne med i diskusjonen om alternative behandlingsopplegg, og diskutere åpent eventuelle endringer i behandlingens målsetning når manglende behandlingsrespons eller markører på sykdomsaktivitet tilsier det (303).

Livskvalitet

Mange studier dokumenter at kvinner med ovarialcancer har nedsatt livskvalitet, fysisk, mentalt, emosjonelt og seksuelt (304-307). Det foreligger ennå ingen kliniske randomiserte forsøk for denne kreftformen som dokumenterer effekt av behandlingen på livskvalitet. Men erfaringsbasert kunnskap tyder klart på at de negative effekter av

sykdommen – abdominalt ubehag, trykkfølelser, obstipasjon, ascites, osv – reduseres ved behandlingen, ikke minst den cytoreduktive kirurgi etterfulgt av cytostatika.

Det foreligger nå protokoller for flere randomiserte forsøk som også inkluderer validerte livskvalitetsmål (som for eksempel Q-TWIST, FACT-O og EORTC-QLQ-C30). Fordelen ved slike studier er at målene på nytte kan bli mer valide. Ulike behandlingsregimer kan i tillegg til å ha effekt på overlevelse og progresjonsfri overlevelse, også ha ulik effekt på livskvalitet. Ulik bivirkningsprofil mellom cisplatin/paclitaxel og karboplatin kan for eksempel fanges opp av gode livskvalitetsstudier.

Samfunnsmessige aspekter

Denne utredningen legger vekt på at behandlingsteknologier må veies opp mot behandlingsgevinsten. Kapittel 5 og Kapittel 8 oppsummerer kunnskapsstatus for hhv. klinisk nytte og kostnader.

Etikk og prioritering

Forenklet er det i Norge slik at helsepolitiske myndigheter og de regionale helseforetak foretar de overordnede beslutninger om ressursfordeling mellom pasientgrupper (såkalte 1. ordens beslutninger om hvor mye av et gode som skal produseres), mens helsepersonell foretar prioritering innen hver gruppe (2. ordens beslutninger om hvem som skal ha et knapt gode). Det er mye som tyder på at disse beslutningene i for liten grad er tatt på grunnlag av informasjon om hvilken nytte de har og hva tjenestene koster.

Nasjonal kreftplan (303) og prioriteringsutvalget (308) foreslo fire prioriteringskriterier:

1. Er tilstandens tilstrekkelig alvorlig?
2. Er tiltaket tilstrekkelig effektivt?
3. Er tiltaket rimelig kostnadseffektivt?
4. Er dokumentasjonen god nok for kriteriene 1-3?

Denne utredningen har oppsummert kunnskapsstatus for de tre første kriteriene.

Helseøkonomisk evaluering tyder på at paclitaxel er kostnadseffektivt som førstelinjebehandling når kostnadene vurderes i forhold til behandlingseffekten. De ekstra kostnadene per vunnet progresjonsfritt leveår ved paclitaxel som førstelinjebehandling sammenlignet med standard behandling varierte fra omlag NOK 56 000 – 120 000. Her bør det nevnes at den nye ICON 3 studien kan tyde på at karboplatin alene er like effektivt som i kombinasjon med paclitaxel. Nye helseøkonomiske analyser er ønsket, fordi denne behandlingen kan gi lavere behandlingsteknologier og bedre livskvalitet.

Dokumentasjonens kvalitet er ikke like overbevisende for alle tiltak, men det ligger en stor gevinst i å identifisere de tiltak som savner god dokumentasjon, slik at unyttig behandling ikke fortsatt tilbys, eller slik at forskning på det aktuelle området kan intensiveres.

Om oppfyllelsen av de fire kriteriene ovenfor er tilstrekkelig for at de identifiserte tiltakene skal ha prioritet, krever en helsepolitisk beslutning.

Forskningsetiske aspekter

Når det gjelder dokumentasjonens kvalitet for en del av de behandlingsmodaliteter som tilbys i dag, ikke minst for cytoreduktiv kirurgi, bør det påpekes at det savnes gode randomiserte studier med tilfredsstillende statistisk styrke for flere av problemstillingene denne gruppen har vurdert. Dette har til dels historiske forklaringer. Mange behandlings-tiltak innen dette feltet er blitt innført uten at de gamle er tilfredsstillende evaluert.

I dag er det ikke realistisk å forvente at effekten av cytoreduktiv kirurgi skulle bli dokumentert i en randomisert placebokontrollert studie. Forklaringen er at dette ville bryte med et grunnleggende forskningsetisk prinsipp nedfelt blant annet i Helsinkierklæringen (302). Dette prinsipp sier at ved utprøving av en ny behandlingsform skal denne vurderes i forhold til det som anses som standard behandling. Selv om standard behandling i streng forstand ikke er tilstrekkelig dokumentert, vil et studiedesign hvor en gruppe ikke får ”optimal” kirurgi bli oppfattet som uetisk av det store flertall av gynekologer. Hensynet til pasienten vil veie tyngre enn muligheten for å få mer sikker kunnskap. Sannsynligvis vil få eller ingen pasienter gi sitt samtykke til å delta i en slik studie. Det er således forskningsetiske og historiske begrensninger som gjør at vi ikke kan sette så strenge krav til dokumentasjon på dette området som vi ideelt sett skulle ønske.

Juridiske forhold

Ved vurdering av ulike behandlingsalternativer er pasienten avhengig av god informasjon fra legen. Pasientens rett til medvirkning og informasjon om ”tilgjengelig likeverdig behandling” er fastsatt i Lov om pasientrettigheter (pasientrettighetsloven). Det kan derfor reises spørsmål om hvilken plikt legene har til å informere pasientene om aktuelle behandlingsmetoder, også de som ikke tilbys ved norske sykehus, samt til å bistå pasienten med å realisere ønsket behandling.

Et juridisk spørsmål er hvordan samfunnet skal forholde seg til de pasienter som etterspør, men faller utenfor de etablerte behandlingsindikasjoner for ny, utprøvende og ofte kostbar behandling, i Norge og utlandet. Håndtering av pasienter som ber om henvisning til utenlandske institusjoner som har andre behandlingsindikasjoner enn de som tilbys i Norge er regulert gjennom ”Forskrift om bidrag til behandling i utlandet og om klagenemnd for bidrag til behandling i utlandet”.

I følge nåværende helselovgivning om folketrygden og de regionale helseforetak med tilhørende forskrifter gjelder det spesielle regler for hvem som kan henvises for behandling i utlandet og få sine økonomiske utgifter dekket (309,310). Hovedvilkåret er at det må mangle kompetanse til å behandle tilstanden i Norge, og det gis ikke bidrag til utprøvende eller eksperimentell behandling unntatt i helt særskilte tilfeller. Det er Rikstrygdeverket som avgjør om pasienter behandlet i utlandet kan få sine utgifter refundert. Eventuelle klager på avslag blir behandlet av Klagenemnda for bidrag til behandling i utlandet (311).

Endringer i disse forskriftene er under utarbeidelse, og kan få en viss betydning for pasienter med ovarialcancer som etterspør utprøvende behandling.

10. Sammendrag og konklusjoner

Den foreliggende rapport oppsummerer, klassifiserer og graderer vitenskapelig dokumentasjon for klinisk nytte ved sentrale behandlingsmetoder innen primær behandling av epitelial ovarialcancer. I tillegg beskrives praksis ved norske sykehus, og økonomiske, organisatoriske og etiske aspekter knyttet til behandlingsmetodene synliggjøres.

Primær ovarialcancer behandles med kirurgi og eventuell tilleggsbehandling, først og fremst kjemoterapi. Radioterapi utgjør ikke lenger et viktig behandlingsprinsipp for denne pasientgruppen.

For pasienter med ovarialcancer i tidlig stadium (begrenset svulstutbredelse) er kirurgi oftest radikal og behandlingen dermed kurativ. Etterfølgende kjemoterapi eller radioterapi rettet mot mistenkt gjenværende tumor og eventuelle mikrometastaser, såkalt *adjuvant* behandling, benyttes først og fremst for pasienter som tilhører definerte høyrisikogrupper (histologisk grad 3, klarcellet eller DNA aneuploide svulster).

Kirurgi har også en sentral plass i behandling av pasienter med avansert ovarialcancer hvor den benyttes i kombinasjon med kjemoterapi. Selv om kirurgi ved avansert svulstutbredelse sjelden oppnår makroskopisk radikalitet, er det ved ovarialcancer vanlig å utføre en maksimal kirurgisk reduksjon av svulstmengden, såkalt *cytoreduktiv* eller “tumor-debulking” kirurgi. Mengde resttumor etter primær kirurgi avgjør i stor grad hvor “vellykket” operasjonen er. Definisjonen for “optimal debulking” har endret seg flere ganger over tid når det gjelder grenseverdien for optimal/suboptimal gjenværende sykdom. Grenseverdien har variert fra ingen svulst til mindre enn 3 cm i diameter, samt i forhold til mengden gjenværende sykdom målt som størrelsen i diameter (cm) eller volum (cm³) av største gjenværende svulst. I den senere tid er det også tatt hensyn til antall gjenværende svulstknuter (samlet svulstmengde). En vanlig brukt definisjon i denne rapporten er at største gjenværende svulst skal være mindre enn 1-2 cm i diameter. Dette medfører at enkelte pasienter gjennomgår relativt omfattende kirurgiske inngrep (“aggressiv kirurgi”), uten at all kreft dermed er fjernet. Gjeldende teori om årsaken til effekt på overlevelse av cytoreduktiv kirurgi er at etterfølgende kjemoterapi blir mer effektiv.

Kjemoterapi ved avansert ovarialcancer benyttes i all hovedsak postoperativt og snarest mulig (få uker) etter primær kirurgi. Hensikten med postoperativ kjemoterapi er å behandle pasienter med gjenværende tumor etter primær operasjon. Hos enkelte pasienter er det imidlertid ønskelig å redusere svulstmassen med cytostatikabehandling før operasjon, et behandlingsprinsipp betegnet *neoadjuvant* kjemoterapi. Hensikten er å bedre operabiliteten og øke mulighetene for maksimal tumorreduksjon, samt bedre pasientens allmenntilstand slik at det kirurgiske inngrepet tolereres bedre.

Hovedtrekkene i utviklingen av kjemoterapiregimer har vært fra alkylerende stoffer (melfalan, cyklofosfamid) til antracykliner (doxorubicin) til platinaforbindelser (cisplatin og karboplatin) og til taxaner (paclitaxel), samt fra monoterapi (cytostatika gitt

alene) til kombinasjonsterapi. Dagens standardbehandling, cisplatin/karboplatin i kombinasjon med paclitaxel, utfordres imidlertid av karboplatin monoterapi (se under).

Ovarialcancer er moderat sensitiv for cytostatika. De fleste pasienter med avansert sykdom responderer på kjemoterapi, og full tilbakegang av kreftsvulstene, såkalt komplett respons, observeres ofte. Tumorrespons (klinisk respons) representerer imidlertid et surrogat og upresist endepunkt som sjelden samsvarer med langsiktige resultatmål. Langt de fleste pasienter med avansert svulstutbredelse vil før eller senere få tilbakefall, og behandlingen er derfor sjelden kurativ. Kliniske relative endepunkt for besvarelse av behandlingseffekter omfatter observert overlevelse - tidsrommet fra diagnose til død, samt de noe mindre presise endepunktene sykdomsfri overlevelse (DFS) - tidsrommet fra diagnose til sykdommen oppdages på nytt (ved begrenset sykdom), og progresjonsfri overlevelse (PFS) - tidsrommet fra diagnose til sykdommen forverres (ved avansert sykdom), der alle dødsfall/sykdomsresidiv over en tidsperiode, fortrinnsvis over år, registreres.

I Norge, som i de fleste andre land, viser populasjonsdata de siste tiårene en moderat økning i total relativ femårsoverlevelse for ovarialcancer, og ligger i dag på omtrent 40%. Det er usikkert om denne økningen i observert overlevelse kan tilskrives tidligere diagnose, bedre klassifisering og stadiefastsettelse, og/eller bedre behandlingsmetoder i form av "aggressiv" kirurgi eller nye og mer effektive cytostatika eller kjemoterapi-regimer. I fravær av relevante eksperimentelle studier er det vanskelig å beregne den relative betydningen av hhv. kirurgi og kjemoterapi i forhold til økt total overlevelse, men trolig bidrar begge til den observerte effekten.

Den systematiske litteraturoversikten har kritisk vurdert foreliggende dokumentasjon på behandlingsresultater innen følgende fire problemstillinger:

- i) adjuvant kjemoterapi og adjuvant radioterapi
- ii) cytoreduktiv kirurgi
- iii) neoadjuvant kjemoterapi,
- iv) postoperativ kjemoterapi.

Problemstillingene dekker de vanligst forekommende behandlingsalternativer for ikke-tidligere diagnostiserte pasienter med ovarialcancer både i tidlig stadium (behandlingsmetode i) og avansert stadium (behandlingsmetode ii, iii, og iv).

Overlevelse og residivfri (sykdomsfri/progresjonsfri) overlevelse ble benyttet som mål på behandlingseffekt. Bivirkninger og livskvalitet ble registrert fra relevante studier med overlevelse som endepunkt.

Det er publisert en stor mengde vitenskapelig litteratur vedrørende primær behandling av ovarialcancer, både innenfor kirurgi og kjemoterapi. For behandlingsmetoder med stort litteraturtilfang fokuserte litteraturoversikten på vitenskapelig litteratur av beste tilgjengelige studiedesign for vurdering av effekt. Der litteraturgrunnlaget bare omfattet studier med lav studie kvalitet er disse lagt til grunn for å belyse behandlingseffekt av behandlingsmetodene. Vurdering av relevans og kvalitet/validitet og gradering av vitenskapelig evidens baserte seg på forhåndsdefinerte kriterier (se Vedlegg).

Et databasebasert litteratursøk i Medline, Embase og Cochrane, komplettert med manuelle søk (håndskøk), i tidsperioden til og med desember 2000 identifiserte 2227 referanser. Av 635 referanser innhentet i fulltekst undergikk 257 artikler kritisk granskning. Nitti studier oppfylte de fastsatte kvalitets- og inklusjonskriteriene hvorav

45 studier ble vurdert til å ha for svak utsagnskraft til å besvare eller belyse behandlingsmetodenes effekt. Samlet dokumentasjonsgrunnlaget for metodevurderingen er derfor basert på 45 studier med følgende fordeling: i) adjuvant kjemoterapi/radioterapi: 4 studier; ii) cytoreduktiv kirurgi: 12 studier; iii) neoadjuvant kjemoterapi: én studie, og iv) postoperativ kjemoterapi: 28 studier. Mens alle studier som sorterer til behandlingsgruppe i) og iv) er prospektivt randomiserte kontrollerte studier eller metaanalyser basert på denne type design, er alle studier tilhørende gruppe ii) og iii) retrospektive ikke-kontrollerte pasientserier. Forskjellig studiedesign på inkluderte studier tilhørende de ulike behandlingsmetodene medfører store kvalitetsforskjeller på den vitenskapelige dokumentasjon. Dette synliggjøres ved rangering av de enkelte studier i henholdsvis evidensnivå 1 (behandlingsmetode i og iv) og evidensnivå 3 (behandlingsmetode ii og iv).

Funnene i rapporten kan oppsummeres som følger:

Adjuvant kjemoterapi og/eller adjuvant radioterapi

- Foreliggende dokumentasjon gir ikke grunnlag til å konkludere at adjuvant behandling har effekt, eller at adjuvant kjemoterapi er bedre enn adjuvant radioterapi (se imidlertid også s. 28 med omtale av ACTION + ICON 1 studien).
- De fire randomiserte studiene som utgjør dokumentasjonsgrunnlaget har middels kvalitet. Validiteten av resultatene er svekket ved at studiene ikke omfatter tilstrekkelig antall kontroller (ubehandlet pasienter).
- Ingen av studiene påviser noen forskjell knyttet til observert overlevelse mellom gruppene som sammenlignes, mens én studie viser økt sykdomsfri overlevelse i kjemoterapi- versus radioterapi-gruppen.

Cytoreduktiv kirurgi

- Inkluderte studier konkluderer med at mengde resttumor etter primær kirurgi er en uavhengig prognostisk faktor. Effekten av maksimal cytoreduktiv kirurgi er således basert på indirekte dokumentasjon.
- Foreliggende dokumentasjon avklarer ikke om observert effekt av cytoreduktiv kirurgi er en direkte følge av den kirurgiske intervensjonen eller et indirekte resultat av at “vellykket” kirurgi selekterer pasienter med gunstig biologisk profil.
- Det er ikke mulig med tilgjengelig data å relatere økt overlevelse til diameter (cm), volum (cm³) eller vekt (g) av gjenværende tumorvev målt i forhold til største gjenværende tumor eller til samlet tumormengde ved at det også tas hensyn til antall gjenværende svulstknuter. Forutsetningene for at behandlingsprinsippet skal virke, dvs. grenseverdien for mengde resttumor, er således ikke identifisert.
- Dokumentasjonsgrunnlaget utgjøres av én studie av høy kvalitet og 11 studier av middels kvalitet. Pasientseriene har generelt en svak utsagnskraft og effekten av cytoreduktiv kirurgi er således svakt dokumentert.
- De retrospektive studiene har konsistent identifisert kirurgisk cytoreduksjon som en uavhengig positiv prognostisk faktor. Design-avhengig systematisk feil kan imidlertid ligge til grunn for dette konsistente funnet.
- To studier relaterer forlenget overlevelse ved operasjon utført av “kompetent” kirurg (med spesialisering i gynekologisk onkologi) til mer optimal cytoreduksjon. Data fra nyere publiserte studier peker i samme retning.
- En betydelig grad av usikkerhet vil være knyttet til effekten av cytoreduktiv kirurgi inntil det eventuelt foreligger resultat av prospektive randomiserte studier med adekvat styrke.

Neoadjuvant kjemoterapi

- Foreliggende dokumentasjon gir ikke grunnlag for konklusjon vedrørende effekt av neoadjuvant kjemoterapi ved avansert ovarialcancer.
- Dokumentasjonsgrunnlaget består av én pasientserie av middels kvalitet og er således svakt. Studien fant forlenget overlevelse i en tidsperiode der neoadjuvant kjemoterapi ble benyttet hos en andel pasienter tilhørende en prognostisk dårlig gruppe sammenlignet med en tidsperiode der alle pasienter ble tradisjonelt behandlet med cytoreduktiv kirurgi og påfølgende kjemoterapi. Tilgjengelige effektdata for neoadjuvant kjemoterapi er således basert på indirekte dokumentasjon.

Postoperativ kjemoterapi

- Nytteeffekten av postoperativ kjemoterapi er ikke dokumentert. Noen tidlige studier (på 1960-tallet) har sammenlignet effekten av kjemoterapi med ubehandlede pasienter eller med strålebehandling, men ingen av studiene oppfyller dagens krav til kvalitet, verken når det gjelder studiedesign eller statistisk analyse.
- Samlet dokumentasjonsgrunnlag for effekten av postoperativ kjemoterapi utgjøres av 25 randomiserte kontrollerte studier og 3 metaanalyser av høy og middels kvalitet. For hvert behandlingsprinsipp – cytostatika gitt som monoterapi, i kombinasjonsbehandling, eller andre varianter av kjemoterapiregimer – er det oftest bare publisert et fåtall studier av akseptabel kvalitet. Studiene viser ikke alltid konsistente resultater, og de færreste rapporterer signifikante overlevelsesforskjeller mellom behandlingsgruppene. Dette vanskeliggjør konklusjoner vedrørende effektiviteten til de enkelte kjemoterapiregimer/behandlingsprinsipper. Evidensgrunnlaget for innføring av første-, andre- og tredjegerasjons cytostatika (fra alkylende stoffer til platinaforbindelser til taxaner), gitt som monoterapi eller kombinasjonsterapi, er således svakt eller til dels manglende (se punktene under):
- Tilgjengelige data viser ingen signifikant forskjell i overlevelse mellom regimer uten platinum, dvs. regimer bestående av alkylende stoffer (cyklofosamid, melfalan, tiotepa), antimetabolitter (metotexat) og/eller doxorubicin.
- Det finnes ingen evidens for at cisplatin monoterapi er bedre enn alkylende stoffer, antimetabolitter og/eller doxorubicin.
- Tilgjengelig data samlet viser ingen signifikant forskjell i overlevelse der cisplatin monoterapi er vurdert mot kombinasjonsregimer med eller uten cisplatin.
- En samlet vurdering av dokumentasjon på effekt av cisplatin indikerer økt, men ikke-signifikant overlevelse ved tillegg av cisplatin.
- Det finnes ingen dokumentasjon på hvilket av de to cisplatinholdige regimene uten taxaner, cisplatin-cyklofosamid (CP) eller cisplatin-cyklofosamid-doxorubicin (CAP), som er det mest effektive.
- Det finnes ingen studier som dokumenterer sikre kliniske fordeler av platinum høydoseregimer eller cisplatin gitt intraperitonealt (se imidlertid også s. 44 der resultater av nyere forskning av intraperitoneal kjemoterapi omtales).
- Studier som sammenligner cisplatin og karboplatin viser lik terapeutisk effekt men ulik bivirkningsprofil.
- Karboplatin monoterapi versus CAP viser lik overlevelse. Karboplatin er mindre toksisk.
- Foreliggende dokumentasjon viser en overlevelsesgevinst av cisplatin-paclitaxel i forhold til cisplatin-cyklofosamid.
- Cisplatin er senere erstattet med karboplatin på bakgrunn av lik terapeutisk effekt mellom karboplatin/paclitaxel og cisplatin/paclitaxel.

- En nylig publisert studie (ICON 3) som ikke bekrefter overlevelsesgevinsten ved paclitaxel kombinasjonsterapi har startet en diskusjon om karboplatin alene bør representere dagens standardbehandling.

Oppsummeringen synliggjør et svakt evidensgrunnlaget for alle fire behandlingsmetoder. Ved avansert stadium er både cytoreduktiv kirurgi samt umiddelbar postoperativ kjemoterapi etablert som behandlingsprinsipp uten at den grunnleggende nytte ved metodene er dokumentert. Tilsvarende mangler det dokumentasjon for effekt av adjuvant og neoadjuvant behandling ved henholdsvis tidlig og avansert ovarialcancer. Disse behandlingsmetodene er imidlertid ikke etablert i behandlingen av ovarialcancerpasienter.

For å kunne besvare den grunnleggende nytten av cytoreduktiv kirurgi er det nødvendig å randomisere like pasienter til henholdsvis optimal cytoreduksjon med definert grenseverdi for gjenværende sykdom og ingen kirurgisk behandling. En mindre optimal design vil være tilfeldig fordeling til optimal og suboptimal kirurgisk cytoreduksjon. Langvarig og omfattende bruk av denne behandlingsformen tilsier imidlertid at prospektive randomiserte studier vil bli vanskelig eller kanskje umulig å gjennomføre. Siden cytoreduktiv kirurgi bare er belyst i pasientserier med generell svak utsagnskraft, bør følgende forhold kommenteres: i) cytoreduktiv kirurgi bryter med prinsippet om at kirurgisk behandling bør være radikal for å ha kurativt potensiale, ii) ovarialcancer er en av få kreftsykdommer der bruken av cytoreduktiv kirurgi benyttes i behandlingen, og iii) ovarialcancer er den kreftsykdommen der bruken av cytoreduktiv kirurgi har størst omfang og plass i behandlingen.

En vurdering av grunnleggende nytte av postoperativ kjemoterapi krever sammenligning mot ubehandlet kontrollgruppe. Alle inkluderte studier på postoperativ kjemoterapi er randomiserte og har derfor en generell høy utsagnskraft, men disse er designet for sammenligning av ulike kjemoterapiregimer. Den systematiske litteraturgjennomgangen viser at sykehusene raskt har tatt i bruk nye cytostatika etter hvert som disse har kommet på markedet før effekten av tidligere cytostatika er dokumentert. Dette har medført at utviklingen inntil etableringen av platinakombinasjonene mangler evidensgrunnlag. Selv dokumentasjonen for regimer med platinum og/eller paclitaxel er basert på et fåtall studier av akseptabel kvalitet. Siden disse studiene til dels rapporterer varierende resultater der eventuell overlevelsesgevinst ikke alltid er signifikant, er også evidensgrunnlaget for dagens standardbehandling relativt svakt. Det er således vanskelig å beregne den relative betydningen av postoperativ kjemoterapi ved avansert ovarialcancer. Langvarig og omfattende bruk av kjemoterapi umiddelbart etter kirurgi tilsier at studier som sammenligner effekten av postoperativ kjemoterapi med "ubehandlede" pasienter som kun får kirurgi ikke vil kunne gjennomføres av forskningsetiske grunner.

Den raske utviklingen og skifte i kjemoterapiregimene gjør det også vanskelig å vurdere verdien av monoterapi versus kombinasjonsterapier. Selv om cisplatinholdig regime (CP eller CAP) ikke dokumenterte signifikant forskjell i overlevelse sammenlignet med cisplatin monoterapi, ble CP/CAP kombinasjonsregime valgt som førstelinjebehandling. Sammenligningen CP versus cisplatin-paclitaxel dokumenterte senere en overlevelsesgevinst ved paclitaxel-kombinasjonen slik at standardbehandlingen ble endret til dette. Karboplatin monoterapi viste imidlertid i to studier (ICON 2 og ICON 3) lik terapeutisk effekt med henholdsvis CAP og karboplatin-paclitaxel og i tillegg en

gunstig bivirkningsprofil. Karboplatin monoterapi utfordrer derfor dagens standardbehandling.

Bivirkninger er oftest sekundære endepunkter i studiene som er evaluert og ikke like systematisk registrert som kliniske effektmål. Bivirkninger knyttet til kjemoterapi omfatter toksisitet og skadeeffekter (eksempelvis kvalme og brekninger, neuro-, nyre- og benmargstoksitet, hematologiske og gastrointestinale bivirkninger), eventuelt som senkomplikasjoner (eksempelvis sekundær cancer/leukemi, nevrologiske senskader, immunsvikt), mens bivirkninger i forhold til kirurgi først og fremst omfatter komplikasjoner (eksempelvis postoperativ mortalitet) og plager som direkte følge av omfattende kirurgi.

Litteraturgranskningen identifiserte ingen studier med validerte mål på livskvalitet.

Den systematiske litteraturgjennomgangen viser at det fremdeles er et behov for forskning på resultater etter alle de fire behandlingsmetodene innen primær ovarialcancer som denne metodevurderingen omfatter. Flest mulig pasienter bør inngå i studieprotokoller, også i vårt land. Studiene bør fortrinnsvis være prospektive randomiserte studier med adekvat styrke for best å kunne besvare effekt. I tillegg til overlevelse som endepunkt bør studiene også systematisk registrere bivirkninger og livskvalitet. For alle problemstillingene er flernasjonale multisenterstudier initiert, og resultater fra disse vil trolig gi viktige bidrag for videre evaluering av behandlingsmetodenes nytteeffekt.

Organisatoriske aspekter

Pasienter som har gjennomgått optimal cytoreduktiv kirurgi har en bedre prognose enn de som ikke er optimalt opererte. Det er uklart om dette skyldes tumorbiologi eller bedre kompetanse hos kirurg med spesiell erfaring i gynekologisk onkologi og/eller optimal tilgang til anestesi, postoperativ service og diverse supplerende behandling ved et multidisiplinært kreftsentrum. Nasjonale kreftregisterdata fra Skottland indikerer at sentralisering av kirurgi til større kreftsentre med spesialistteam resulterer i bedre cytoreduksjon og dermed bedre overlevelse.

Behandling av ovarialcancer i Norge er i prinsippet regionalisert ved at de gynekologiske avdelingene ved regionssykehusene og Det Norske Radiumhospital har det overordnede ansvaret. Kliniske retningslinjer er utarbeidet av en arbeidsgruppe i regi av Norsk Gynekologisk Forening. Kartlegging av dagens praksis ved norske sykehus avdekker at kjemoterapi i førstelinjesituasjonen utføres nokså likt landet over, og at denne er i samsvar med internasjonal praksis. Ovarialcancer opereres ved alle landets 41 gynekologiske avdelinger hvorav mange har få operasjoner og mangler spesialist i gynekologisk onkologi. Den kirurgiske behandlingen varierer derfor fra sykehus til sykehus. Praksis for henvisning til regionalt senter er forskjellig.

Økonomiske aspekter

For adjuvant og neoadjuvant behandling og for kirurgi er helseøkonomiske analyser fraværende, mens det for postoperativ kjemoterapi finnes et fåtalls studier. Alle studiene studerer kostnadseffektiviteten til paclitaxel gitt som førstelinjebehandling ved avansert ovarialcancer. Tre kostnad-effekt studier og en cost-utility analyse med QALY som nyttemål danner dokumentasjonsgrunnlaget. Alle fire studiene er basert på effektdata fra

én klinisk randomisert studie, som viser overlevelsesgevinst av paclitaxel-cisplatin i forhold til cisplatin-cyklofosfamid, og konkluderer med at paclitaxel er kostnadseffektivt. Denne konklusjonen er bekreftet i en senere kostnad-effekt studie basert på nyere effektdata av tilsvarende kjemoterapikombinasjoner.

Etiske aspekter

Behandlingen av pasienter med ovarialcancer reiser en del etiske problemer i forhold til den enkelte pasient. Faren for overbehandling er tilstede. For adjuvant behandling, hvor den foreliggende dokumentasjon ikke gir grunnlag til å konkludere at adjuvant behandling har effekt, er bivirkninger og livskvalitet viktige aspekter ved en samlet nyttevurdering av metoden. Ved avansert ovarialcancer er det nødvendig å veie effekten av aggressiv behandling, dvs. omfattende kirurgi kombinert med kjemoterapi, mot bivirkninger og livskvalitet. Det er et stort etisk problem at effekten på livskvalitet ikke er tilfredstillende dokumentert. Livskvalitetsstudier vil således være en høyprioritert oppgave i tiden fremover.

11. Scientific summary

Background

Of all the malignant conditions of the female genital system, mortality is highest for epithelial ovarian cancer. Because of inadequate screening methods and the vague nature of the symptoms, patients often present late in the course of the disease and thus the survival rate is poor. In Norway, the reported 5-year relative survival rate for patients with epithelial ovarian cancer has increased from 33% in 1970 to approximately 40% in 1996. In this time period treatment strategies have changed in favour of more radical surgery and aggressive chemotherapy using new cytotoxic drugs and combination regimens, however, better diagnostic and anaesthetic methods have also been developed. All these factors might have contributed to the observed moderate increase in survival. The relative significance of surgery versus chemotherapy is difficult to calculate from historical data.

Objectives

The main objective of the current report was to systematically and critically assess the scientific evidence on the clinical effectiveness of the four main treatment options in primary epithelial ovarian cancer:

- i) **adjuvant chemotherapy and/or adjuvant radiotherapy** in early disease, i.e. chemotherapy/radiotherapy administered after radical surgery with the aim to eradicate any tumour cells that might have escaped from the primary tumour and could regrow to form metastasis in the future.
- ii) **cytoreductive surgery** in advanced disease, i.e. surgery with the aim to obtain a minimum of residual disease, most often defined as less than 1-2 cm in maximum diameter.
- iii) **neoadjuvant chemotherapy in advanced disease**, i.e. chemotherapy added before surgery with the aim to reduce the tumour volume for achieving a tumour that is operable, thus, obtaining more optimal results of cytoreductive surgery as well as better improvement of patients well-being.
- iv) **postoperative chemotherapy in advanced disease**, i.e. chemotherapy administered immediately after primary surgery.

In addition, possible negative consequences, as well as economical, organisational, ethical and juridical aspects of these treatment methods, with particular reference to the Norwegian healthcare system, was evaluated.

The main outcome of the systematic review was survival, measured as overall survival, disease-free survival or progression-free survival. Secondary outcomes were adverse effects and quality of life.

Search strategy

The scientific literature, published in the time period 1970-2000, was identified by computer-based searches in Medline, Embase and Cochrane Controlled Clinical Database Register, and by manual searches in relevant journal-indexes and reference-list of articles. For adjuvant chemotherapy/radiotherapy and postoperative chemotherapy (method i and iv) the search strategy was restricted to controlled clinical trials, while no strict restrictions with respect to study design were included in the search strategy for cytoreductive surgery and neoadjuvant chemotherapy (method ii and iii).

Data collection and analysis

Among 2227 publications identified, 635 were read as full text articles, and 90 studies were critically assessed as relevant publications. All included studies reporting the effect of adjuvant chemotherapy/radiotherapy and postoperative chemotherapy were randomised controlled trials, while case series were the only studies available for assessing the scientific evidence for cytoreductive surgery and neoadjuvant chemotherapy.

Two reviewers independently assessed trial quality and extracted data. The relevant studies were systematised in three subgroups according to the quality of the study design in question and the validity of the results: a) high, b) moderate, and c) low. Only data from studies with the two highest quality ratings form the documentary basis of the systematic review. The scientific documentation was graded by assigning a level of evidence to individual studies and strength of evidence to the collected documentation using a modified classification system for grading evidence developed by Scottish Intercollegiate Guidelines Network (280), se Appendix 6.

The report has been evaluated against an HTA checklist developed by the International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA).

Results

Of the 90 studies included, only 45 studies were found to fulfil the inclusion criteria of relevance, quality and validity. These studies were distributed as follows:

- i) adjuvant chemotherapy/radiotherapy: 4 randomised trials; all of moderate quality (179-182)
- ii) cytoreductive surgery: 12 case series; one of high quality (189) and 11 of moderate quality (188,190-199)
- iii) neoadjuvant chemotherapy: one cases (209)
- iv) postoperative chemotherapy: 3 metaanalyses; all of high quality (211-213), and 25 randomised trials; 11 studies of high quality (218-228) and 14 studies of moderate quality (229-242)

The level of evidence of the scientific documentation from individual studies varied according to the study design of the method assessed; all studies regarding adjuvant chemotherapy/radiotherapy and postoperative chemotherapy were graded to level of evidence 1, while all studies regarding cytoreductive surgery or neoadjuvant chemotherapy were graded to level of evidence 3. The collected documentation for the two validity rating groups were assigned a strength of evidence B and D, respectively.

Main conclusions

- Current data are inconclusive regarding the effect of adjuvant therapy in patients with early-stage tumours. Whether adjuvant chemotherapy is better than adjuvant radiotherapy is currently thus not clarified. Full publication of two large prospective randomised studies addressing the role of adjuvant chemotherapy (ICON1 and ACTION) is awaited.
- Several large retrospective studies consistently identify the size of the largest residual disease after primary cytoreductive surgery as an independent determinant of prognosis. Available documentation do not clarify whether the survival advantage for patients who have had maximum cytoreductive surgery (usually defined as the largest nodule of residual disease less than 1-2 cm in maximum diameter) is due to surgery itself or an indirect result of “successful” surgery of selected patients with favourable biological profiles. The size limit of residual disease (whether measured in diameter, volume or weight) that needs to be fulfilled for cytoreduction to have effect on survival is not identified.
- The effect of neoadjuvant chemotherapy in advanced ovarian cancer is uncertain. A large prospective randomised study (Protocol EORTC-55971) is initiated for assessing the role of neoadjuvant chemotherapy.
- The effect of non-platinum chemotherapy regimens after primary surgery in advanced ovarian cancer is not documented. Available documentation shows significant improvement in survival with the use of platinum agents in combination chemotherapy. Cisplatin and carboplatin is equally effective, with the carboplatin being significantly less toxic than cisplatin. Current data show significant difference in survival favouring the addition of paclitaxel to platinum. Today, carboplatin plus paclitaxel is standard first-line therapy. Due to a recent randomised controlled study (ICON3) there is debate whether single-agent platinum is equivalent to combinations with paclitaxel. The role of intraperitoneal therapy is yet undefined.
- Adverse effects represent secondary outcomes in most studies and are usually not systematically registered.
- None of the included studies report validated quality of life measures.
- Pharmacoeconomic analyses included in this report have incorporated clinical outcome data from the GOG 111 trial (236) showing a survival advantage for paclitaxel-cisplatin (with gains in median survival of about 1 year compared to cyclophosphamide-cisplatin). All studies, three cost-effectiveness (271-273) and one cost-utility analyses (274), conclude that the incremental costs of paclitaxel-cisplatin therapy fall well within accepted range for new therapies, thus the regimen is cost-effective. A recent economic analysis based on efficacy data of paclitaxel-cisplatin from another study has a similar conclusion (226). Economic evaluations of paclitaxel-carboplatin or single carboplatin are currently lacking.

This systematic review demonstrates the need for more studies on survival outcomes for all four treatment methods of primary ovarian cancer assessed in this report. Most patients should be included in study protocols, which in addition to survival, need to systematically register outcomes of adverse effects and quality of life. It is an ethical problem that the effect of quality of life is not satisfactory documented. Cost-effectiveness analyses of current and future first-line therapies are also needed.

12. Referanseliste

Publikasjoner som utgjør faktagrunnlaget for rapporten er markert med hhv. **(A)** og **(B)**, der A indikerer kontrollerte studier (kvalitetsklasse A) og B indikerer sammenlignende studier (kvalitetsklasse B). I tillegg er inkluderte studier markert med hhv. **(++)**, **(+)** og **(-)**, der inndelingen rangerer studiekvalitet innenfor tilhørende studiedesign; ++ indikerer høy kvalitet, + indikerer moderat kvalitet, og - indikerer lav kvalitet.

Referanser ekskludert som litteraturgrunnlag er markert **(F)**, for fjernet). Referanser markert med **(G)** bidrar til generell bakgrunnsinformasjon. Referanser markert med **(E)** er spesifikke etikkreferanser, mens **(Ø)** markerer referanser inkludert for økonomisk evaluering og **(O)** referanser som omhandler organisatoriske aspekter. Nyere studier (studier publisert fra og med år 2001) og pågående studier er markert med hhv. **(N)** og **(P)**.

1. Cancer in Norway 1999. Kreftregisteret, Oslo 2002. **(G)**
2. Veileder i gynekologisk onkologi. Red. B Hagen og FE Skjeldestad. Norsk Gynekologisk Forening/Den norske Lægeforening, Oslo 2002. **(G)**
3. Heintz AP, Odicino F, Maisonneuve P, Beller U, Benedet JL, Creasman WT et al. Carcinoma of the ovary. J Epidemiol Biostat 2001; 6(1):107-38. **(G)**
4. Chemotherapy for advanced ovarian cancer. Advanced Ovarian Cancer Trialists Group. Cochrane Database Syst.Rev. 2000;(2):CD001418.
5. Best L. Paclitaxel as a first line chemotherapy agent in the treatment of ovarian cancer. Wessex Institute for Health Research and Development 1996 (DEC Report No. 56). **(G)**
6. Guidance on commissioning cancer services. Improving Outcomes in Gynaecological Cancers, The Research Evidence. NHS Executive 1999. **(G)**
7. Management of gynaecological cancers. NHS Centre for Reviews and Dissemination. NHS Centre for Reviews and Dissemination (NHSCRD) 1999 (Effective Health Care 5(3)): 12. **(G)**
8. Lister-Sharp D, McDonagh MS, Khan KS, Kleijnen J. A rapid and systematic review of the effectiveness and cost-effectiveness of the taxanes used in the treatment of advanced breast and ovarian cancer. The National Coordinating Centre for Health Technology Assessment (NCCHTA) 2000: 113. **(G)**
9. Guidance on the use of taxanes for ovarian cancer. National Institute for Clinical Excellence, NICE 2000 (Technology Appraisal Guidance - No.3). **(G)**

10. Cytostatitkabehandling vid cancer. SBU-rapport Nr. 155/1. Statens beredning för medisinsk utvärdering, 2001. **(G)**
11. Chemotherapy for Cancer, A Critical Review of the Literature. SBU-report Nr. 155/2. The Swedish Council on Technology Assessment in Health Care, 2001. **(G)**
12. Anon. [Clinical results of carboplatin in the treatment of malignant tumors. Clinical Cooperative Group of Carboplatin]. *Chung Hua Chung Liu Tsa Chih* 1990; 12(5):321-324. **(F)**
13. Aabo K, Hald I, Horbov S, Dombernowsky P, Hansen HH, Sorensen HM et al. A randomized study of single agent vs combination chemotherapy in FIGO stages IIB, III and IV ovarian adenocarcinoma. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1985; 21(4):475-481. **(F)**
14. Adams M, Johansen KA, James KW, Rocker I . A controlled clinical trial in advanced ovarian cancer. *Clin Radiol* 1982; 33(2):161-163. **(F)**
15. Adams M, Kerby IJ, Rocker I, Evans A, Johansen K, Franks CR. A comparison of the toxicity and efficacy of cisplatin and carboplatin in advanced ovarian cancer. The Swons Gynaecological Cancer Group. *Acta Oncol* 1989; 28(1):57-60. **(F)**
16. Alberts DS. Adjuvant immunotherapy with BCG of advanced ovarian cancer: a preliminary report. pp. 327-34. In: Salmon SE , Jones SE , ed *Adjuvant therapy of cancer* Amsterdam , North-Holland Publ , 1977. **(F)**
17. Alberts DS, Canetta R, Mason-Liddil N. Carboplatin in the first-line chemotherapy of ovarian cancer. *Semin Oncol* 1990; 17(1 Suppl 2):54-60. **(F)**
18. Allen DG, Heintz AP, Touw FW. A meta-analysis of residual disease and survival in stage III and IV carcinoma of the ovary. *Eur J Gynaecol Oncol* 1995; 16(5):349-356. **(F)**
19. Andersson H, Friberg LG, Horvath G, Johansson O, Akesson M, Westberg R . Carboplatin in combination with epirubicin and cyclophosphamide in patients with advanced ovarian cancer. A phase II study. *Acta Oncol* 1995; 34(6):821-827. **(F)**
20. Angelini F, Carassai A, Lopez M. [Chemotherapy of advanced ovarian carcinoma. I. First-choice treatment]. *Clin Ter* 1988; 127(6):453-462. **(F)**
21. Athanassiou A, Varthalitis J, Tsavaris N, Dimitriadis M, Moutzouridis G. Superiority of carboplatin monochemotherapy over carboplatin-based polychemotherapy in ovarian cancer. *Eur J Gynaecol Oncol* 1997; 18(5):420-425. **(F)**
22. Aure JC, Hoeg K, Kolstad P. Radioactive colloidal gold in the treatment of ovarian carcinoma. *Acta Radiol Ther Phys Biol* 1971; 10(4):399-407. **(F)**
23. Aure JC, Hoeg K, Kolstad P. Clinical and histologic studies of ovarian carcinoma. Long-term follow- up of 990 cases. *Obstet Gynecol* 1971; 37(1):1-9. **(F)**

24. Barker GH, Wiltshaw E. Randomised trial comparing low-dose cisplatin and chlorambucil with low- dose cisplatin, chlorambucil, and doxorubicin in advanced ovarian carcinoma. *Lancet* 1981; 1(8223):747-750. **(F)**
25. Barlow JJ, Piver MS. Single agent vs combination chemotherapy in the treatment of ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 1977; 49(5):609-611. **(F)**
26. Barlow JJ, Piver MS, Lele SB. High-dose methotrexate with “RESCUE” plus cyclophosphamide as initial chemotherapy in ovarian adenocarcinoma. A randomized trial with observations on the influence of C parvum immunotherapy. *Cancer* 1980; 46(6):1333-1338. **(F)**
27. Barlow JJ, Lele SB. Cisplatin-MECY (methotrexate-leucovorin rescue plus cyclophosphamide) versus cisplatin-CHAD (cyclophosphamide, hexamethylmelamine, doxorubicin, and cisplatin) as initial chemotherapy in stage III-IV ovarian adenocarcinoma. *Cancer Treat Rep* 1984; 68(12):1433-1438. **(F)**
28. Belinson JL, McClure M, Badger G. Randomized trial of megestrol acetate vs. megestrol acetate/tamoxifen for the management of progressive or recurrent epithelial ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol* 1987; 28(2):151-155. **(F)**
29. Beller U, Speyer J, Colombo N, Sorich J , Wernz J, Hochster H et al. Consolidation with intraperitoneal cisplatin in first-line therapy of advanced ovarian cancer. *J Clin Oncol* 1991; 9(5):809-817. **(F)**
30. Ben-David Y, Rosen B, Franssen E, Einarson T, Szyfer I. Meta-analysis comparing cisplatin total dose intensity and survival. *Gynecol Oncol* 1995; 59(1):93-101. **(F)**
31. Benedetti-Panici P, Greggi S, Scambia G, Salerno MG, Menichella G, Pierelli L et al. High-dose chemotherapy with autologous peripheral stem cell support in advanced ovarian cancer. *Ann Med* 1995; 27(1):133-138. **(F)**
32. Benedetti-Panici P, Greggi S, Scambia G, Salerno MG, Baiocchi G, Laurelli G et al. Very high-dose chemotherapy with autologous peripheral stem cell support in advanced ovarian cancer. *Eur J Cancer* 1995; 31A(12):1987-1992. **(F)**
33. Benedetti-Panici P, Maneschi F, Scambia G, Cutillo G, Greggi S, Mancuso S. The pelvic retroperitoneal approach in the treatment of advanced ovarian carcinoma. *Obstet Gynecol* 1996; 87(4):532-538. **(F)**
34. Bertelsen K. [DACOVA. A multicenter study of ovarian cancer]. DACOVA. En multicenterundersogelse af cancer ovarii. *Ugeskr Laeger* 1985; 147(2):77-80. **(F)**
35. Bezwoda WR. Treatment of advanced ovarian cancer: a randomised trial comparing adriamycin or 4’epi-adriamycin in combination with cisplatin and cyclophosphamide. *Med Pediatr Oncol* 1986; 14(1):26-29. **(F)**
36. Bonnefoi H, A’Hern RP, Fisher C, Macfarlane V, Barton D, Blake P et al. Natural history of stage IV epithelial ovarian cancer. *J Clin Oncol* 1999; 17(3):767-775. **(F)**

37. Brodovsky HS, Bauer M, Horton J, Elson PJ. Comparison of melphalan with cyclophosphamide, methotrexate, and 5- fluorouracil in patients with ovarian cancer. *Cancer* 1984; 53(4):844-852. **(F)**
38. Bruckner HW, Cohen CJ, Goldberg JD, Kabakow B, Wallach RC, Deppe G et al. Improved chemotherapy for ovarian cancer with cis- diamminedichloroplatinum and adriamycin. *Cancer* 1981; 47(9):2288-2294. **(F)**
39. Bruckner HW, Cohen CJ, Goldberg JD, Kabakow B, Wallach RC, Deppe G et al. Cisplatin regimens and improved prognosis of patients with poorly differentiated ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol* 1983; 145(6):653-658. **(F)**
40. Bruckner HW, Dinse GE, Davis TE, Falkson G, Creech RH, Arseneau JC et al. A randomized comparison of cyclophosphamide, Adriamycin, and 5- fluorouracil with triethylenethiophosphoramide and methotrexate, both as sequential and as fixed rotational treatment in patients with advanced ovarian cancer. *Cancer* 1985; 55(1):26-40. **(F)**
41. Bruzzzone M, Repetto L, Chiara S, Campora E, Conte PF, Orsatti M et al. Chemotherapy versus radiotherapy in the management of ovarian cancer patients with pathological complete response or minimal residual disease at second look. *Gynecol Oncol* 1990; 38(3):392-395. **(F)**
42. Carmo-Pereira J, Costa FO, Henriques E, Ricardo JA. Advanced ovarian carcinoma: a prospective and randomized clinical trial of cyclophosphamide versus combination cytotoxic chemotherapy (Hexa- CAF). *Cancer* 1981; 48(9):1947-1951. **(F)**
43. Carmo-Pereira J, Costa FO, Henriques E. cis-Platinum, adriamycin, and hexamethylmelamine versus cyclophosphamide in advanced ovarian carcinoma. *Cancer Chemother Pharmacol* 1983; 10(2):100-103. **(F)**
44. Chambers JT, Chambers SK, Voynick IM, Schwartz PE. Neoadjuvant chemotherapy in stage X ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol* 1990; 37(3):327-331. **(F)**
45. Chiara S, Conte P, Franzone P, Orsatti M , Bruzzzone M, Rubagotti A et al. High-risk early-stage ovarian cancer. Randomized clinical trial comparing cisplatin plus cyclophosphamide versus whole abdominal radiotherapy. *Am J Clin Oncol* 1994; 17(1):72-76. **(F)**
46. Chylak V, Kolaric K, Krusic J. [Controlled prospective study of chemotherapy in advanced ovarian cancer—cyclophosphamide monochemotherapy versus polychemotherapy with adriamycin, cyclophosphamide, 5-fluorouracil and methotrexate]. *Lijec Vjesn* 1987; 109(6):230-234. **(F)**
47. Cocconi G, Bella M, Lottici R, Leonardi F, Ceci G, Passalacqua R et al. Mature results of a prospective randomized trial comparing a three- weekly with an accelerated weekly schedule of cisplatin in advanced ovarian carcinoma. *Am J Clin Oncol* 1999; 22(6):559-567. **(F)**

48. Conte PF, Bruzzone M, Chiara S, Sertoli MR, Daga MG, Rubagotti A et al. A randomized trial comparing cisplatin plus cyclophosphamide versus cisplatin, doxorubicin, and cyclophosphamide in advanced ovarian cancer [published erratum appears in J Clin Oncol 1986 Aug;4(8):1284]. J Clin Oncol 1986; 4(6):965-971. **(F)**
49. Conte PF. Role of anthracyclines in first line combination chemotherapy of ovarian carcinoma. Bull Cancer 1993; 80(2):152-155. **(F)**
50. Conte PF, Bruzzone M, Carnino F, Gadducci A, Algeri R, Bellini A et al. High-dose versus low-dose cisplatin in combination with cyclophosphamide and epidoxorubicin in suboptimal ovarian cancer: a randomized study of the Gruppo Oncologico Nord-Ovest. J Clin Oncol 1996; 14(2):351-356. **(F)**
51. Creasman WT, Omura GA, Brady MF, Yordan E, DiSaia PJ, Beecham J. A randomized trial of cyclophosphamide, doxorubicin, and cisplatin with or without bacillus Calmette-Guerin in patients with suboptimal stage III and IV ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study. Gynecol Oncol 1990; 39(3):239-243. **(F)**
52. Davy M, Stenwig AE, Kjorstad KE, Berle E . Early stage ovarian cancer. The effect of adjuvant treatment with a single alkylating agent. Acta Obstet Gynecol Scand 1985; 64(6):531-532. **(F)**
53. De Palo GM, De Lena M, Bonadonna G. Adriamycin versus adriamycin plus melphalan in advanced ovarian carcinoma. Cancer Treat Rep 1977; 61(3):355-357. **(F)**
54. Decker DG, Fleming TR, Malkasian GDJ, Webb MJ, Jeffries JA, Edmonson JH. Cyclophosphamide plus cis-platinum in combination: treatment program for stage III or IV ovarian carcinoma. Obstet Gynecol 1982; 60(4):481-487. **(F)**
55. Delgado G, Oram DH, Petrilli ES. Stage III epithelial ovarian cancer: the role of maximal surgical reduction. Gynecol Oncol 1984; 18(3):293-298. **(F)**
56. Dembo AJ, Bush RS, Beale FA, Bean HA, Pringle JF, Sturgeon JF. The Princess Margaret Hospital study of ovarian cancer: stages I, II, and asymptomatic III presentations. Cancer Treat Rep 1979; 63(2):249-254. **(F)**
57. Dembo AJ. Postoperative abdominopelvic irradiation in patients with epithelial cancer of ovary. The Princess Margaret Hospital Experience. J Cancer Res Clin Oncol 1984; 107(2):91-93. **(F)**
58. Edmonson JH, Fleming TR, Decker DG, Malkasian GD, Jorgensen EO, Jefferies JA et al. Different chemotherapeutic sensitivities and host factors affecting prognosis in advanced ovarian carcinoma versus minimal residual disease. Cancer Treat Rep 1979; 63(2):241-247. **(F)**
59. Edmonson JH, McCormack GM, Wieand HS, Kugler JW, Krook JE, Stanhope CR et al. Cyclophosphamide-cisplatin versus cyclophosphamide-carboplatin in stage III-IV ovarian carcinoma: a comparison of equally myelosuppressive regimens. J Natl Cancer Inst 1989; 81(19):1500-1504. **(F)**

60. Einhorn N, Lundell M, Nilsson B, Ragnarsson-Olding B, Sjøvall K. Is there place for radiotherapy in the treatment of advanced ovarian cancer? *Radiotherapy & Oncology* 1999; 53(3):213-218. **(F)**
61. Finn CB, Luesley DM, Buxton EJ, Blackledge GR, Kelly K, Dunn JA et al. Is stage I epithelial ovarian cancer overtreated both surgically and systemically? Results of a five-year cancer registry review. *Br J Obstet Gynaecol* 1992; 99(1):54-58. **(F)**
62. Fioretti P, Gadducci A, Del Bravo B, Prato B. The potential of primary cytoreductive surgery in patients with FIGO stages III and IV ovarian carcinoma. *Eur J Gynaecol Oncol* 1990; 11(3):175-179. **(F)**
63. Frasci G, Comella G, Comella P, Conforti S, Mastrantonio P, Zullo F et al. Carboplatin (CBDCA)-hexamethylmelamine (HMM)-oral etoposide (VP-16) first-line treatment of ovarian cancer patients with bulky disease: a phase II study. *Gynecol Oncol* 1995; 58(1):68-73. **(F)**
64. Fyles AW, Thomas GM, Pintilie M, Ackerman I, Levin W. A randomized study of two doses of abdominopelvic radiation therapy for patients with optimally debulked Stage I, II, and III ovarian cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 41(3):543-549. **(F)**
65. Gadducci A, Brunetti I, Bruzzone M, Carnino F, Chiara S, Conte PF et al. Cisplatin-based combination chemotherapy with or without doxorubicin in advanced epithelial ovarian cancer: 8-year update of a randomized multicentric clinical trial. The Gruppo Oncologico Nord Ovest (GONO). *Eur J Gynaecol Oncol* 1992; 13(1 Suppl):36-39. **(F)**
66. Gadducci A, Carnino F, Chiara S, Brunetti I, Tanganelli L, Romanini A et al. Intraperitoneal versus intravenous cisplatin in combination with intravenous cyclophosphamide and epidoxorubicin in optimally cytoreduced advanced epithelial ovarian cancer: a randomized trial of the Gruppo Oncologico Nord-Ovest. *Gynecologic Oncology* 2000; 76(2):157-162. **(F)**
67. Gall S, Bundy B, Beecham J, Whitney C, Homesley H, Lifshitz S et al. Therapy of stage III (optimal) epithelial carcinoma of the ovary with melphalan or melphalan plus *Corynebacterium parvum* (a Gynecologic Oncology Group Study). *Gynecol Oncol* 1986; 25(1):26-36. **(F)**
68. Gershenson DM, Wharton JT, Herson J, Edwards CL, Rutledge FN. Single-agent cisplatin therapy for advanced ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 1981; 58(4):487-496.
69. Gershenson DM, Mitchell MF, Atkinson N, Silva EG, Kavanagh JJ, Morris M et al. The effect of prolonged cisplatin-based chemotherapy on progression-free survival in patients with optimal epithelial ovarian cancer: "maintenance" therapy reconsidered. *Gynecol Oncol* 1992; 47(1):7-13. **(F)**
70. Goldhirsch A, Greiner R, Dreher E, Sessa C, Krauer F, Forni M et al. Treatment of advanced ovarian cancer with surgery, chemotherapy, and consolidation of response by whole-abdominal radiotherapy. *Cancer* 1988; 62(1):40-47. **(F)**

71. Goodman HM, Harlow BL, Sheets EE, Muto MG, Brooks S, Steller M et al. The role of cytoreductive surgery in the management of stage IV epithelial ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol* 1992; 46(3):367-371. **(F)**
72. Gronroos M, Nieminen U, Kauppila A, Kauppila O, Saksela E, Vayrynen M . A prospective, randomized, national trial for treatment of ovarian cancer: the role of chemotherapy and external irradiation. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1984; 17(1):33-42. **(F)**
73. Gurney H, Crowther D, Anderson H, Murphy D, Prendiville J, Ranson M et al. Five year follow-up and dose delivery analysis of cisplatin, iproplatin or carboplatin in combination with cyclophosphamide in advanced ovarian carcinoma. *Ann Oncol* 1990; 1(6):427-433. **(F)**
74. Guthrie D, Davy ML, Philips PR. A study of 656 patients with “early” ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1984; 17(3):363-369. **(F)**
75. Hainsworth JD, Grosh WW, Burnett LS, Jones HW, Wolff SN, Greco FA. Advanced ovarian cancer: long-term results of treatment with intensive cisplatin-based chemotherapy of brief duration. *Ann Intern Med* 1988; 108(2):165-170. **(F)**
76. Hakes TB, Chalas E, Hoskins WJ, Jones WB, Markman M, Rubin SC et al. Randomized prospective trial of 5 versus 10 cycles of cyclophosphamide, doxorubicin, and cisplatin in advanced ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol* 1992; 45(3):284-289. **(F)**
77. Hammond R, Bull C, Houghton CR. Primary adjunctive whole abdominal radiotherapy in epithelial ovarian cancer: results of 10-years’ experience. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1992; 32(3):267-269. **(F)**
78. Hannigan EV, Green S, Alberts DS, O’Toole R, Surwit E. Results of a Southwest Oncology Group phase III trial of carboplatin plus cyclophosphamide versus cisplatin plus cyclophosphamide in advanced ovarian cancer. *Oncology* 1993; 50 Suppl 2:2-9. **(F)**
79. Heintz AP, van Oosterom AT, Trimbo JB, Schaberg A, Van der Velde EA, Nooy M. The treatment of advanced ovarian carcinoma (I): clinical variables associated with prognosis. *Gynecol Oncol* 1988; 30(3):347-358. **(F)**
80. Hernadi Z, Juhasz B, Poka R, Lampe LG. Randomised trial comparing combinations of cyclophosphamide and cisplatin without or with doxorubicin or 4’-epi-doxorubicin in the treatment of advanced ovarian cancer. *Int J Gynaecol Obstet* 1988; 27(2):199-204. **(F)**
81. Homesley HD, Harry DS, O’Toole RV, Hoogstraten B, Franklin EW, Cavanagh D et al. Randomized comparison of cisplatin plus epirubicin or doxorubicin for advanced epithelial ovarian carcinoma. A multicenter trial. *Am J Clin Oncol* 1992; 15(2):129-134. **(F)**
82. Hoskins WJ. Epithelial ovarian carcinoma: principles of primary surgery. *Gynecol Oncol* 1994; 55(3 Pt 2):S91-S96. **(F)**

83. Hoskins WJ, McGuire WP, Brady MF, Kucera PR, Partridge EE, Look KY et al. Combination paclitaxel (Taxol(R))-cisplatin vs cyclophosphamide-cisplatin as primary therapy in patients with suboptimally debulked advanced ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 1997; 7:9-13. **(F)**
84. Hreshchysyn MM, Park RC, Blessing JA, Norris HJ, Levy D, Lagasse LD et al. The role of adjuvant therapy in Stage I ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol* 1980; 138(2):139-145. **(F)**
85. Hulka JF, Parker WH, Surrey MW, Phillips JM. Management of ovarian masses. AAGL 1990 survey. *J Reprod Med* 1992; 37(7):599-602. **(F)**
86. Inoue M, Tanaka Y, Sugita N, Yamasaki M, Yamanaka T, Minagawa J et al. Improvement of long-term prognosis in patients with ovarian cancers by adjuvant sizofiran immunotherapy: a prospective randomized controlled study. *Biotherapy* 1993; 6(1):13-18. **(F)**
87. Karrer K, Salzer H, Sevelde P, Dittrich C. The role of chemotherapy including ifosfamide for ovarian carcinoma. Austrian Collab. Ovarian Cancer Study Group. *Cancer Chemother Pharmacol* 1990; 26 Suppl:S30-S32. **(F)**
88. Kaye SB, Lewis CR, Paul J, Duncan ID, Gordon HK, Kitchener HC et al. Randomised study of two doses of cisplatin with cyclophosphamide in epithelial ovarian cancer. *Lancet* 1992; 340(8815):329-333. **(F)**
89. Khan ZM, Rascati KL, Koeller JM. Economic analysis of carboplatin versus cisplatin in lung and ovarian cancer. *Pharmacoeconomics* 1999; 16(1):43-57. **(F)**
90. Khoo SK, Whitaker SV, Jones IS, Thomas DA. Levamisole as adjuvant to chemotherapy of ovarian cancer. Results of a randomized trial and 4-year follow-up. *Cancer* 1984; 54(6):986-990. **(F)**
91. Kigawa J, Minagawa Y, Ishihara H, Kanamori Y, Itamochi H, Terakawa N. Evaluation of cytoreductive surgery with lymphadenectomy including para-aortic nodes for advanced ovarian cancer. *Eur J Surg Oncol* 1993; 19(3):273-278. **(F)**
92. Kigawa J, Minagawa Y, Itamochi H, Kanamori Y, Ishihara H, Terakawa N. Retroperitoneal lymphadenectomy, including the para-aortic nodes in patients with stage III ovarian cancer. *Am J Clin Oncol* 1994; 17(3):230-233. **(F)**
93. Kirmani S, Braly PS, McClay EF, Saltzstein SL, Plaxe SC, Kim S et al. A comparison of intravenous versus intraperitoneal chemotherapy for the initial treatment of ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1994; 54(3):338-344. **(F)**
94. Klaassen D, Starreveld A, Shelly W, Miller A, Boyes D, Gerulath A et al. External beam pelvic radiotherapy plus intraperitoneal radioactive chronic phosphate in early stage ovarian cancer: a toxic combination. A National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Report. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1985; 11(10):1801-1804. **(F)**

95. Lawton FG, Redman CW, Luesley DM, Chan KK, Blackledge G. Neoadjuvant (cytoreductive) chemotherapy combined with intervention debulking surgery in advanced, unresected epithelial ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 1989; 73(1):61-65. **(F)**
96. Leonard RC, Smart GE, Livingstone JR, Cornbleet MA, Kerr GR, Fletcher S et al. Randomised trial comparing prednimustine with combination chemotherapy in advanced ovarian carcinoma. *Cancer Chemother Pharmacol* 1989; 23(2):105-110. **(F)**
97. Levi JA, Thomson D, Sandeman T, Tattersall M, Raghavan D, Byrne M et al. A prospective study of cisplatin-based combination chemotherapy in advanced germ cell malignancy: role of maintenance and long-term follow- up. *J Clin Oncol* 1988; 6(7):1154-1160. **(F)**
98. Levin L, Simon R, Hryniuk W. Importance of multiagent chemotherapy regimens in ovarian carcinoma: dose intensity analysis. *Journal of the National Cancer Institute* 1993; 85(21):1732-1742. **(F)**
99. Lim JT, Green JA. Neoadjuvant carboplatin and ifosfamide chemotherapy for inoperable FIGO stage III and IV ovarian carcinoma. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 1993; 5(4):198-202. **(F)**
100. Locatelli MC, D'Antona A, Carcione R, Cesana B, Dallavalle G, Vinci M et al. A cisplatin-cyclophosphamide regimen in advanced ovarian cancer: reporting 5-year results. *Oncology* 1993; 50(2):92-99. **(F)**
101. LoCoco S, Covens A, Carney M, Franssen E, Dogde R, Rosen B et al. Does aggressive therapy improve survival in suboptimal stage IIIc/IV ovarian cancer? A Canadian-American comparative study. *Gynecol Oncol* 1995; 59(2):194-199. **(F)**
102. Louie KG, Ozols RF, Myers CE, Ostchega Y, Jenkins J, Howser D et al. Long-term results of a cisplatin-containing combination chemotherapy regimen for the treatment of advanced ovarian carcinoma. *J Clin Oncol* 1986; 4(11):1579-1585. **(F)**
103. Lund B, Hansen M, Hansen OP, Hansen HH. Combined high-dose carboplatin and cisplatin, and ifosfamide in previously untreated ovarian cancer patients with residual disease. *J Clin Oncol* 1990; 8(7):1226-1230. **(F)**
104. McGuire WP, Hoskins WJ, Brady MF, Kucera PR, Partridge EE, Look KY et al. Cyclophosphamide and cisplatin versus paclitaxel and cisplatin: a phase III randomized trial in patients with suboptimal stage III/IV ovarian cancer (from the Gynecologic Oncology Group). *Semin Oncol* 1996; 23(5 Suppl 12):40-47. **(F)**
105. McGuire WP, Hoskins WJ, Brady MF, Kucera PR, Partridge EE, Look KY et al. Comparison of combination therapy with paclitaxel and cisplatin versus cyclophosphamide and cisplatin in patients with suboptimal stage III and stage IV ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study. *Semin Oncol* 1997; 24(1 Suppl 2):S2. **(F)**

106. Messori A, Trippoli S, Becagli P, Tendi E. Treatments for newly diagnosed advanced ovarian cancer: analysis of survival data and cost-effectiveness evaluation. *Anticancer Drugs* 1998; 9(6):491-502. **(F)**
107. Mettler L. [Study by the Working Group in Gynecologic Oncology for therapeutic optimization in advanced FIGO IIb-IV ovarian carcinoma: cisplatin- paclitaxel vs. carboplatin-paclitaxel. AGO Protocol Ovar-3]. *Zentralbl Gynakol* 1996; 118(6):379-4. **(F)**
108. Michel G, Castaigne D, Morice P, Lhomme C, Duviliard P. [Super radical surgery of advanced ovarian cancers (stages III and IV)]. *La chirurgie supra-radical des cancers de l'ovaire avances (stades III et IV)*. *Contracept Fertil Sex* 1997; 25(6):V-XI. **(F)**
109. Monga M, Carmichael JA, Shelley WE, Kirk ME, Krepert GV, Jeffrey JF et al. Surgery without adjuvant chemotherapy for early epithelial ovarian carcinoma after comprehensive surgical staging. *Gynecol Oncol* 1991; 43(3):195-197. **(F)**
110. Murphy D, Crowther D, Renninson J, Prendiville J, Ranson M, Lind M et al. A randomised dose intensity study in ovarian carcinoma comparing chemotherapy given at four week intervals for six cycles with half dose chemotherapy given for twelve cycles. *Ann Oncol* 1993; 4(5):377-383. **(F)**
111. Neijt JP, Aartsen EJ, Bouma J, Heintz AP, van Lent M, van Lindert AC. Cytoreductive surgery with or without preceding chemotherapy in ovarian cancer. *Prog Clin Biol Res* 1985; 201:217-223. **(F)**
112. Ngan HY, Choo YC, Cheung M, Wong LC, Ma HK, Collins R et al. A randomized study of high-dose versus low-dose cis-platinum combined with cyclophosphamide in the treatment of advanced ovarian cancer. Hong Kong Ovarian Carcinoma Study Group. *Chemotherapy* 1989; 35(3):221-227. **(F)**
113. Nye EB. Ovarian carcinoma: improvement in survival time after chemotherapy. *J Obstet Gynaecol Br Commonw* 1972; 79(6):550-554. **(F)**
114. Obermair A, Speiser P, Thoma M, Kaider A, Salzer H, Dittrich C et al. Prediction of toxicity but not of clinical course by determining carboplatin exposure in patients with epithelial ovarian cancer treated with a combination of carboplatin and cisplatin. *Int J Oncol* 1998; 13(5):1023-1030. **(F)**
115. Ochiai K, Takakura S, Isonishi S, Sasaki H, Terashima Y. Maximal cytoreductive surgery and high dose cisplatin chemotherapy for advanced ovarian cancer. *Asia-Oceania Journal of Obstetrics and Gynaecology (ASIA-OCEANIA J OBSTET GYNAECOL)* 1993; 19:375-381. **(F)**
116. Omura GA, Morrow CP, Blessing JA, Miller A, Buchsbaum HJ, Homesley HD et al. A randomized comparison of melphalan versus melphalan plus hexamethylmelamine versus adriamycin plus cyclophosphamide in ovarian carcinoma. *Cancer* 1983; 51(5):783-789. **(F)**

117. Omura GA, Brady MF, Homesley HD, Yordan E, Major FJ, Buchsbaum HJ et al. Long-term follow-up and prognostic factor analysis in advanced ovarian carcinoma: the Gynecologic Oncology Group experience. *J Clin Oncol* 1991; 9(7):1138-1150. **(F)**
118. Onda T, Yoshikawa H, Yasugi T, Mishima M, Nakagawa S, Yamada M et al. Patients with ovarian carcinoma upstaged to stage III after systematic lymphadenectomy have similar survival to Stage I/II patients and superior survival to other Stage III patients. *Cancer* 1998; 83(8):1555-1560. **(F)**
119. Onnis A, Marchetti M, Padovan P, Castellan L. Neoadjuvant chemotherapy in advanced ovarian cancer. *Eur J Gynaecol Oncol* 1996; 17(5):393-396. **(F)**
120. Parazzini F, Valsecchi G, Bolis G, Guarnerio P, Reina S, Polverino G et al. Pelvic and paraortic lymph nodal status in advanced ovarian cancer and survival. *Gynecol Oncol* 1999; 74(1):7-11. **(F)**
121. Partridge EE, Gunter BC, Gelder MS, Alvarez RD, Soong SJ, Austin JM et al. The validity and significance of substages of advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1993; 48(2):236-241. **(F)**
122. Pfleiderer A. Tumour reduction and chemotherapy in ovarian cancer. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol* 1989; 3(1):119-128. **(F)**
123. Piver MS, Lele SB, Marchetti DL, Baker TR, Tsukada Y, Emrich LJ. The impact of aggressive debulking surgery and cisplatin-based chemotherapy on progression-free survival in stage III and IV ovarian carcinoma. *J Clin Oncol* 1988; 6(6):983-989. **(F)**
124. Piver MS, Fanning J, Sprance HE. Five-year survival for cisplatin-based chemotherapy versus single-agent melphalan in patients with advanced ovarian cancer and optimal debulking surgery. *J Surg Oncol* 1991; 48(1):39-44. **(F)**
125. Piver MS, Eltabbakh GH, Hempling RE, Recio FO, Blumenson LE. Prospective sequential trials of induction weekly cisplatin followed by monthly cisplatin, doxorubicin, cyclophosphamide and paclitaxel and cisplatin in optimal (< or = 1 cm) stage III and IV ovarian cancer. *Eur J Gynaecol Oncol* 1998; 19(1):5-10. **(F)**
126. Piver S, Barlow JJ, Chung WS, Lee FT, Vongtama V. Primary treatment of advanced ovarian adenocarcinoma, stages III and IV. *Natl Cancer Inst Monogr* 1975; 42:177-182. **(F)**
127. Polyzos A, Tsavaris N, Kosmas C, Giannikos L, Katsikas M, Kalahanis N et al. A comparative study of intraperitoneal carboplatin versus intravenous carboplatin with intravenous cyclophosphamide in both arms as initial chemotherapy for stage III ovarian cancer. *Oncology* 1999; 56(4):291-296. **(F)**
128. Raymond E, Drolet Y, Marpeau L, Louvet C, Cady J, Tessier C et al. Long-term follow-up after adjuvant chemotherapy in completely resected early stage ovarian carcinoma. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*; 1997; 72:181-190. **(F)**

129. Redman CW, Mould J, Warwick J, Rollason T, Luesley DM, Budden J et al. The West Midlands epithelial ovarian cancer adjuvant therapy trial. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 1993; 5(1):1-5. **(F)**
130. Repetto L, Pace M, Mammoliti S, Bruzzzone M, Chiara S, Oliva C et al. The impact of received dose intensity on the outcome of advanced ovarian cancer. *Eur J Cancer* 1993; 29A(2):181-184. **(F)**
131. Richter P, Krafft W, Muller U, Bruckmann D, Homann S, Konig EM et al. [Effectiveness of cisplatin alone and in combination within the scope of primary therapy of ovarian cancer. Results of a prospective multicenter study]. *Zentralbl Gynakol* 1990; 112(7):421-429. **(F)**
132. Salzer H, Gitsch E, Dittrich C, Sevelde P, Karrer K, Schemper M et al. [Results of the first Austrian multicenter ovarian cancer study: prospective randomized comparison of sequential chemotherapy (adriamycin/cisplatin–vincristine/cyclophosphamide–methotrexate) with 2 standard protocols (adriamycin/cyclophosphamide or adriamycin/cisplatin) in stage III and IV patients]. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 1985; 45(11):761-768. **(F)**
133. Sartori E, Palai N, La Face B, Pecorelli S, Bianchi UA. Adjuvant therapy in stage-I epithelial ovarian cancer: an open question. *Eur J Gynaecol Oncol* 1994; 15(3):188-198. **(F)**
134. Scarabelli C, Gallo A, Zarrelli A, Visentin C, Campagnutta E. Systematic pelvic and para-aortic lymphadenectomy during cytoreductive surgery in advanced ovarian cancer: potential benefit on survival [published erratum appears in *Gynecol Oncol* 1995 Sep;58(3):417]. *Gynecol Oncol* 1995; 56(3):328-337. **(F)**
135. Schwartz PE, Lawrence R, Katz M. Combination chemotherapy for advanced ovarian cancer: a prospective randomized trial comparing hexamethylmelamine and cyclophosphamide to doxorubicin and cyclophosphamide. *Cancer Treat Rep* 1981; 65 (1-2):137-141. **(F)**
136. Schwartz PE, Chambers JT, Makuch R. Neoadjuvant chemotherapy for advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1994; 53(1):33-37. **(F)**
137. Sell A, Bertelsen K, Andersen JE, Stroyer I, Panduro J. Randomized study of whole-abdomen irradiation versus pelvic irradiation plus cyclophosphamide in treatment of early ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1990; 37(3):367-373. **(F)**
138. Senn HJ, Lei D, Castano-Almendral A, Brunner KW, Martz G, Obrecht P et al. [Chemo-(hormonal)-therapy of advanced ovarian neoplasms in FIGO stages III and IV. Prospective SAKK-study 20/71]. *Schweiz Med Wochenschr* 1980; 110(33):1202-1208. **(F)**
139. Sessa C, Bolis G, Colombo N, D’Incalci M, Mermillod B, Valente I et al. Hexamethylmelamine, adriamycin, and cyclophosphamide (HAC) versus cis-dichlorodiamineplatinum, adriamycin, and cyclophosphamide (PAC) in advanced ovarian cancer: a randomized clinical trial. *Cancer Chemother Pharmacol* 1985; 14(3):222-228. **(F)**

140. Sessa C, Colombo N, Bolis G, Marsoni S, Mangioni C. Randomized comparison of hexamethylmelamine, adriamycin, cyclophosphamide (HAC) vs. cisplatin, adriamycin, cyclophosphamide (PAC) in advanced ovarian cancer: long-term results. *Cancer Treat Rev* 1991; 18 Suppl A:37-46. **(F)**
141. Sevelde P, Salzer H, Gitsch E, Karrer K . [Results of the 1st Austrian ovarian cancer study: prospective randomized comparison of a new sequential chemotherapy with 2 standard regimens in 150 stage III and IV patients]. *Onkologie* 1985; 8(6):388-391. **(F)**
142. Shimizu Y, Hasumi K. [Treatment of advanced ovarian cancer—is residual tumor diameter less than 2cm optimal?]. *Nippon Sanka Fujinka Gakkai Zasshi* 1993; 45(10):1129-1135. **(F)**
143. Sigurdsson K, Johnsson JE, Trope C. Carcinoma of the ovary, stages I and II. A prospective randomized study of the effects of postoperative chemotherapy and radiotherapy. *Ann Chir Gynaecol* 1982; 71(6):321-329. **(F)**
144. Sigurdsson K. Advanced stage III ovarian carcinoma. Prospective randomized trials comparing radiotherapy and chemotherapy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1986; 65(1):69-74. **(F)**
145. Skarlos DV, Aravantinos G, Kosmidis P, Athanassiadis A, Stathopoulos GP, Pavlidis N et al. Paclitaxel with carboplatin versus paclitaxel with carboplatin alternating with cisplatin as first-line chemotherapy in advanced epithelial ovarian cancer: preliminary results of a Hellenic Cooperative Oncology Group study. *Semin Oncol* 1997; 24(5 Suppl 15):S15. **(F)**
146. Smith JP, Rutledge FN, Delclos L. Results of chemotherapy as an adjunct to surgery in patients with localized ovarian cancer. *Semin Oncol* 1975; 2(3):277-281. **(F)**
147. Smyth JF, Beattie GJ, Stewart ME, Cowie VJ, Smart GE, Livingstone JR et al. Cisplatin and prednimustine, an active regimen for advanced epithelial ovarian cancer. *Ann Oncol* 1991; 2(10):755-758. **(F)**
148. Soper JT, Berchuck A, Clarke-Pearson DL. Adjuvant intraperitoneal chomic phosphate therapy for women with apparent early ovarian carcinoma who have not undergone comprehensive surgical staging. *Cancer* 1991; 68(4):725-729. **(F)**
149. Spirtos NM, Gross GM, Freddo JL, Ballon SC. Cytoreductive surgery in advanced epithelial cancer of the ovary: the impact of aortic and pelvic lymphadenectomy. *Gynecol Oncol* 1995; 56(3):345-352. **(F)**
150. Stewart LA, Parmar MK. The results of a quantitative overview of chemotherapy in advanced ovarian cancer: what can we learn? *Bull Cancer* 1993; 80(2):146-151. **(F)**
151. Sutton GP, Stehman FB, Einhorn LH, Roth LM, Blessing JA, Ehrlich CE. Ten-year follow-up of patients receiving cisplatin, doxorubicin, and cyclophosphamide chemotherapy for advanced epithelial ovarian carcinoma. *J Clin Oncol* 1989; 7(2):223-229. **(F)**

152. Swenerton KD, Pater JL. Carboplatin in the treatment of carcinoma of the ovary: the National Cancer Institute of Canada experience. Ovarian Cancer Subcommittee. *Semin Oncol* 1992; 19(1 Suppl 2):114-119. **(F)**
153. Tattersall MH, Solomon HJ. Management of patients with ovarian cancer. *J Clin Oncol* 1986; 4(4):612-614. **(F)**
154. ten Bokkel H, Dalesio O, Rodenhuis S, Dubbelman R, Hilton A, Franklin H et al. Replacement of cisplatin with carboplatin in combination chemotherapy against ovarian cancer: long-term treatment results of a study of the Gynaecological Cancer Cooperative Group of the EORTC and experience at The Netherlands Cancer Institute. *Semin Oncol* 1992; 19(1 Suppl 2):99-101. **(F)**
155. Tokuhashi Y, Kikkawa F, Tamakoshi K, Suganuma N, Kuzuya K, Arii Y et al. A randomized trial of cisplatin, vinblastine, and bleomycin versus cyclophosphamide, aclacinomycin, and cisplatin in epithelial ovarian cancer. *Oncology* 1997; 54(4):281-286. **(F)**
156. Tomirotti M, Perrone S, Gie P, Canaletti R, Carpi A, Biasoli R et al. Cisplatin (P) versus cyclophosphamide, adriamycin and cisplatin (CAP) for stage III-IV epithelial ovarian carcinoma: a prospective randomized trial. *Tumori* 1988; 74(5):573-577. **(F)**
157. Topuz E, Saip P, Aydmer A, Salihoglu Y, Berkman S, Bengisu E. Intraperitoneal cisplatin-mitoxantrone and intravenous ifosfamide combination as first-line treatment of ovarian cancer. *Eur J Gynaecol Oncol* 1998; 19(3):265-270. **(F)**
158. Torri V, Simon R, Russek-Cohen E, Midthune D, Friedman M. Statistical model to determine the relationship of response and survival in patients with advanced ovarian cancer treated with chemotherapy. *J Natl Cancer Inst* 1992; 84(6):407-414. **(F)**
159. Torri V, Korn EL, Simon R. Dose intensity analysis in advanced ovarian cancer patients. *Br J Cancer* 1993; 67(1):190-197. **(F)**
160. Travis LB, Holowaty EJ, Bergfeldt K, Lynch CF, Kohler BA, Wiklund T et al. Risk of leukemia after platinum-based chemotherapy for ovarian cancer. *New England Journal of Medicine* 1999; 340(5):351-357. **(F)**
161. van Dam PA, Tjalma W, Weyler J, van Oosterom AT, Buytaert P. Ultraradical debulking of epithelial ovarian cancer with the ultrasonic surgical aspirator: a prospective randomized trial. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174(3):943-950. **(F)**
162. van der Burg ME, van Lent M, Buyse M, Kobierska A, Colombo N, Favalli G et al. The effect of debulking surgery after induction chemotherapy on the prognosis in advanced epithelial ovarian cancer. Gynecological Cancer Cooperative Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. *N Engl J Med* 1995; 332(10):629-634. **(F)**
163. Venesmaa P. Epithelial ovarian cancer: impact of surgery and chemotherapy on survival during 1977-1990. *Obstetrics & Gynecology* 1994; 84(1):8-11. **(F)**

164. Vermorken JB. Consolidation therapy in patients with advanced ovarian cancer. *Eur J Gynaecol Oncol* 1994; 15(1):7-13. **(F)**
165. Voest EE, van Houwelingen JC, Neijt JP. A meta-analysis of prognostic factors in advanced ovarian cancer with median survival and overall survival (measured with the log (relative risk] as main objectives. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1989; 25(4):711-720. **(F)**
166. Wadler S, Yeap B, Vogl S, Carbone P. Randomized trial of initial therapy with melphalan versus cisplatin- based combination chemotherapy in patients with advanced ovarian carcinoma: initial and long term results—Eastern Cooperative Oncology Group Study E2878. *Cancer* 1996; 77(4):733-742. **(F)**
167. Welander C, Kjorstad KE, Kolstad P. Postoperative irradiation and chemotherapy in patients with advanced ovarian cancer. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1978; 57(2):161-164. **(F)**
168. Wharton JT, Herson J. Surgery for common epithelial tumors of the ovary. *Cancer* 1981; 48(2 Suppl):582-589. **(F)**
169. Wharton JT, Edwards CL, Rutledge FN. Long-term survival after chemotherapy for advanced epithelial ovarian carcinoma. *Am J Obstet Gynecol* 1984; 148(7):997-1005. **(F)**
170. Wiernik PH, Yeap B, Vogl SE, Kaplan BH , Comis RL, Falkson G et al. Hexamethylmelamine and low or moderate dose cisplatin with or without pyridoxine for treatment of advanced ovarian carcinoma: a study of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Cancer Invest* 1992; 10(1):1-9. **(F)**
171. Wilbur DW, Rentschler RE, Wagner RJ, Keeney ED, King A, Hilliard DA. Randomized trial of the addition of cis-platin (DDP) and/or BCG to cyclophosphamide (CTX) chemotherapy for ovarian carcinoma. *J Surg Oncol* 1987; 34(3):165-169. **(F)**
172. Williams CJ, Mead GM, Macbeth FR, Thompson J, Whitehouse JM, MacDonald H et al. Cisplatin combination chemotherapy versus chlorambucil in advanced ovarian carcinoma: mature results of a randomized trial. *J Clin Oncol* 1985; 3(11):1455-1462. **(F)**
173. Wiltshaw E, Evans B, Rustin G, Gilbey E, Baker J, Barker G. A prospective randomized trial comparing high-dose cisplatin with low- dose cisplatin and chlorambucil in advanced ovarian carcinoma. *J Clin Oncol* 1986; 4(5):722-729. **(F)**
174. Wong R, Milosevic M, Sturgeon J, Pintilie M, Fyles A, Levin W et al. Treatment of early epithelial ovarian cancer with chemotherapy and abdominopelvic radiotherapy: results of a prospective treatment protocol. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 45(3):657-665. **(F)**

175. Yokoyama Y, Sakamoto T, Sato S, Saito Y . Evaluation of cytoreductive surgery with pelvic and paraaortic lymphadenectomy and intermittent cisplatin-based combination chemotherapy for improvement of long-term survival in ovarian cancer. *Eur J Gynaecol Oncol* 1999; 20(5-6):361-366. **(F)**
176. Young RC, Canellos GP, Chabner BA, Schein PS, Hubbard SP, DeVita VTJ. Chemotherapy of advanced ovarian carcinoma: a prospective randomized comparison of phenylalanine mustard and high dose cyclophosphamide. *Gynecol Oncol* 1974; 2 (4):489-497. **(F)**
177. Young RC, Chabner BA, Hubbard SP, Fisher RI, Bender RA, Anderson T et al. Advanced ovarian adenocarcinoma. A prospective clinical trial of melphalan (L-PAM) versus combination chemotherapy. *N Engl J Med* 1978; 299(23):1261-1266. **(F)**
178. Young RC, Walton LA, Ellenberg SS, Homesley HD, Wilbanks GD, Decker DG et al. Adjuvant therapy in stage I and stage II epithelial ovarian cancer. Results of two prospective randomized trials. *N Engl J Med* 1990; 322(15):1021-1027. **(F)**
179. Young RC. Three cycles versus six cycles of adjuvant paclitaxel (Taxol)/carboplatin in early stage ovarian cancer. *Seminars in Oncology* 2000; 27(3 Suppl 7):8-10. **(F)**
180. Bolis G, Colombo N, Pecorelli S, Torri V , Marsoni S, Bonazzi C et al. Adjuvant treatment for early epithelial ovarian cancer: results of two randomised clinical trials comparing cisplatin to no further treatment or chromic phosphate (32P). G.I.C.O.G.: Gruppo Interregionale Collaborativo in Ginecologia Oncologica. *Ann Oncol* 1995; 6(9):887-893. **(K+)**
181. Klaassen D, Shelley W, Starreveld A, Kirk M, Boyes D, Gerulath A et al. Early stage ovarian cancer: a randomized clinical trial comparing whole abdominal radiotherapy, melphalan, and intraperitoneal chromic phosphate: a National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group report. *J Clin Oncol* 1988; 6(8):1254-1263. **(K+)**
182. Vergote IB, Vergote-De Vos LN, Abeler VM, Aas M, Lindegaard MW, Kjorstad KE et al. Randomized trial comparing cisplatin with radioactive phosphorus or whole-abdomen irradiation as adjuvant treatment of ovarian cancer. *Cancer* 1992; 69(3):741-749. **(K+)**
183. Walton LA, Yadusky A, Rubinstein L, Roth LM, Young RC. Stage II carcinoma of the ovary: an analysis of survival after comprehensive surgical staging and adjuvant therapy. *Gynecol Oncol* 1992; 44(1):55-60. **(K+)**
184. Dent SF, Klaassen D, Pater JL, Zee B, Whitehead M. Second primary malignancies following the treatment of early stage ovarian cancer: update of a study by the National Cancer Institute of Canada—Clinical Trials Group (NCIC-CTG). *Annals of Oncology* 2000; 11(1):65-68. **(K-)**

185. Kolstad P, Davy M, Hoeg K. Individualized treatment of ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol* 1977; 128(6):617-625. **(K-)**
186. Sevelde P, Gitsch E, Dittrich C, Haider F, Czerwenka K, Schemper M et al. [Therapeutic and prognostic results of a prospective multicenter ovarian cancer study of FIGO stages I and II]. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 1987; 47(3):179-185. **(K-)**
187. Smith JP, Rutledge FN, Delclos L. Postoperative treatment of early cancer of the ovary: a random trial between postoperative irradiation and chemotherapy. *Natl Cancer Inst Monogr* 1975; 42:149-153. **(K-)**
188. Trope C, Kaern J, Hogberg T, Abeler V, Hagen B, Kristensen G et al. Randomized study on adjuvant chemotherapy in stage I high-risk ovarian cancer with evaluation of DNA-ploidy as prognostic instrument. *Annals of Oncology* 2000; 11(3):281-288. **(K-)**
189. Hunter RW, Alexander ND, Soutter WP. Meta-analysis of surgery in advanced ovarian carcinoma: is maximum cytoreductive surgery an independent determinant of prognosis?. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 166(2):504-511. **(R+)**
190. Junor EJ, Hole DJ, McNulty L, Mason M, Young J. Specialist gynaecologists and survival outcome in ovarian cancer: a Scottish national study of 1866 patients. *Br J Obstet Gynaecol* 1999; 106(11):1130-1136. **(R++) (O)**
191. Baker TR, Piver MS, Hempling RE. Long term survival by cytoreductive surgery to less than 1 cm, induction weekly cisplatin and monthly cisplatin, doxorubicin, and cyclophosphamide therapy in advanced ovarian adenocarcinoma. *Cancer* 1994; 74(2):656-663. **(R+)**
192. Bertelsen K. Tumor reduction surgery and long-term survival in advanced ovarian cancer: a DACOVA study. *Gynecol Oncol* 1990; 38(2):203-209. **(R+)**
193. Curtin JP, Malik R, Venkatraman ES, Barakat RR, Hoskins WJ. Stage IV ovarian cancer: impact of surgical debulking. *Gynecol Oncol* 1997; 64(1):9-12. **(R+)**
194. Eisenkop SM, Spirtos NM, Montag TW, Nalick RH, Wang HJ. The impact of subspecialty training on the management of advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1992; 47(2):203-209. **(R+) (O)**
195. Hoskins WJ, Bundy BN, Thigpen JT, Omura GA. The influence of cytoreductive surgery on recurrence-free interval and survival in small-volume stage III epithelial ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 1992; 47(2):159-166. **(R+)**
196. Hoskins WJ, McGuire WP, Brady MF, Homesley HD, Creasman WT, Berman M et al. The effect of diameter of largest residual disease on survival after primary cytoreductive surgery in patients with suboptimal residual epithelial ovarian carcinoma. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170(4):974-979. **(R+)**

197. Junor EJ, Hole DJ, Gillis CR. Management of ovarian cancer: referral to a multidisciplinary team matters. *Br J Cancer* 1994; 70(2):363-370. **(R+) (O)**
198. Kehoe S, Powell J, Wilson S, Woodman C. The influence of the operating surgeon's specialisation on patient survival in ovarian carcinoma. *Br J Cancer* 1994; 70(5):1014-1017. **(R+) (O)**
199. Le T, Krepart GV, Lotocki RJ, Heywood MS. Does debulking surgery improve survival in biologically aggressive ovarian carcinoma? *Gynecol Oncol* 1997; 67(2):208-214. **(R+)**
200. Warwick J, Kehoe S, Earl H, Luesley D, Redman C, Chan KK. Long-term follow-up of patients with advanced ovarian cancer treated in randomised clinical trials. *Br J Cancer* 1995; 72(6):1513-1517. **(R+)**
201. Bristow RE, Montz FJ, Lagasse LD, Leuchter RS, Karlan BY. Survival impact of surgical cytoreduction in stage IV epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1999; 72(3):278-287. **(R-)**
202. del Campo JM, Felip E, Rubio D, Vidal R, Bermejo B, Colomer R et al. Long-term survival in advanced ovarian cancer after cytoreduction and chemotherapy treatment. *Gynecol Oncol* 1994; 53(1):27-32. **(R-)**
203. Eisenkop SM, Nalick RH, Wang HJ, Teng NN . Peritoneal implant elimination during cytoreductive surgery for ovarian cancer: impact on survival. *Gynecol Oncol* 1993; 51(2):224-229. **(R-)**
204. Eisenkop SM, Friedman RL, Wang HJ. Complete cytoreductive surgery is feasible and maximizes survival in patients with advanced epithelial ovarian cancer: a prospective study. *Gynecol Oncol* 1998; 69(2):103-108. **(R-)**
205. Griffiths CT. Surgical resection of tumor bulk in the primary treatment of ovarian carcinoma. *Natl Cancer Inst Monogr* 1975; 42:101-104. **(R-)**
206. Hacker NF, Berek JS, Lagasse LD, Nieberg RK, Elashoff RM. Primary cytoreductive surgery for epithelial ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 1983; 61(4):413-420. **(R-)**
207. Marsoni S, Torri V, Valsecchi MG, Belloni C, Bianchi U, Bolis G et al. Prognostic factors in advanced epithelial ovarian cancer. (Gruppo Interregionale Cooperativo di Oncologia Ginecologica (GICOG)). *Br J Cancer* 1990; 62(3):444-450. **(R-)**
208. Michel G, De Iaco P, Castaigne D, el-Hassan MJ, Lobreglio R, Lhomme C et al. Extensive cytoreductive surgery in advanced ovarian carcinoma. *Eur J Gynaecol Oncol* 1997; 18(1):9-15. **(R-)**
209. Munkarah AR, Hallum AV, Morris M, Burke TW, Levenback C, Atkinson EN et al. Prognostic significance of residual disease in patients with stage IV epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1997; 64(1):13-17. **(R-)**

210. Vergote I, De W, I, Tjalma W, Van Gramberen M, Decloedt J, van Dam P. Neoadjuvant chemotherapy or primary debulking surgery in advanced ovarian carcinoma: a retrospective analysis of 285 patients. *Gynecol Oncol* 1998; 71(3):431-436. **(R+)**
211. Schwartz PE, Rutherford TJ, Chambers JT, Kohorn EI, Thiel RP. Neoadjuvant chemotherapy for advanced ovarian cancer: long-term survival. *Gynecol Oncol* 1999; 72(1):93-99. **(R-)**
212. Anon. Chemotherapy in advanced ovarian cancer: an overview of randomised clinical trials. Advanced Ovarian Cancer Trialists Group. *BMJ* 1991; 303(6807):884-893. **(M++)**
213. Anon. Cyclophosphamide plus cisplatin versus cyclophosphamide, doxorubicin, and cisplatin chemotherapy of ovarian carcinoma: a meta-analysis. The Ovarian Cancer Meta-Analysis Project. *J Clin Oncol* 1991; 9(9):1668-1674. **(M++)**
214. Aabo K, Adams M, Adnitt P, Alberts DS, Athanazziou A, Barley V et al. Chemotherapy in advanced ovarian cancer: four systematic meta-analyses of individual patient data from 37 randomized trials. Advanced Ovarian Cancer Trialists' Group. *Br J Cancer* 1998; 78(11):1479-1487. **(M++)**
215. A'Hern RP, Gore ME. Impact of doxorubicin on survival in advanced ovarian cancer. *J Clin Oncol* 1995; 13(3):726-732. **(M-)**
216. Fanning J, Bennett TZ, Hilgers RD. Meta-analysis of cisplatin, doxorubicin, and cyclophosphamide versus cisplatin and cyclophosphamide chemotherapy of ovarian carcinoma. *Obstet Gynecol* 1992; 80(6):954-960. **(M-)**
217. West RJ, Zweig SF. Meta-analysis of chemotherapy regimens for ovarian carcinoma: a reassessment of cisplatin, cyclophosphamide and doxorubicin versus cisplatin and cyclophosphamide. *Eur J Gynaecol Oncol* 1997; 18(5):343-348. **(M-)**
218. Williams CJ, Stewart L, Parmar M, Guthrie D. Meta-analysis of the role of platinum compounds in advanced ovarian carcinoma. The Advanced Ovarian Cancer Trialists Group. *Semin Oncol* 1992; 19(1 Suppl 2):120-128. **(M-)**
219. Anon. Chemotherapy of advanced ovarian adenocarcinoma: a randomized comparison of combination versus sequential therapy using chlorambucil and cisplatin. *Gynecol Oncol* 1986; 23(1):1-13. **(K++)**
220. Anon. Randomised comparison of cisplatin with cyclophosphamide/cisplatin and with cyclophosphamide/doxorubicin/cisplatin in advanced ovarian cancer. Gruppo Interegionale Cooperativo Oncologico Ginecologia. *Lancet* 1987; 2(8555):353-359. **(K++)**
221. Anon. Long-term results of a randomized trial comparing cisplatin with cisplatin and cyclophosphamide with cisplatin, cyclophosphamide, and adriamycin in advanced ovarian cancer. GICOG (Gruppo Interregionale Cooperativo Oncologico Ginecologia), Italy. *Gynecol Oncol* 1992; 45(2):115-117. **(K++)**

222. Anon. ICON2: randomised trial of single-agent carboplatin against three-drug combination of CAP (cyclophosphamide, doxorubicin, and cisplatin) in women with ovarian cancer. ICON Collaborators. International Collaborative Ovarian Neoplasm Study. *Lancet* 1998; 352(9140):1571-1576. **(K++)**
223. Bolis G, Favalli G, Danese S, Zanaboni F, Mangili G, Scarabelli C et al. Weekly cisplatin given for 2 months versus cisplatin plus cyclophosphamide given for 5 months after cytoreductive surgery for advanced ovarian cancer. *J Clin Oncol* 1997; 15(5):1938-1944. **(K++)**
224. Jakobsen A, Bertelsen K, Andersen JE, Havsteen H, Jakobsen P, Moeller KA et al. Dose-effect study of carboplatin in ovarian cancer: a Danish Ovarian Cancer Group study. *J Clin Oncol* 1997; 15(1):193-198. **(K++)**
225. McGuire WP, Hoskins WJ, Brady MF, Homesley HD, Creasman WT, Berman ML et al. Assessment of dose-intensive therapy in suboptimally debulked ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1995; 13(7):1589-1599. **(K++)**
226. Omura GA, Bundy BN, Berek JS, Curry S, Delgado G, Mortel R. Randomized trial of cyclophosphamide plus cisplatin with or without doxorubicin in ovarian carcinoma: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 1989; 7(4):457-465. **(K++)**
227. 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. *Journal of the National Cancer Institute* 2000; 92(9):699-708. **(K++)**
228. Swenerton K, Jeffrey J, Stuart G, Roy M, Krepart G, Carmichael J et al. Cisplatin-cyclophosphamide versus carboplatin-cyclophosphamide in advanced ovarian cancer: a randomized phase III study of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* 1992; 10(5):718-726. **(K++)**
229. Trope C, Andersson H, Bjorkholm E, Frankendal B, Himmelman A, Hogberg T et al. Doxorubicin-melphalan with and without cisplatin in advanced ovarian cancer—ten-year survival results from a prospective randomized study by the Swedish Cooperative Ovarian Cancer Study Group. *Acta Oncol* 1996; 35 Suppl 8:109-118. **(K++)**
230. Anon. Medical Research Council study on chemotherapy in advanced ovarian cancer. Medical Research Council's Working Party on ovarian cancer. *Br J Obstet Gynaecol* 1981; 88(12):1174-1185. **(K+)**
231. 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(26):1950-1955. **(K+)**

232. Bertelsen K, Jakobsen A, Andersen JE, Ahrons S, Pedersen PH, Kiaer H et al. A randomized study of cyclophosphamide and cis-platinum with or without doxorubicin in advanced ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol* 1987; 28(2):161-169. **(K+)**
233. Bertelsen K, Jakobsen A, Stroyer J, Nielsen K, Sandberg E, Andersen JE et al. A prospective randomized comparison of 6 and 12 cycles of cyclophosphamide, adriamycin, and cisplatin in advanced epithelial ovarian cancer: a Danish Ovarian Study Group trial (DACOVA). *Gynecol Oncol* 1993; 49(1):30-36. **(K+)**
234. Gore M, Mainwaring P, A'Hern R, Macfarlane V, Slevin M, Harper P et al. Randomized trial of dose-intensity with single-agent carboplatin in patients with epithelial ovarian cancer. London Gynaecological Oncology Group. *J Clin Oncol* 1998; 16(7):2426-2434. **(K+)**
235. Joly F, Heron JF, Kerbrat P, Chauvergne J, Rios M, Mayer F et al. High-dose platinum versus standard dose in advanced ovarian carcinoma: a randomized trial from the Gynecologic Cooperative Group of the French Comprehensive Cancer Centers (FNCLCC). *Gynecologic Oncology* 2000; 78(3 Pt 1):361-368. **(K+)**
236. Lambert HE, Rustin GJ, Gregory WM, Nelstrop AE. A randomized trial of five versus eight courses of cisplatin or carboplatin in advanced epithelial ovarian carcinoma. A North Thames Ovary Group Study. *Ann Oncol* 1997; 8(4):327-333. **(K+)**
237. Lund B, Hansen M, Hansen HH, Thomsen HK, Sorensen BL, Nielsen NC et al. A randomized study of sequential versus alternating combination chemotherapy in advanced ovarian carcinoma. *Ann Oncol* 1990; 1(2):134-140. **(K+)**
238. 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 stage IV ovarian cancer. *N Engl J Med* 1996; 334(1):1-6. **(K+)**
239. Miller AB, Klaassen DJ, Boyes DA, Dodds DJ, Gerulath A, Kirk ME et al. Combination v. sequential therapy with melphalan, 5-fluorouracil and methotrexate for advanced ovarian cancer. *Can Med Assoc J* 1980; 123(5):365-371. **(K+)**
240. Neijt JP, ten Bokkel H, van der Burg ME, van Oosterom AT, Vriesendorp R, Kooyman CD et al. Randomised trial comparing two combination chemotherapy regimens (Hexa- CAF vs CHAP-5) in advanced ovarian carcinoma. *Lancet* 1984; 2(8403):594-600. **(K+)**
241. Neijt JP, ten Bokkel H, van der Burg ME, van Oosterom AT, Willemse PH, Heintz AP et al. Randomized trial comparing two combination chemotherapy regimens (CHAP- 5 v CP) in advanced ovarian carcinoma. *J Clin Oncol* 1987; 5(8):1157-1168. **(K+)**
242. Neijt JP, ten Bokkel H, van der Burg ME, van Oosterom AT, Willemse PH, Vermorken JB et al. Long-term survival in ovarian cancer. Mature data from The Netherlands Joint Study Group for Ovarian Cancer. *Eur J Cancer* 1991; 27(11):1367-1372. **(K+)**

243. Neijt JP, Engelholm SA, Tuxen MK, Sorensen PG, Hansen M, Sessa C et al. Exploratory phase III study of paclitaxel and cisplatin versus paclitaxel and carboplatin in advanced ovarian cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2000; 18(17):3084-3092. **(K+)**
244. Alberts DS, Green S, Hannigan EV, O'Toole R, Stock-Novack D, Anderson P et al. Improved therapeutic index of carboplatin plus cyclophosphamide versus cisplatin plus cyclophosphamide: final report by the Southwest Oncology Group of a phase III randomized trial in stages III and IV ovarian cancer [published erratum appears in *J Clin Oncol* 1992 Sep;10(9):1505]. *J Clin Oncol* 1992; 10(5):706-717. **(K-)**
245. Bell DR, Woods RL, Levi JA, Fox RM, Tattersall MH. Advanced ovarian cancer: a prospective randomised trial of chlorambucil versus combined cyclophosphamide and cis-diamminedichloroplatinum. *Aust N Z J Med* 1982; 12(3):245-249. **(K-)**
246. Bolis G, Bortolozzi G, Carinelli G, D'Incalci M, Gramellini F, Morasca L et al. Low-dose cyclophosphamide versus adriamycin plus cyclophosphamide in advanced ovarian cancer. A randomized clinical study. *Cancer Chemother Pharmacol* 1980; 4(2):129-132. **(K-)**
247. Conte PF, Bruzzzone M, Carnino F, Chiara S, Donadio M, Facchini V et al. Carboplatin, doxorubicin, and cyclophosphamide versus cisplatin, doxorubicin, and cyclophosphamide: a randomized trial in stage III-IV epithelial ovarian carcinoma. *J Clin Oncol* 1991; 9(4):658-663. **(K-)**
248. de Oliveira CF, Lacave AJ, Villani C, Wolff JP, Di Re F, Namer M et al. Randomized comparison of cyclophosphamide, doxorubicin and cisplatin (CAP) versus cyclophosphamide and doxorubicin (CA) for the treatment of advanced ovarian cancer (ADOVCA). A EORTC Gynecological Cancer Cooperative Group Study. *Eur J Gynaecol Oncol* 1990; 11(5):323-330. **(K-)**
249. Dorum A, Kristensen GB, Trope C. A randomised study of cisplatin versus thiotepa as induction chemotherapy in advanced ovarian carcinoma. *Eur J Cancer* 1994; 30A(10):1470-1474. **(K-)**
250. Edmonson JH, McCormack GW, Fleming TR, Cullinan SA, Krook JE, Malkasian GD et al. Comparison of cyclophosphamide plus cisplatin versus hexamethylmelamine, cyclophosphamide, doxorubicin, and cisplatin in combination as initial chemotherapy for stage III and IV ovarian carcinomas. *Cancer Treat Rep* 1985; 69(11):1243-1248. **(K-)**
251. Edwards CL, Herson J, Gershenson DM, Copeland LJ, Wharton JT. A prospective randomized clinical trial of melphalan and cis-platinum versus hexamethylmelamine, adriamycin, and cyclophosphamide in advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1983; 15(2):261-277. **(K-)**
252. Gadducci A, Carnino F, Chiara S, Brunetti I, Tanganelli L, Romanini A et al. Intraperitoneal versus intravenous cisplatin in combination with intravenous cyclophosphamide and epidoxorubicin in optimally cytoreduced advanced epithelial ovarian cancer: a randomized trial of the Gruppo Oncologico Nord-Ovest. *Gynecologic Oncology* 2000; 76(2):157-162. **(K-)**

253. Kaye SB, Paul J, Cassidy J, Lewis CR, Duncan ID, Gordon HK et al. Mature results of a randomized trial of two doses of cisplatin for the treatment of ovarian cancer. Scottish Gynecology Cancer Trials Group . J Clin Oncol 1996; 14(7):2113-2119. **(K-)**
254. Krommer CF, Szalai JP. Cyclophosphamide, adriamycin and cisplatin (CAP) versus cyclophosphamide, adriamycin and vincristin (CAV) in the treatment of advanced ovarian cancer: a randomized study. Ann Oncol 1992; 3(1):37-39. **(K-)**
255. Lambert HE, Berry RJ. High dose cisplatin compared with high dose cyclophosphamide in the management of advanced epithelial ovarian cancer (FIGO stages III and IV): report from the North Thames Cooperative Group. Br Med J (Clin Res Ed) 1985; 290(6472):889-893. **(K-)**
256. Mangioni C, Bolis G, Pecorelli S, Bragman K, Epis A, Favalli G et al. Randomized trial in advanced ovarian cancer comparing cisplatin and carboplatin. J Natl Cancer Inst 1989; 81(19):1464-1471. **(K-)**
257. Marth C, Trope C, Vergote IB, Kristensen GB. Ten-year results of a randomised trial comparing cisplatin with cisplatin and cyclophosphamide in advanced, suboptimally debulked ovarian cancer. Eur J Cancer 1998; 34(8):1175-1180. **(K-)**
258. Masding J, Sarkar TK, White WF, Barley VL, Chawla SL, Boesen E et al. Intravenous treosulfan versus intravenous treosulfan plus cisplatin in advanced ovarian carcinoma. Br J Obstet Gynaecol 1990; 97(4):342-351. **(K-)**
259. Meerpohl HG, Sauerbrei W, Kuhnle H, Schumacher M, Pflleiderer A. Randomized study comparing carboplatin/cyclophosphamide and cisplatin/cyclophosphamide as first-line treatment in patients with stage III/IV epithelial ovarian cancer and small volume disease. German Ovarian Cancer Study Group (GOCA). Gynecol Oncol 1997; 66(1):75-84. **(K-)**
260. Muggia FM, Braly PS, Brady MF, Sutton G , Niemann TH, Lentz SL 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. Journal of Clinical Oncology 2000; 18(1):106-115. **(K-)**
261. Omura G, Blessing JA, Ehrlich CE, Miller A, Yordan E, Creasman WT et al. A randomized trial of cyclophosphamide and doxorubicin with or without cisplatin in advanced ovarian carcinoma. A Gynecologic Oncology Group Study. Cancer 1986; 57(9):1725-1730. **(K-)**
262. Perren TJ, Wiltshaw E, Harper P, Slevin M, Stein R, Tan S et al. A randomised study of carboplatin vs sequential ifosfamide/carboplatin for patients with FIGO stage III epithelial ovarian carcinoma. The London Gynaecologic Oncology Group. Br J Cancer 1993; 68(6):1190-1194. **(K-)**
263. Rankin EM, Mill L, Kaye SB, Atkinson R, Cassidy L, Cordiner J et al. A randomised study comparing standard dose carboplatin with chlorambucil and carboplatin in advanced ovarian cancer. Br J Cancer 1992; 65(2):275-281. **(K-)**

264. Skarlos DV, Aravantinos G, Kosmidis P, Pavlidis N, Gennatas K, Beer M et al. Carboplatin alone compared with its combination with epirubicin and cyclophosphamide in untreated advanced epithelial ovarian cancer: a Hellenic co-operative oncology group study. *Eur J Cancer* 1996; 32A(3):421-428. **(K-)**
265. Taylor AE, Wiltshaw E, Gore ME, Fryatt I, Fisher C. Long-term follow-up of the first randomized study of cisplatin versus carboplatin for advanced epithelial ovarian cancer. *J Clin Oncol* 1994; 12(10):2066-2070. **(K-)**
266. Trope C. Melphalan with and without doxorubicin in advanced ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 1987; 70(4):582-586. **(K-)**
267. Wils J, van Geuns H, Stoot J, Bergmans M, Boschma F, Bron H et al. Cyclophosphamide, epirubicin and cisplatin (CEP) versus epirubicin plus cisplatin (EP) in stage Ic-IV ovarian cancer: a randomized phase III trial of the Gynecologic Oncology Group of the Comprehensive Cancer Center Limburg. *Anticancer Drugs* 1999; 10(3):257-261. **(K-)**
268. Wrigley E, Weaver A, Jayson G, Ranson M, Rennison J, Prendiville J et al. A randomised trial investigating the dose intensity of primary chemotherapy in patients with ovarian carcinoma: a comparison of chemotherapy given every four weeks with the same chemotherapy given at three week intervals. *Ann Oncol* 1996; 7(7):705-711. **(K-)**
269. Yen M, Juang C, Lai C, Chao G, Ng H, Yuan C. Intraperitoneal cisplatin-based chemotherapy vs. intravenous cisplatin-based chemotherapy for stage III optimally cytoreduced epithelial ovarian cancer. *International Journal of Gynaecology & Obstetrics* 2001; 72(1):55-60. **(K-)**
270. Beard SM, Coleman RE, Radford J, Tidy JA. The use of cisplatin and paclitaxel as first line treatment in ovarian cancer. Trent Institute for Health Services Research. Guidance Note for Purchasers 1997; 97(05) **(Ø-) (F)**
271. Beard SM, Coleman RE, Radford J, Tidy JA. Supplementary document: the use of paclitaxel in the first line treatment of ovarian cancer. Trent Institute for Health Services Research. Guidance Note for Purchasers 1998; 98(10) **(Ø-) (F)**
272. Berger K, Fischer T, Szucs TD. Cost-effectiveness analysis of paclitaxel and cisplatin versus cyclophosphamide and cisplatin as first-line therapy in advanced ovarian cancer. A European perspective. *European Journal of Cancer* 1998; 34(12):1894-1901. **(Ø+)**
273. Elit LM, Gafni A, Levine MN. Economic and policy implications of adopting paclitaxel as first-line therapy for advanced ovarian cancer: an Ontario perspective. *Journal of Clinical Oncology* 1997; 15(2):632-639. **(Ø+)**
274. McGuire W, Neugut AI, Arikian S, Doyle J, Dezii CM. Analysis of the cost-effectiveness of paclitaxel as alternative combination therapy for advanced ovarian cancer. *Journal of Clinical Oncology* 1997; 15(2):640-645. **(Ø+)**

275. Ortega A, Dranitsaris G, Sturgeon J, Sutherland H, Oza A. Cost-utility analysis of paclitaxel in combination with cisplatin for patients with advanced ovarian cancer. *Gynecologic Oncology* 1997; 66(3):454-463. **(Ø+)**
276. Bertelsen K, Kruhoffer A. What have we achieved in ovarian cancer: a comparison of survivals and resources in two different periods. *International Journal of Gynecological Cancer* 1995; 5(2), 148-155. **(Ø-)**
277. Covens A, Boucher S, Roche K, Macdonald M, Pettitt D, Jolain B et al. Is paclitaxel and cisplatin a cost-effective first-line therapy for advance ovarian carcinoma? *Cancer* 1996; 77(10):2086-2091. **(Ø-)**
278. Messori A, Trippoli S, Becagli P, Tendi E. Pharmacoeconomic profile of paclitaxel as a first-line treatment for patients with advanced ovarian carcinoma. A lifetime cost-effectiveness analysis. *Cancer* 1996; 78(11):2366-2373. **(Ø-)**
279. Messori A, Trippoli S, Becagli P, Tendi E. Treatments for newly diagnosed advanced ovarian cancer: analysis of survival data and cost-effectiveness evaluation. *Anti-Cancer Drugs* 1998; 9(6):491-502. **(Ø-)**
280. Messori A, Trippoli S. Pharmacoeconomic profile of taxanes in advanced ovarian cancer. *Anti-Cancer Drugs* 1998; 9(10):909-916. **(Ø-)**
281. Harbour R, Miller J. A new system for grading recommendations in evidence based guidelines. *BMJ* 2001; 323(7308):334-336. **(G)**
282. Colombo N, Trimbos JB, Guthrie D, Vergote C, Mangioni C, Vermorken J et al. ACTION + ICON1: two parallel randomised phase III trials comparing adjuvant chemotherapy to no adjuvant chemotherapy following surgery in women with high risk early ovarian cancer *European Journal of Cancer* 37: suppl 6, 276, 2001 **(P)**
283. Redman CW, Warwick J, Luesley DM, Varma R, Lawton FG, Blackledge GR. Intervention debulking surgery in advanced epithelial ovarian cancer. *Br J Obstet Gynaecol* 1994; 101(2):142-146. **(G)**
284. Bristow RE, Tomacruz RS, Armstrong DK, Trimble EL, Montz FJ. Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era: a meta-analysis. *J Clin Oncol* 2002; 20(5):1248-1259. **(N) (O)**
285. Olaitan A, Weeks J, Mocroft A, Smith J, Howe K, Murdoch J. The surgical management of women with ovarian cancer in the south west of England. *Br J Cancer* 2001; 85(12):1824-1830. **(N) (O)**
286. Akahira JI, Yoshikawa H, Shimizu Y, Tsunematsu R, Hirakawa T, Kuramoto H et al. Prognostic factors of stage IV epithelial ovarian cancer: a multicenter retrospective study. *Gynecologic Oncology* 2001; 81(3):398-403. **(N)**
287. Chi DS, Liao JB, Leon LF, Venkatraman ES, Hensley ML, Bhaskaran D et al. Identification of prognostic factors in advanced epithelial ovarian carcinoma. *Gynecologic Oncology* 2001; 82(3):532-537. **(N)**

288. Rose PG, Nerenstone S, Brady M, Clarke-Pearson D, Olt G, Rubin SC et al. A phase III randomized study of interval secondary cytoreduction in patients with advanced stage ovarian carcinoma with suboptimal residual disease: a Gynecologic Oncology Group study. ASCO abstract 802, 2002 **(N)**
289. 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> (11-11-02) **(P)**
290. A randomised trial of interval debulking surgery in epithelial ovarian cancer suboptimally debulked at primary surgery. MRC Protocol ISRCTN84121653. <http://www.controlled-trials.com> (11-11.02) **(P)**
291. Ansquer Y, Leblanc E, Clough K, Morice P, Dauplat J, Mathevet P et al. Neoadjuvant chemotherapy for unresectable ovarian carcinoma: a French multicenter study. Cancer 2001; 91(12):2329-2334. **(P)**
292. Kayikciogl 2001
293. Kuhn W, Rutke S, Spathe K, Schmalfeldt B, Florack G, von Hundelshausen B 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(10):2585-2591. **(P)**
294. Kaye SB. Scottish Gynaecological Cancer Trials Group. The integration of docetaxel into first-line chemotherapy for ovarian cancer. International Journal of Gynecological Cancer 2001; 11 Suppl 1:31-33. **(P)** *må hentes inn*
295. 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(9332):505-515. **(N)**
296. Paulsen T, Kjaerheim K, Kaern J, Norstein J, Onsrud M. [Examination, treatment and follow-up of ovarian cancer in Norway]. Tidsskrift for Den Norske Laegeforening 2001; 121(23):2696-2700. **(G)**
297. Tingulstad S, Hagen B, Skjeldestad FE, Onsrud M, Kiserud T, Halvorsen T et al. Evaluation of a risk of malignancy index based on serum CA125, ultrasound findings and menopausal status in the pre-operative diagnosis of pelvic masses. British Journal of Obstetrics & Gynaecology 1996; 103(8):826-831. **(G)**
298. Tingulstad S, Hagen B, Skjeldestad FE, Halvorsen T, Nustad K, Onsrud M. The risk-of-malignancy index to evaluate potential ovarian cancers in local hospitals. Obstetrics & Gynecology 1999; 93(3):448-452. **(G)**
299. Young M, Plosker GL. Paclitaxel: a pharmacoeconomic review of its use in the treatment of ovarian cancer. Pharmacoeconomics 2001; 19(12):1227-1259. **(Ø)**
(G)

300. Neymark N, Gorlia T, Adriaenssen I, Baron B, Piccart M. Cost effectiveness of paclitaxel/cisplatin compared with cyclophosphamide/cisplatin in the treatment of advanced ovarian cancer in Belgium. *Pharmacoeconomics* 2002; 20(7):485-497. **(Ø) (N)**
301. Pharoah PD, Hollingworth W. Cost effectiveness of lowering cholesterol concentration with statins in patients with and without pre-existing coronary heart disease: life table method applied to health authority population. *BMJ* 1996; 312(7044):1443-1448. **(Ø) (G)**
302. Armstrong DK. Relapsed Ovarian Cancer. Challenges and Management Strategies for a Chronic Disease. *The Oncologist* 2002;7(Suppl. 5):20-8. **(E)**
303. Ruyter K, Forde R, Solbak JH. Medisinsk etikk: en problembasert tilnærming. Oslo: Gyldendal Akademisk, 2000. **(E)**
304. Norges offentlige utredninger. Omsorg og kunnskap! Norsk kreftplan. Oslo: Statens forvaltningstjeneste, Statens trykking, 1997. **(E)**
305. Bodurka-Bervers D, Basen-Engquist K, Carmack CL, Fitzgerald MA, Wolf JK, de Moor C et al. Depression, anxiety, and quality of life in patients with epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2000; 78(3 Pt 1):302-308. **(E)**
306. Fitch M, Gray RE, Franssen E. Perspectives on living with ovarian cancer: young women's views. *Can Oncol Nurs J* 2000; 10(3):101-108. **(E)**
307. Stewart DE, Wong F, Duff S, Melancon CH, Cheung AM. "What doesn't kill you makes you stronger": an ovarian cancer survivor survey. *Gynecol Oncol* 2001; 83(3):537-542. **(E)**
308. Wenzel LB, Donnelly JP, Fowler JM, Habbal R, Taylor TH, Aziz N et al. Resilience, reflection, and residual stress in ovarian cancer survivorship: a gynecologic oncology group study. *Psychooncology* 2002; 11(2):142-153. **(E)**
309. Norges offentlige utredninger. Prioritering på ny. Gjennomgang av retningslinjer for prioritering innen norsk helsetjeneste. Oslo: Statens forvaltningstjeneste. Statens trykking, 1997:18. **(E)**
310. Forskrift om bidrag til behandling i utlandet og om klagenemnd for bidrag til behandling i utlandet. Oslo, Sosial-og helsedepartementet, 1999. **(E)**
311. O.prp. nr. 22 (1997-98). Om lov om endringer i folketrygdloven og i enkelte andre lover (bidrag til behandling i utlandet og fylkeskommunens plikt til dekning av behandlingsutgifter). **(E)**
312. Norheim OF, Fougner J, Soreide O, Storm-Mathisen I, Strengehagen E. Klagenemnda for bidrag til behandling i utlandet. [Board of appeals for decision on reimbursement of expenses for medical treatment abroad]. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2002; 122(16):1560-1563. **(E)**

13. Ordliste

Adjuvant behandling	Tilleggsbehandling rettet mot mistenkt gjenværende sykdom (her tumor), eksempelvis radioterapi eller kjemoterapi gitt etter operasjon.
Alkylerende	Legemiddel (cellegift) som virker via reaktive alkylgrupper som danner midler kovalente bindinger med ulike cellulære makromolekyler, eksempelvis DNA, og som medfører alvorlig celledskade.
Annenlinjebehandling	Behandling som reserveres til pasienter som ikke responderer eller som får tilbakefall etter førstelinjebehandling. Behandlingsintensjonen er lindrende.
Antimetabolitter	Legemiddel (cellegift) som hindrer oppbygging og funksjon av DNA og eventuelt RNA i cellene ved å blokkere viktige enzymer og/eller bygge inn "falske byggesteiner".
Antracycliner	Antibiotika med veksthemmende effekter på kreftceller
Avansert ovarialcancer	Lokal spredning utenfor bekkenet og/eller fjernmetastaser.
Bias	Systematiske feil, skjevhet. Bias kan oppstå på grunn av feil, unøyaktigheter eller forskjeller med hensyn til pasienter (selection bias), behandlingsmetode (performance bias), utfallsvurdering (detection bias), oppfølging av pasienter (exclusion bias) og publisering av resultater (publication bias).
Biopsi	Uttak av et stykke vev fra en levende organisme for undersøkelse av eventuell sykdom.
"Cross-over"	Her er begrepet brukt når pasienter i en studiearm flytter over til alternativ behandling tilhørende annen studiearm. Endring av behandling er ikke planlagt og representerer et avvik fra studieprotokollen. I denne situasjonen bør analysen baseres på "intention-to-treat".
Cytoreduktiv kirurgi	Maksimal kirurgisk reduksjon av svulstmengden uten absolutt krav til makroskopisk radikalitet.
Cytostatika	Cellegift. Virker først og fremst på celler som deler seg hurtig.
"Debulking"	Brukes ofte synonymt med cytoreduktiv kirurgi. Kirurgisk fjerning av tumorvev uten at mikroskopisk radikalitet oppnås. "Optimal vs. suboptimal debulking" refererer til graden av kirurgisk reduksjon av svulstmengden.

Deskriptiv	Beskrivende. Brukes om ikke-eksperimentelle studier som beskriver forekomst av utfall uten videre analyse av materialet.
Effektstudie	Studietype som besvarer om tiltaket har eller ikke har effekt.
Eksperimentell studie	Studiedesign der forskeren tilstreber kontroll over fordelingen av personer til gruppene som skal sammenlignes.
Ekstern validitet	Resultatets overføringsverdi, generaliserbarhet. Studiens og resultatets relevans for pasienter i vanlig klinisk hverdag.
Endepunkt	Utfall. Det man benytter som effektmål for å vurdere resultat etter en intervensjon.
Epitelial ovarialcancer	Kreft som utgår fra overflateepitelet i eggstokkene.
Evidensnivå	Beviskraft (utsagnskraft) for dokumentasjonen til den enkelte studie rangert i forhold til andre studier med tilsvarende og/eller annen studiedesign. Indikerer grad av sikkerhet for at risikoestimatet er korrekt. Fire graderinger, evidensnivå 1-4, hvor 1 reflekterer sterkest og 4 lavest validitet. Engelsk betegnelse er "level of evidence".
Evidensstyrke	Beviskraft (utsagnskraft) for den samlede dokumentasjon fremkommet ved en kvalitativ syntese av evidens fra inkluderte studier. Indikerer troverdighet av den totale vitenskapelige dokumentasjonen. Fire graderinger, A-D, hvor A reflekterer sterkest og D svakest evidens. Engelsk betegnelse er "strength of evidence".
FIGO	International Federation of Gynaecology and Obstetrics.
Førstelinjebehandling	Første behandling av ikke-tidligere diagnostiserte pasienter med avansert sykdom. Behandlingsintensjonen er kurativ og/eller lindrende.
Gradering av evidens	Dokumentasjonens beviskraft (utsagnskraft), graderes i evidensnivå (den enkelte studie) og evidensstyrke (samlet dokumentasjon)
Gynekolog	Spesialist i kvinnesykdommer (relatert til de kvinnelige forplantningsorganer).
Gyn-onkologi	Subspesialitet i skjæringspunktet mellom gynekologi og onkologi.
Historiske kontroller	Pasienter som i ettertid benyttes som sammenligningsgruppe (kontroller) i en senere studie. Historiske kontroller kan gi misvisende resultater, fordi de to gruppene, til tross for eventuell matching og/eller korrigering i statistisk analyse, ikke med sikkerhet er sammenlignbare.

Inkrementell kostnad	Kostnadsforskjell sammenlignet med alternativ behandling.
Intern validitet	Troverdighet til (det felles) effektestimatet.
Insidens	Frekvens av nye utfall i en befolkning innen en definert tidsperiode, ofte et år.
Intravenøs	I en vene (blodåre).
Justering	Korrigerer. Ta hensyn til prognostiske faktorer og potensielt konfunderende faktorer i den statistiske analysen.
Kasus-kontroll studie	Pasient-kontroll studie. Retrospektiv studie der man ved å gå bakover i tid prøver å finne årsak til utfallet. Sammenligningsgruppen er som oftest en gruppe friske mennesker.
Kjemoterapi	Medikamentell kreftbehandling. Legemidlets virkningsmekanisme er å mest mulig selektivt drepe, forsinke og/eller forhindre vekst av kreftceller.
Kohortstudie	Studie der man over et tidsrom følger en gruppe mennesker (kohort) som har vært, blir eller vil bli eksponert av en faktor som kan påvirke helsetilstanden, og observere forekomsten av sykdom i gruppen. Sammenligningsgruppen er som oftest en gruppe mennesker som ikke har vært eksponert, men som ellers er ganske lik den eksponerte gruppen (studiegruppen). Kohortstudier kan baseres på nasjonale eller regionale registre.
Kombinasjonsbehandling	Bruk av mer enn ett legemiddel (cytostatitka) for å drepe kreftceller.
Komplett respons	Fullstendig tilbakegang av tumor for minst 4 uker. Er en surrogatvariabel. Engelsk forkortelse; CR.
Konfidensintervall	Intervall av verdier for en undersøkt variabel som er slik konstruert at den sanne verdien for variabelen med en gitt sannsynlighet finnes innenfor dette intervallet. Norsk forkortelse; KI. Engelsk forkortelse; CI.
Konfunderende faktorer	“Forstyrrende” tredjegradsvariabel. Pasientrelaterte faktorer som medfører at forskningsresultatet tolkes feil eller ufullstendig og dermed påvirker utfallet av sammenligningen.
Kostnad-effekt analyse	Analysemodell for vurdering av kostnadseffektivitet. Metoden beregner kostnad per effektenhet, eksempelvis kostnad per vunnet leveår. Engelsk begrep; cost-effectiveness analysis (CEA).

Kostnad-nytte analyse	Analysemodell for vurdering av kostnadseffektivitet. Metoden beregner tilleggskostnader per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY). Engelsk begrep; cost-utility analysis (CUA).
Kurativ	Helbredende.
Livskvalitet	Pasientens subjektive vurdering av helse og tilfredshet i livssituasjonen. Engelsk begrep; quality of life (QoL).
Malign	Ondartet.
Malign svulst	Tumor, kreftsvulst.
Matching	Lage mest mulige sammenlignbar intervensjons- og kontrollgruppe ved lik fordeling av kjente prognostiske og mulig konfunderende faktorer i de to gruppene.
Medisinsk metode	Norsk oversettelse av <i>health technology</i> . Med metode forstås alle tiltak for å forebygge, diagnostisere og behandle. Omfatter i tillegg til selve prosedyren, teknisk utstyr og apparatur til undersøkelse og behandling, legemidler, pleie, organisering av helsetjenesten, samt andre tiltak.
Medisinsk metodevurdering	En systematisk identifisering, kritisk vurdering og oppsummering av tilgjengelig vitenskapelig litteratur om klinisk nytte inklusive bivirkninger for den aktuelle metode. I tillegg til vurdering av kostnader (inklusive kostnad-nytte vurderinger) belyses eventuelle etiske, juridiske og organisatoriske konsekvenser ved å ta i bruk metoden.
Metaanalyse	Kvantitativ samleanalyse der effektmål fra enkeltstudier blir slått sammen og analysert statistisk. Ved denne tilnærmingen forsøker man å finne bedre holdepunkter for hva som er gyldig kunnskap, enn det man kan få fra hver enkelt studie vurdert for seg.
Metastase	Dattersvulst fra den primære kreftsvulsten.
Mikrometastaser	Mikroskopisk ansamling av kreftceller utenfor primærsvulsten, i tilgrensende lymfeknuter eller i andre organer.
Neoadjuvant behandling	Behandling gitt før hovedbehandling, vanligvis kjemoterapi eller radioterapi gitt før kirurgi.
Neuropati	Skade på perifere nerver.
Observasjonsstudie	Epidemiologisk forskningsmetode basert på observasjoner. Gir kunnskap om årsaker, skade eller prognose. Studietyper omfatter kohortstudier, kasus-kontroll studier og pasientserier.

Observert overlevelse	Alle dødsfall uansett årsak i tidsrommet fra diagnose/behandling til død. Engelsk begrep; overall survival.
Odds ratio (OR)	Forholdet mellom to odds. En odds er sannsynligheten for at en gitt hendelse skal inntreffe i forhold til sannsynligheten for at den ikke skal inntreffe. For sykdommer med sjelden forekomst kan odds ratio benyttes som en tilnærming til relativ risiko (RR).
Onkolog	Lege som har spesialisert seg i behandling av kreftpasienter, først og fremst ved radioterapi og kjemoterapi.
Ovarie	Eggstokk.
Ovarialcancer	Eggstokkreft, <i>cancer ovarii</i> , kreft i eggstokkene.
Overlevelse	Tidsrommet fra diagnose/behandling til død. Representerer et hardt endepunkt.
Pasientserie	Studie der man retrospektivt evt. prospektivt innhenter informasjon om intervensjon og utfall fra enkeltbeskrivelser av pasienter. Store pasientserier der data fra deler av eller hele befolkningen inngår i medisinske databaser, kalles for registerstudier.
Palliativ	Lindrende, men ikke helbredende.
Partiell respons	Minst 50% minskning av tumorstørrelse for minst 4 uker. Er en surrogatvariabel. Engelsk forkortelse; PR.
Placebo	Preparat som ikke inneholder medisinsk virksomme stoffer, men som til forveksling ligner et legemiddel hvis virkning man ønsker å teste.
Platinum	Platinaforbindelser; cisplatin og karboplatin. Stoffene virker ved å binde seg til DNA.
Postoperativ kjemoterapi	Kjemoterapi umiddelbart/snarest mulig etter kirurgi.
“Power”	Statistisk styrke. Sier noe om hvilken evne studien har til å avdekke forskjeller mellom grupper i effekt eller forekomst.
Prevalens	Forekomst av utfall i en studiegruppe, eksempelvis befolkningen i ett land, ved et bestemt tidspunkt.
Primærbehandling	Behandling av ikke-tidligere diagnostiserte pasienter.
Primærstudie	En undersøkelse som samler inn originaldata (primærdata) fra pasienter, f.eks randomisert kontrollerte studier, observasjonsstudier, pasientserier o.l.

Prognostiske faktorer	Pasientfaktorer som kan påvirke utfallet (forårsake eller vise sterk sammenheng. Kan være demografiske karakteristika (som alder og kjønn), sykdomsspesifikke kjennetegn, eller andre sykdommer (komorbiditet).
Progresjon	Gradvis økning. Betegnelsen brukes om forverring av en sykdomsprosess.
Progresjonsfri overlevelse	Ved avansert sykdom, tidsrommet fra diagnose/behandling til kreftsykdommen forverres. Engelsk begrep; progression-free survival (PFS)
Prospektiv	Fremover i tid.
P-verdi	Sannsynligheten for at funnene i en vitenskapelig studie skal ha kunnet oppstå ved tilfeldighet.
QALY	Kvalitetsjusterte leveår. Helseøkonomisk begrep knyttet til effektivurderinger av helsetiltak og forebyggende virksomhet. Engelsk forkortelse for quality adjusted life years.
Radikal kirurgi	Kirurgi der man forsøker å fjerne alt det vevet som kan tenkes å inneholde kreftceller.
Radioterapi	Strålebehandling. Medisinsk behandling ved hjelp av ioniserende stråling, eksempelvis røntgenstråling og gammastråling.
Randomisering	Tilfeldig fordeling. Sikrer at intervensjons- og kontrollgruppen blir mest mulig like med hensyn til kjente og ukjente faktorer (prognostiske faktorer) som kan påvirke utfallet. På denne måten forhindres systematiske forskjeller (bias) i gruppene som sammenlignes.
Randomisert kontrollert studie	Studiedesign hvor pasientene tildeles en bestemt behandling ut fra tilfeldighet, oftest ved hjelp av en datamaskingenerert fordelingsnøkkel. Engelsk forkortelse; RCT.
Registerstudie	Studiedesign som gjør bruk av data som finnes i medisinske registre, oftest offentlige databaser. Validiteten avhenger av kvalitet på pasientdata i studie- og sammenligningsgruppe og størrelsen av disse. Kontrollerte studier basert på nasjonale eller regionale registre betegnes kohortstudier.
Relaps	Tilbakefall.
Relativ overlevelse	Alle kreftrelaterte dødsfall i tidsrommet fra diagnose/behandling til død. Engelsk begrep; relativ survival.

Relativ risiko (RR)	Forholdet mellom sannsynlighet for sykdom eller død hos personer som har vært eksponert for en mulig sykdomsfremkallende faktor, og tilsvarende sannsynlighet hos dem som ikke har vært eksponert.
Reliabilitet	Pålitelighet, i hvilken grad man får samme resultat når en måling eller undersøkelse gjentas under identiske forhold.
Remisjon	Bedring av sykdom, ofte av forbigående natur.
Residivfri overlevelse	Synonymt med sykdomsfri overlevelse. Engelsk begrep; recurrence-free survival.
Retrospektiv	Tilbake i tid.
Risikofaktor	Faktor som øker risikoen for sykdom, dvs. medfører økt sannsynlighet for utvikling av sykdom.
Sekundærstudie	Metaanalyse.
Sekundærforskning	Utarbeidelse av systematiske oversikter.
Stadium	Cancer inndeles i stadier, stadium I-IV, etter sykdommens utbredelse og alvorlighetsgrad. Stadium I tumorer er lokaliserte, mens stadium II-IV tumorer refererer til økende grad av spredning i kroppen. Tumor stadium er en viktig prognostisk faktor.
“Staging”	Stadiefastsettelse.
Statistisk signifikans	Fordeling av observasjoner i en vitenskapelig studie som med en nærmere angitt sannsynlighet ikke kan antas og skyldes tilfeldige variasjoner (i forhold til den oppstilte nullhypotesen).
Statistisk styrke	Studiens evne til å avdekke forskjeller mellom grupper i effekt eller forekomst. Engelsk begrep; power.
Surrogatvariabel	En variabel som er enklere å måle en det sanne resultatmålet.
Sykdomsfri overlevelse	Synonymt med residivfri overlevelse. Ved sykdom i tidlig stadium, tidsrommet fra diagnose/behandling til kreftsykdommen oppdages på nytt. Engelsk begrep; disease-free survival (DFS)
Systematisk litteraturoversikt	Evidens fra vitenskapelige studier blir identifisert, evaluert og sammenstilt ved hjelp av en streng vitenskapelig design som i seg selv skal fremkomme i den systematiske oversikten. Formålet er å sikre en bred og minst mulig “biased” oversikt som kan brukes av beslutningstakere i helsetjeneste og forskning.

Taxaner	Ny type cytostatika utviklet i 1990-årene. Paclitaxel er den aktive substansen fra barken til den relativ sjeldne barlindarten <i>Taxus brevifolia</i> . Stoffet fremstilles nå semisyntetisk fra nålene til <i>Taxus baccata</i> og har økt tilgangen på medikamentet. Docetaxel er et derivat som fremstilles på tilsvarende måte. Taxanene virker på cellenes mikrotubuli og medfører celledød.
Tumor	Kreftsvulst.
Validitet	Gyldighet, troverdighet. Intern validitet beskriver grad av sikkerhet for at risikoestimatet er korrekt. Ekstern validitet beskriver i hvilken grad resultatet kan overføres til pasienter i vanlig klinisk hverdag.

14. Vedlegg

Vedlegg 1: Søkestrategi

Studier av klinisk nytte – hovedsøk

1. exp ovarian neoplasms/
2. (ovar\$5 and cancer\$5).mp. [mp=ti, ab, rw, sh]
3. 1 or 2
4. exp chemotherapy, adjuvant/ or exp radiotherapy, adjuvant/ or ((adjuvant or adjunct\$ or early or I or II) and (chemotherap\$ or radiotherap\$ or radiation or radioactive or treatment or therapy)).tw.
5. (case-control studies or controlled clinical trials or double-blind method or randomized controlled trials or random allocation or placebos).sh. or clinical trial.pt. or meta-analysis.pt. or multicenter study.pt. or randomized controlled trial.pt. or placebo\$.mp. or (metaanaly\$ or meta-analy\$ or meta analy\$).tw. or (systematic adj (review or overview)).tw. [mp=ti, ab, rw, sh]
6. 3 and 4 and 5
7. exp epidemiologic studies/ or exp evaluation studies/ or exp registries/ or exp research design/ or exp clinical trials/ or comparative study.sh. or single-blind method.sh. or (clin\$ and trial\$).tw. or ((single or double or treble or tripl\$) adj25 (blind\$ or mask\$)).tw.
8. exp antineoplastic combined chemotherapy protocols/ or (paclitaxel or cisplatin or carboplatin or cyclophosphamide or doxorubicin).mp. [mp=ti, ab, rw, sh]
9. dt.fs. or exp drug therapy/ or (th.fs. and (advanced or III or IV).mp.) or chemotherapy.mp.
10. 9 and (primary or initial or first or newly or untreated).mp. [mp=ti, ab, rw, sh]
11. 9 and ((surgical\$ or surgery or postoperat\$).mp. or su.fs.) [mp=ti, ab, rw, sh]
12. 8 or 10 or 11
13. 3 and 5 and 12
14. exp neoadjuvant therapy/ or neoadjuvant.mp. [mp=ti, ab, rw, sh]
15. 5 or 7
16. 3 and 14 and 15
17. ((cytoreducti\$ or debulking or bulk\$ or aggressive or initial or radical or primary or reducti\$) and (surgery or surgical\$)).mp.
18. 3 and 17 and 15
19. 6 or 13 or 16 or 18
20. limit 19 to yr=1970-2000
21. ..1/ 19 yr=2001-2002

Litteratursøket ble utført i Medline (Ovid) mars 2001. Et oppdatert søk ble utført oktober 2002.

Helseøkonomiske analyser

1. exp ovarian neoplasm/
2. (ovar\$5 and cancer\$5).mp. [mp=ti, ab, rw, sh]
3. 1 or 2
4. exp Economics/
5. 3 and 4
6. exp "Costs and Cost Analysis"/
7. 3 and 6
8. exp Cost-Benefit Analysis/
9. 3 and 8
10. exp Economics, Pharmaceutical/
11. 3 and 10
12. exp Quality Adjusted Life Years/
13. 3 and 12
14. 5 or 7 or 9 or 11 or 13
15. 5 or 13
16. cost-effectiveness.mp. [mp=ti, ab, rw, sh]
17. 17. cost-utility.mp. [mp=ti, ab, rw, sh]
18. cost-benefit.mp. [mp=ti, ab, rw, sh]
19. cost-minimization.mp. [mp=ti, ab, rw, sh]
20. 16 or 17 or 18
21. 3 and 20
22. 14 or 21
23. limit 22 to yr=1990-2000
24. 14 or 21
25. limit 24 to yr=2001-2002
26. 24
27. limit 26 to yr=1990-2002

Litteratursøket ble utført i Medline (Ovid) oktober 2002.

Vedlegg 2: Inklusjonskriterier¹

Pasientgruppe - Ikke-tidligere diagnostiserte (nyoppdagede) pasienter med epitelial ovarialcancer - Alle pasienter uavhengig av behandlingsintensjon, dvs. målsetning for behandling - Behandlingsmetode 1; adjuvant kjemoterapi og/eller adjuvant radioterapi: - pasienter med ovarialcancer stadium I, II og III (radikal opererte) - Behandlingsmetode 2; cytoreduktiv kirurgi: - pasienter med ovarialcancer stadium II, III og IV som ikke kan radikalopereres - Behandlingsmetode 3; neoadjuvant kjemoterapi: - pasienter med stadium III og IV (avansert stadium) - Behandlingsmetode 4; kjemoterapi umiddelbart etter kirurgi (postoperativ kjemoterapi): - pasienter med resttumor etter kirurgi (avansert stadium)
Intervensjon - Alle fire behandlingsmetoder innen primær behandling som spesifisert i mandatet (se Kap. 2) <i>Konsoliderende terapi er irrelevant intervensjon og inkluderes ikke</i> - Prinsipper for primær behandling omfatter "førstegangskirurgi" (ikke-tidligere operert) og førstelinje-kjemoterapi <i>Reoperasjon, eksempelvis sekundær cytoreduktiv kirurgi, og kjemoterapibehandling ved progresjon, residiv og terminal pleie inkluderes ikke</i> - Adjuvant radioterapi inkluderer stråleterapi <i>Adjuvant immunterapi og isotop-teknikk inkluderes ikke</i>
Mål for nytte (endepunkt) - Overlevelse - Observert overlevelse - Relativ (korrigert/tumor-relatert) overlevelse - Sykdomsfri overlevelse (tidlig stadium) eller progresjonsfri overlevelse (avansert stadium) <i>Tumorrespons er et surrogat og upresist endepunkt og inkluderes ikke</i> - Bivirkning - Toksisitet - Komplikasjoner - Livskvalitet <i>Inklusjon krever validerte mål (basert på pasientinformasjon)</i>
Studiedesign Studier av klinisk nytte² - Systematiske oversikter: meta-analyser, Cochrane oversikter og metodevurderinger/HTA-rapporter - Kontrollerte studier - Eksperimentelle studier: randomiserte og pseudorandomiserte kontrollerte studier - Observasjonsstudier: kohort studier (evt. som registerstudie) og kasus-kontroll studier - Ikke-kontrollerte studier - Pasientserier (basert på data fra sykehus eller registre) med element av sammenligning tilstede <i>Studiedesign av typen generelle oversiktsartikler, studier uten definert og relevant kontroll- eller sammenligningsgruppe, pasientserier og studier som vurderer kliniske effekt uten sammenligning med annen behandling (deskriptive studier), kasusrapporter, retningslinjer, konsensusrapporter og ekspertkommentarer, inkluderes ikke.</i> - Behandlingsmetode 1 og behandlingsmetode 4: - Kontrollerte studier - Behandlingsmetode 2 og behandlingsmetode 3: - Kontrollerte studier samt ikke-kontrollerte studier (med element av sammenlikning tilstede) <i>Ikke-kontrollerte studier er studiedesign av best mulig kvalitet.</i> <u>Studier som omhandler organisatoriske aspekter</u> - Tilsvarende effektstudier <u>Økonomiske analyser³</u> - Kostnad-effekt analyser - Kostnad-nytte analyser Øvrige inklusjonskriterier - Språk: engelske artikler, artikler med abstrakt på engelsk, tysk eller fransk abstrakt, samt norsk litteratur som for øvrig faller inn under inklusjonskriteriene - Effektstudier: tidsperiode: fra og med 1970, helseøkonomiske studier: tidsperiode fra og med 1990 <i>Moderne kjemoterapi ble introdusert rundt 1970, moderne økonomiske analyser rundt 1990</i>

¹Inklusjonskriterier for identifisering og innhenting av litteratur. Eksklusjonskriterier og kommentarer i kursiv.

²Se Vedlegg 3

³Se Vedlegg 4.

Vedlegg 3: Kostnadseffektivitet

Beskrivelse av økonomiske analysemodeller inkludert i metodevurderingen:

Kostnad-effekt analyse

Kostnad-effekt analyse (cost-effectiveness analysis) benyttes dersom et mål for effektivitet uttrykker det relevante utfall av behandling, og dersom rivaliserende behandlingsmetoder medfører ulik sannsynlighet for at utfallet nås. De marginale medisinske forbedringer ved en ny medisinsk teknologi relateres til de økte kostnader den genererer i forhold til en annen aktuell terapi.

Dette behandlingsalternativet brukes som referansealternativ, dvs. som utgangspunkt for å måle økningen i medisinsk effektivitet ved det eller de andre behandlingsalternativer som undersøkes. Dette kan være standard behandling, rimeligste behandling eller «å ikke gjøre noe». Samme prinsipp gjelder for måling av kostnader.

Kostnad-nytte analyse

QALY-analysen anses gjerne som en spesialvariant av kostnads-effekt analysen, men blir i engelskspråklig helseøkonomisk litteratur kalt kostnad-nytte analyse (cost-utility analysis). QALY metoden anses ofte for å være den bredeste og mest omfattende metoden for økonomisk evaluering av helsetiltak, men også andre mål på nytte eksisterer. Forskjellen mellom kostnads-effekt analysen og QALY-analysen ligger i måten en måler de medisinske resultatene eller nytten av behandling. I en kostnads-effekt analyse fokuseres det på ett bestemt mål på effektivitet, f.eks. kostnader per vunne leveår. Ved bruk av QALY-metoden måler man nyttegevinsten i form av økt livskvalitet og/eller overlevelse gjennom en indeks som er konstruert for formålet, dvs. en bruker et flerdimensjonalt mål for nytten av behandling. Det mest kjente resultatmålet i forbindelse med måling av livskvalitet er kvalitetsjusterte leveår vunnet, eller QALYs - quality adjusted life years. Resultatene av en QALY-analyse uttrykkes derfor gjerne ved kostnader per kvalitetsjusterte leveår vunnet.

Grunnen til at en ønsker å bruke livskvalitet som resultatmål, er at et behandlingstiltak ofte har flere formål og gir flere forskjellige former for medisinsk gevinst. Ved bruk av QALY-metoden tar man utgangspunkt i at ett år som helt frisk, teller som ett kvalitetsjustert leveår. Et leveår som syk med nedsatt livskvalitet teller som en brøkdel av et helt år. Med andre ord, jo lavere livskvalitet, jo lavere blir brøken. Dersom pasienten synes det er like godt å leve i 9 måneder uten alvorlige bivirkninger, som å leve i 12 måneder med moderate til alvorlige bivirkninger, vil ett år vunnet med behandling med bivirkninger telle som 0,75 av et helt kvalitetsjustert leveår. Dersom perioden uten bivirkninger kan forlenges fra 9 til 12 måneder gjennom en behandling som koster 50 000 kroner, innebærer dette en kostnad per kvalitetsjusterte leveår vunnet på 200 000 kroner.

QALY-metoden er fremdeles under utvikling. Mange anser den som lovende på grunn av at den gjør det mulig å vurdere hvilken samlet nyttevirkning helsetiltak har på livskvaliteten. På den annen side er livskvalitet et svært vanskelig fenomen å måle, og som alle andre helseøkonomiske analyser kan heller ikke QALY-analyser være eneste kriterium når en skal vurdere ønskeligheten av et helsetiltak.

Vedlegg 4: Studiehierarki

Inndeling av forskjellige studietyper i et hierarki som gjenspeiler grad av beskyttelse mot feilkilder:

EVIDENSHIERARKI MHT. STUDIEDESIGN					
Studiekarakteristika			Studiedesign ¹	Studietype ²	
Sekundærstudier			Systematiske oversikter	M	
			Metaanalyser	M	
Primærstudier	Eksperimentell design		Randomiserte kontrollerte studier (RCT)	K	
			Kontrollerte studier med pseudorandomisering	K	
			Kontrollerte studier uten randomisering	P	
	Observasjonell design	Kontrollerte studier	Prospektiv kohortstudie med samtidig kontroll	P	
			Prospektiv kohortstudie med historisk kontroll	P	
			Historisk prospektiv kohort	P	
			Kasus-kontrollstudie	R	
			Ikke-kontrollerte studier	Pasientserier	R
				Tverrsnittstudier	R

¹Jo lavere ned i hierarkiet desto større sannsynlighet for at studiene er påvirket av feilkilder. Plassering av sekundærstudier øverst i hierarkiet gjelder bare der slike er fremkommet ved syntese av flere randomiserte kontrollerte studier. En studie plassert høyt oppe i hierarkiet har imidlertid ikke nødvendigvis høy beviskraft. Studiens beviskraft er en syntese av studietype, studie kvalitet og -validitet, se Vedlegg 5

²Det er en betydelig forskjell i studie kvalitet mellom kontrollerte og ikke-kontrollerte studier samt mellom prospektive og retrospektive studier. Denne kvalitetsforskjellen synliggjøres ved å klassifisere studienes relative studie kvalitet i forhold til studietypene M (systematiske oversikter og metaanalyser), K (prospektive, randomiserte studier), P (prospektive, ikke-randomiserte studier) eller R (retrospektive studier).

Vedlegg 5: Sjekklistene for vurdering av kvalitet og validitet*

Del A: Intern validitet (er resultatet troverdig/gyldig?)

Studier av klinisk nytte

Systematiske oversikter: metaanalyser, Cochrane-oversikter, metodevurdering/HTA-rapporter	
1	Er målsetningen med oversikten nøye beskrevet (pasientgruppe, intervensjon, utkomme)?
2	Er et så heldekkende litteratursøk som mulig lagt til grunn for analysen?
3	Er søkestrategi angitt, herunder eksklusjonskriterier og beskrivelse av hvilke studier som ekskluderes?
4	Er det sannsynlig at relevante artikler mangler?
5	Er validiteten av de enkelte studiene vurdert?
6	Er vurderingen av enkeltstudiene reproducerbare?
7	Er resultatene konsistente fra studie til studie?

Eksperimentelle studier: randomiserte og pseudorandomiserte kontrollerte studier	
1	Er pasientene fordelt tilfeldig (randomisert) til intervensjon og kontroll?
2	Er randomiseringen skjult (consealed random allocation)?
3	Er pasienter og behandlere uvitende (blindet) med hensyn til hvem som fikk behandling?
4	Er den som vurderte resultatet og evt. analyserte dataene uvitende (blindet) om hvilken behandling pasientene fikk?
5	Er gruppene like ved starten av forsøket?
6	Er gruppene behandlet likt utenom intervensjonen?
7	Er det gjort rede for alle pasientene som inngikk i forsøket og er de analysert ut fra sin opprinnelige gruppe (intention-to-treat)?

Kohortstudier	
1	Er gruppene som sammenlignes klart definert og sammenlignbare i forhold til viktige bakgrunnsfaktorer?
2	Er utfall og intervensjon/eksponisjon målt likt og på en pålitelig måte i de to gruppene?
3	Er oppfølgingen ("follow-up") tilstrekkelig (type/omfang/tid) for å synliggjøre endepunktet?
4	Er de som falt fra ("losses-to-follow-up" og "withdrawals") lik i gruppene som ble sammenlignet?
5	Er endepunktet som måles relevant for den aktuelle problemstillingen?
6	Hvilke faktorer andre enn eksponering kan påvirke endepunktet (jfr. konfunderende faktorer)?
7	Er det påvist en dose-respons sammenheng mellom intervensjon/eksponering og endepunkt?
8	Kjente den som vurderte resultatet (endepunktet) til intervensjonen/eksponeringen?
9	Er det justert tilstrekkelig for effekten av disse konfunderende variablene?
10	Er de som gjennomgår behandling/intervensjon (eksponerte individer) representative for sin pasientgruppe?
11	Er den ikke eksponerte kohorten valgt fra den samme populasjon som de eksponerte?

* Sjekklistene for alle studiedesign er basert på kjente grunnprinsipper innen evidensbasert medisin og medisinsk metodevurdering.

Kasus-kontroll studier	
1	Er kasusgruppens sykdomstilstand tilstrekkelig sjekket og validert?
2	Utgjør kasusgruppen en representativ sykdomsserie, eller er det muligheter for at utvalget er selektert?
3	Er kontrollgruppen selektert fra samme populasjon som kasusgruppen?
4	Er det bevis for at kontrollgruppen er fri for sykdom?
5	Er gruppene sammenlignbare med hensyn til mulige konfunderende faktorer?
6	Er eksponering for fare/skade/intervensjon sjekket og gradert på samme måte i kasus- og kontrollgruppe?
7	Er foregående gjort blindet i forhold til pasientenes utkomme?
8	Er responsraten tilstrekkelig?
9	Er ikke-responsraten den samme i begge grupper?
10	Er det muligheter for at kasus- og kontrollgruppe er overmatched? (dvs. at gruppene ble matched på faktorer som hadde med den aktuelle fare/skade/intervensjon)?
11	Er det benyttet relevant statistisk metode (matched eller unmatched)?

Pasientserier	
1	Er studien basert på tilfeldig utvalg fra egnet pasientgruppe?
2	Utgjør utvalget en representativ pasientgruppe?
3	Er det muligheter for at utvalget er selektert?
4	Er inklusjonskriteriene for utvalget klart definert?
5	Er alle pasientene i utvalget i samme stadium av sykdom?
6	Er oppfølgingen ("follow-up") tilstrekkelig (type/omfang/tid) for å synliggjøre endepunktet?
7	Er objektive kriterier benyttet for vurdering av utkomme?
8	Ved sammenligninger av pasientserier, er det tilstrekkelig beskrivelse av seriene og fordeling av prognostiske faktorer?

Helseøkonomiske analyser

Kostnad-effekt analyse, kostnad-nytte analyse	
1	Gir analysen en fullstendig økonomisk sammenlikning av aktuelle behandlingsalternativ?
2	Ble kostnader og effekter målt og verdsatt på adekvat måte?
3	Ble usikkerhet analysert på adekvat måte (dvs. ble det utført en adekvat sensitivitetsanalyse)?
4	Er estimater av kostnader og effekt relatert til utgangsrisiko i den definerte pasientpopulasjon?

Del B: Hva er resultatet?***Studier av klinisk nytte***

1	Hva er effektstørrelsen av intervensjonen/eksposisjonen?
2	Hvor presist er effektestimatet?

Helseøkonomiske analyser

1	Hva var de inkrementelle (relative) kostnader og effekter av hvert behandlingsalternativ?
2	Er de inkrementelle (relative) kostnader og effekter av hvert behandlingsalternativ forskjellige for undergrupper?
3	Hvor mye endrer sensitivitetsanalysene resultatet? Viser sensitivitetsanalysene at resultatene er robuste?

Del C: Ekstern validitet (har resultatet overføringsverdi til den praktiske hverdag?)***Studier av klinisk nytte***

1	Har resultatet relevans for den gruppe pasienter som vi møter i praksis? - Er vår(e) pasient(er) forskjellig fra dem som er studert? - Representerer pasientene i studien en mer selektert gruppe enn dem vi møter i praksis?
2	Er alle klinisk relevante utfall analysert?
3	Er mulig behandlingseffekt verdt potensielle bivirkninger/skader og kostnader?

Helseøkonomiske analyser

1	Står behandlingsgevinstene i et rimelig forhold til risiko, bivirkninger og kostnader?
2	Kan mine pasienter forvente tilsvarende behandlingsgevinster?
3	Kan jeg forvente tilsvarende kostnader?

Vedlegg 6: Gradering av evidens¹

Trinn 1: Fastsettelse av studietype	
Design²	Systematiske oversikter, randomiserte studier, kohortstudier, kasus-kontroll studier, pasientserier
Trinn 2: Rangering av studiens kvalitet og validitet – basert på total vurdering etter sjekkliste ³ og statistisk vurdering ⁴	
Rang	Kriterier
++	Høy kvalitet/validitet. Brukes hvis alle eller de fleste kriteriene fra sjekklisten er oppfylt; der kriteriene ikke er oppfylt hvis studien eller oversikt høyst sannsynlig ikke vil endre seg
+	Middels kvalitet/validitet. Brukes hvis noen av kriteriene fra sjekklisten er oppfylt; der kriteriene ikke er oppfylt eller ikke er adekvat beskrevet hvis konklusjonene av studien eller oversikt sannsynligvis ikke vil endre seg
-	Lav kvalitet/validitet. Brukes hvis få eller ingen av kriteriene fra sjekklisten er oppfylt; hvor kriteriene ikke er oppfylt eller ikke er adekvat beskrevet hvis konklusjonene av studien eller oversikt antas å ville endre seg
Trinn 3: Gradering i evidensnivå (level of evidence)	
Nivå	Studietyper og studieekvalitet
1++	Meget god metaanalyse, systematisk oversikt av randomiserte kontrollerte kliniske studier (RCTs) eller RCTs som har meget liten risiko for bias
1+	Vel gjennomført metaanalyse, systematisk oversikt av RCTs eller RCTs med liten risiko for bias
1-	Metaanalyse, systematisk oversikt av RCT eller RCT med stor risiko for bias
2++	Meget god systematisk oversikt av kasus-kontroll- eller kohortstudier med meget liten risiko for konfundering, bias, eller tilfeldighet og en høy sannsynlighet for at sammenhengen er kausal
2+	Vel gjennomført kasus-kontroll- eller kohortstudier med liten risiko for konfundering, bias, eller tilfeldighet og en moderat sannsynlighet for at sammenhengen er kausal
2-	Kasus-kontroll- eller kohortstudier med høy risiko for konfundering, bias, eller tilfeldighet og en signifikant risiko for at sammenhengen ikke er kausal
3	Ikke-kontrollerte studier (med et element av sammenligning til stede); registerstudier, pasientserier
4	Ekspertuttalelser, deskriptive studier, kasuistikker
Trinn 4: Gradering av evidensstyrke (strength of evidence) ⁵	
Styrke	Studietype og evidensnivå
A	Måst en meta-analyse, systematisk oversikt eller RCT på nivå 1++ og med høy ekstern validitet, eller En systematisk oversikt av RCT eller studier som i hovedsak er på nivå 1+ der resultatene er direkte overførbare og viser konsistente resultater
B	Studier på nivå 2++ og som er direkte overførbare og viser konsistente resultater, eller Ekstrapolerte resultater fra studier på nivå 1++ eller 1+
C	Studier på nivå 2+ og som er direkte overførbare og viser konsistente resultater, eller Ekstrapolerte resultater fra studier på nivå 2++
D	Studier på nivå 3 eller 4, eller Ekstrapolerte resultatert fra studier på nivå 2+

¹Klassifiseringssystemet er modifisert etter mal fra Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) 2001 (280).

²Rekkefølge etter studiehierarki (Vedlegg 4)

³Spesifikk sjekkliste for den enkelte studietype, se Fakta- og evalueringsskjema (Vedlegg 5)

⁴Statistisk styrke (power) er beregnet for randomiserte kontrollerte studier

⁵Det tas hensyn til om studiene har konsistente resultater

Vedlegg 7: Inkluderte studier rangert til høy kvalitet (++) og middels (+) kvalitet

Del A: Evidenstabeller – studier av klinisk nytte

Behandlingsmetode 1: Adjuvant kjemoterapi og/eller adjuvant radioterapi

Studie (ref 179): Bolis G, Colombo N, Pecorelli S, Torri V, Marsoni S, Bonazzi C et al. Adjuvant treatment for early epithelial ovarian cancer: results of two randomised clinical trials comparing cisplatin to no further treatment or chronic phosphate (32P). G.I.C.O.G.: Gruppo Interregionale Collaborativo in Ginecologia Oncologica. Ann Oncol 1995; 6(9):887-893. Hensikt: Studie 1. Sammenligning av cisplatin med ingen behandling hos pasienter operert uten resttumor i stadium Ia eller Ib grad 2 til 3. Studiedesign: To multienter prospektive randomiserte studier		
Studiekarakteristika Materiale Studie 1 85 pasienter ble randomisert i perioden august 1983 til oktober 1990. 41 av pasientene var i cisplatin gruppen og 44 i kontrollgruppen hvorav to pasienter ikke kunne evalueres. Studie 2 161 pasienter ble randomisert. 79 fikk ³²P og 82 cisplatin. Inklusionsperiode ikke angitt. 9 pasienter kunne ikke evalueres og 15 andre fikk ikke ³²P pga. adherens. Intervensjon Studie 1 Cisplatin 50mg/m² hver 28. dag 6 ganger. Studie 2 Cisplatin som under studie 1. ³²P 260-370 MBq intraperitonealt Kontroll Ubehandlet gruppe i studie 1. Endepunkt Observert overlevelse Sykdoms fri overlevelse Toksitet Oppfølging Studie 1 Kontrollgruppen: median 68 mnd. (53-88) Cisplatin: median 70 mnd. (54-83) Studie 2 ³²P: median 80 mnd. (46-97) Cisplatin: Median 75 mnd. (54-99) Statistisk analyse Kaplan-Meier, Logrank test og "Cox proportional hazard regression model" ble benyttet i analysen av overlevelse.	Artikkelens resultat og konklusjon 5-års observert overlevelse Studie 1 Cisplatin 88%, Kontroll 82%, p=0.773 Studie 2 ³²P 79%, Cisplatin 81%, p=0.354 5-års sykdomsfri overlevelse Studie 1 Cisplatin 83%, Kontroll 65%, p=0.095 Studie 2 ³²P 65%, Cisplatin 85%, p=0.008 Toksitet / bivirkninger Cisplatin: 10% hadde betydelig kvalme og brekninger. 1% hadde alvorlig beinmargshemming (grad 3 eller mer). Ingen infeksjon. 1% hadde nevrologisk tox. mer enn grad 2. 1% med nyreskade over grad 2. Til sammen gjennomførte 92% av pasientene behandlingen med Cisplatin. ³²P: 1 pasient med ³²P fikk tarmokklusjon. 15 andre fikk ikke ³²P pga. adherens Forfatterens konklusjon Cisplatin gir forlenget sykdomsfri overlevelse sammenlignet med kontrollgruppen, men ingen forskjell når det gjelder observert overlevelse. Det samme gjør seg gjeldende for cisplatin sammenlignet med ³²P. Behandling av lavrisiko pasienter bør først skje ved residiv og ikke adjuvant.	Kvalitetsvurdering og kommentarer Vurdering av kvalitet og validitet* Studie 1 1. Pasientene ble tilfeldig fordelt (randomisert). 2. Randomiseringen var skjult 3. Pasienter og behandlere var ikke vitende (blindet) med hensyn til hvem som fikk hvilken behandling 4. Vet ikke om den som vurderte resultatet og analyserte data var vitende (blindet) om hvilken behandling pasientene fikk. 5. Gruppene var bare delvis like ved starten av forsøket da det var ubalanse mellom armene m.h.t. prognostiske faktorer. Bl.a. er det flere med klarellerte svulster i kontrollarmen, mens det er færre med grad 3 tumores her. 6. Gruppene er ikke likt behandlet utenom intervensjonen 7. Det er redegjort for alle pasientene som inngikk i studien, og pasientene er delvis analysert ut fra sin opprinnelige gruppe "intention to treat". 8. Resultatet har relevans for den gruppe pasienter vi møter i praksis. 9. Pasientene er ikke mer selektert enn dem vi møter i praksis. Studie 2 1. Pasientene er adekvat fordelt (randomisert) mellom de to gruppene. I ett år kunne ikke ³²P skaffes, men studien fortsatte etter at ³²P igjen ble tilgjengelig 2. Randomiseringen var skjult 3. Pasienter og behandlere var ikke vitende med hensyn til hvem som fikk hvilken behandling 4. Vet ikke om den som vurderte resultatet og analyserte data var vitende om hvilken behandling pasientene fikk. 5. Gruppene var like ved starten av forsøket 6. Gruppene er ikke likt behandlet utenom intervensjonen 7. Det er redegjort for alle pasientene som inngikk i studien, og pasientene er delvis analysert ut fra sin opprinnelige gruppe "intention to treat". 8. Resultatet har relevans for den gruppe pasienter vi møter i praksis. 9. Pasientene er ikke mer selektert enn dem vi møter i praksis. Statistisk vurdering Studien er relevant analysert. Studie 1 spesielt, men også studie 2 hadde noe lav statistisk styrke. Forfatterne trekker for klar konklusjon om forskjellen i sykdomsfri overlevelse mellom cisplatin-gruppen og den ubehandlede gruppen. Studie 1 har ca. 40% styrke for å avdekke 15% endring av overlevelse. Studie 2 har ca. 70% styrke for å avdekke forskjell på 15%. Andre kommentarer Fra februar 1988 til januar neste år hadde forfatterne ikke tilgang på ³²P. Dette førte til at 25 pasienter som skulle randomiseres ikke ble det. Få pasienter inngikk i de to studiene slik at styrke blir lav med påfølgende svak utsgnskraft. * Se sjekkliste for eksperimentelle studier, Vedlegg 5
Gradering av evidens Kvalitetsklasse: K+ Evidensnivå: 1+		

Behandlingsmetode 1: Adjuvant kjemoterapi og/eller adjuvant radioterapi

Studie (ref 180): Klaassen D, Shelley W, Starreveld A, Kirk M, Boyes D, Gerulath A et al. Early stage ovarian cancer: a randomized clinical trial comparing whole abdominal radiotherapy, melphalan, and intraperitoneal chronic phosphate: a National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group report. J Clin Oncol 1988; 6(8):1254-1263. Hensikt: Vurdere effekten av adjuvant behandling hos pasienter med "tidlig" ovarialcancer og samtidig dårlig prognose. Studiedesign: Prospektiv randomisert multisentert (12 sykehus deltok) studie		
Studiekarakteristika Materiale 257 pasienter fra mai 1975 til mars 1984 fra 12 sykehus ble randomisert til 3 grupper (27 kunne ikke evalueres). 23 pasienter med borderline svulster er tatt med og er jevnt fordelt mellom de tre gruppene: Gruppe A. 107 pasienter fikk strålebehandling mot abdomen og bekken. Gruppe B. 106 pasienter fikk strålebehandling mot bekkenet og melfalan Gruppe C. 44 pasienter fikk strålebehandling mot bekkenet samt instillasjon av ³²P, men bare 29 pasienter fikk i virkeligheten denne behandlingen. Pasientene var i FIGO stadium I eller IIA med enten kapselruptur, tumor på utsiden av kapselen, maligne celler i peritonealvæsken eller grad 3. Dessuten ble inkludert FIGO stadium IIB eller IIB med sykdom bare i bekkenhulen. Alle histologiske preparater ble revidert av den samme patologen. Gruppe C ble stoppet i 1980 p.g.a. toksisitet. Intervensjon Gruppe A. 22,5 Gy i 10 fraksjoner mot abdomen og bekken. (På forhånd hadde pasientene fått 22,5 Gy mot bekkenet.) Gruppe B og C. 45 Gy i 20 fraksjoner mot bekken Gruppe B fikk i tillegg melfalan p.o. 8mg/m2/dag i fire dager hver 4. uke fire uker etter avsluttet strålebehandling og vedvarte i 18 måneder. Gruppe C fikk i tillegg ³²P intraperitonealt, men dose er ikke angitt. Kontroll Ingen ubehandlet gruppe Endepunkt Observert overlevelse Sykdomsfri overlevelse Oppfølging Median 8 år, men range ikke angitt. Statistisk analyse Proportional hazards models.	Artikkelens resultat og konklusjon 5-års observert overlevelse Gruppe A: 62% Gruppe B: 61% Gruppe C: 66% (Arm A mot arm B: p=0.34, Arm B mot arm C: p=0.85, Arm A mot arm C: p=0.23.) Sykdomsfri overlevelse Eksakte tall ikke angitt, men henviser til figur. Gruppe B (melfalan) har en statistisk marginell bedre overlevelse sammenlignet med de to andre gruppene. (p=0.015) Toksitet / bivirkninger Mangelfulle opplysninger om toksisitet. Gastrointestinale komplikasjoner, spesielt blant ³²P-pasienter, med avbrutt behandling hos 30 pasienter, og 6 hadde beinmargskomplikasjoner. Fire pasienter i gruppe B fikk senere leukemi. Forfatterens konklusjon Alle tre metoder kan redusere forekomst av residiv.	Kvalitetsvurdering og kommentarer Vurdering av kvalitet og validitet 1. Pasientene ble i utgangspunktet tilfeldig fordelt (randomisert). 2. Randomiseringen er skjult. 3. Pasienter og behandlere var ikke uvitende med hensyn til hvem som fikk hvilken behandling. 4. Vet ikke om den som vurderte resultatet og analyserte dataene var uvitende om hvilken behandling pasientene fikk. 5. Gruppene var like ved starten av forsøket, men gruppe C ble stoppet allerede i 1980 slik at den bare inkluderer 44 pasienter. 6. Vet ikke om gruppene er behandlet likt utenom intervensjonen. 7. Det er redegjort for alle pasientene som inngikk i studien, og pasientene er også analysert ut fra sin opprinnelige gruppe, "intention to treat." 8. Resultatet har relevans for den gruppe pasienter vi møter i praksis. 9. Pasientene er ikke mer selektert enn dem vi møter i praksis. Statistisk vurdering Studien er relevant analysert. Det er tatt hensyn til signifikansnivå ved multiple tester. Studien har 80% styrke til å avdekke 15% forskjell i overlevelse mellom gruppe A og B Den har ca. 65% styrke til å avdekke 15% forskjell i overlevelse mellom gruppene A og C eller mellom B og C. Andre kommentarer Gruppene ble skjevfordelt da gruppe C ikke inkluderte pasienter etter 1980 til tross for at studien fortsatte i ytterligere 4 år. Ikke dokumentert at "alle tre metoder kan redusere forekomst av residiv" da studien mangler en ubehandlet gruppe. Studien dokumenterer imidlertid at melfalan i tillegg til ekstern strålebehandling ikke gir økt overlevelse. * Se sjekklister for eksperimentelle studier, Vedlegg 5
Gradering av evidens Kvalitetsklasse: K+ Evidensnivå: 1+		

Behandlingsmetode 1: Adjuvant kjemoterapi og/eller adjuvant radioterapi

Studie (ref 18): Vergote JB, Vergote-De Vos LN, Abeler VM, Aas M, Lindegaard MW, Kjørstad KE et al. Randomized trial comparing cisplatin with radioactive phosphorus or whole-abdomen irradiation as adjuvant treatment of ovarian cancer. Cancer 1992; 69(3):741-749 Hensikt: Sammenligne effekten av cisplatin med strålebehandling (^{32}P eller ekstern strålebehandling) hos pasienter operert uten resttumor (adjuvant behandling). Studiedesign: Prospektiv randomisert studie		
Studiekarakteristika Materiale 347 pasienter fra 1. oktober 1982 til 31. Juli 1988 henvist til Det Norske Radiumhospitalet ble randomisert. 7 kunne ikke evalueres. Alle hadde invasiv epitelial cancer (273) eller mucinøs borderline svulst (67 pasienter). 171 ble randomisert til cisplatin (gruppe 1), 141 fikk ^{32}P (gruppe 2) og 28 ekstern bestråling mot hele abdomen p.g.a. påviste adherens (gruppe 3) (5 pasienter randomisert til ^{32}P fikk i stedet cisplatin) Intervensjon <i>Gruppe 1 – cisplatin</i> 50 mg/m² i.v. hver 3. uke 6 ganger. <i>Gruppe 2 – ^{32}P:</i> ^{32}P dosert etter vekt og instillert intraperitonealt: under 50 kg: 260 MBq; 50-59 kg: 300 MBq; 60-69 kg: 330 MBq; over 70 kg: 370 MBq <i>Gruppe 3 – ekstern bestråling:</i> Gjennombestråling med to motgående felt i dose 22 Gy til hele abdomen i 20 fraksjoner og 22 Gy i 11 fraksjoner i tillegg mot bekkenet. Ingen skjerming av lever, men nyrene ble skjermet ved bakfeltet Kontroll Ingen ubehandlet gruppe Endepunkt Aktuelt observert overlevelse Sykdomsfri overlevelse Toksitet Oppløsing Median 62 måneder, range 24-90 måneder Statistisk analyse Kaplan-Meier og log-rank test ble benyttet. "Cox proportional hazard regression model" Bortsett fra 7 pasienter som ikke kunne evalueres, ble prinsippet "intention to treat" benyttet i analysen.	Artikkelens resultat og konklusjon 5-års observert overlevelse 81% hos de randomisert til cisplatin (p=0.60) 83% hos de randomisert til ^{32}P Hos de som virkelig fikk ^{32}P eller ekstern bestråling var resultatet 80% sammenlignet med 86% hos de som fikk cisplatin. Ingen statistiske forskjeller; heller ikke hvis man behandlet bare stadium I eller fjernet pasienter med borderline svulster. Sykdomsfri overlevelse Ingen statistisk forskjell Toksitet / bivirkninger Ingen behandlingsrelaterte dødsfall Hos 12 pasienter ble cisplatin seponert p.g.a. bivirkninger. Tarmobstruksjon opptrådte hyppigere hos ^{32}P gruppen enn hos de som fikk cisplatin. Forfatterens konklusjon Effekten av adjuvant behandling kan bare fastslås i prospektiv studie hvor det også randomiseres til "ingen behandling." Advarer mot bruk av ^{32}P p.g.a. tarmkomplikasjonene. Fremtidige studier må utelukke stadium I med høyt differensierte svulster og bare omfatte høyrisiko pasienter, men da i prospektiv randomisert studie med "ingen-behandlings arm".	Kvalitetsvurdering og kommentarer Vurdering av kvalitet og validitet 1. Pasientene ble tilfeldig fordelt (randomisert) mellom de to gruppene. 2. Randomiseringen er skjult, men det var behandlerne selv som randomiserte. 3. Pasienter og behandlere var ikke uvitende med hensyn til hvem som fikk hvilken behandling. 4. Vet ikke om den som vurderte resultatet og analyserte dataene var uvitende om hvilken behandling pasientene fikk. 5. Gruppene var like ved starten av forsøket. 6. Gruppene er behandlet likt utenom intervensjonen. 7. Det er redegjort for alle pasientene som inngikk i studien, og pasientene er analysert ut fra sin opprinnelige gruppe; "intention to treat." 8. Resultatet har relevans for den gruppe pasienter vi møter i praksis. 9. Pasientene er en mer selektert gruppe enn dem vi møter i praksis. Statistisk vurdering Studien er adekvat analysert. Studien har 90% styrke til å avdekke endring av overlevelse på 15% eller mer. Andre kommentarer Studie med høy statistisk styrke, men ingen ubehandlet gruppe (kontrollgruppe). Usikre forhold vedrørende randomiseringsprosedyren. Det er ingen forskjell hva angår overlevelse om pasientene får cisplatin eller strålebehandling, og vi er enig med forfatterne at man i fremtiden i adjuvante studier også må inkludere en ubehandlet arm. * Se sjekkliste for eksperimentelle studier, Vedlegg 5
Gradering av evidens Kvalitetsklasse: K+ Evidensnivå: 1+		

Behandlingsmetode 1: Adjuvant kjemoterapi og/eller adjuvant radioterapi

Studie (ref 182): Walton LA, Yadusky A, Rubinstein L, Roth LM, Young RC. Stage II carcinoma of the ovary: an analysis of survival after comprehensive surgical staging and adjuvant therapy. Gynecol Oncol 1992; 44(1):55-60 Hensikt: Vurdere effekten av adjuvant behandling og toksisitet hos pasienter i FIGO stadium II som er nøyaktig stadiumdelte. Studiedesign: Prospektiv randomisert multisenert studie		
Studiekarakteristika Materiale 93 pasienter i FIGO stadium II fra 1976 til september 1986 ble randomisert til to grupper: Aldersspredning 11 til 80 år (median alder ikke angitt). <i>Gruppe A:</i> 48 pasienter fikk ³²P <i>Gruppe B:</i> 45 fikk melfalan "Borderline tumores" ble inkludert i begynnelsen av studien, men ble i 1983 tatt ut. Imidlertid utgjør 17 av de 93 pasientene borderline tumores ("low malignant potential") og disse inngår i randomiseringen, men fordelingen til de to gruppene av disse pasientene er ikke opplyst. Intervensjon ³²P ble instillert intraperitonealt i dose 15 mCi. Melfalan ble gitt p.o. i dose 0,2 mg/kg/dag i 5 dager hver 4. uke i til sammen 12 cykler eller 18 måneder. Kontroll Ingen ubehandlet gruppe Endepunkt Observert overlevelse Toksisitet Oppløsing 4 pasienter "lost to follow-up." Median follow-up tid eller range ikke angitt Statistisk analyse Ikke ontalt, men ut fra kurvene får vi inntrykk av Kaplan-Meier er benyttet til beregning av overlevelse	Artikkelens resultat og konklusjon 5-års observert overlevelse Hos de 76 pasientene med invasiv cancer var overlevelsen 74% (ikke opplyst hva den var i de to randomiserte gruppene). Imidlertid er det opplyst at overlevelsen var den samme i de to randomiserte gruppene hos hele materialet på 93 pasienter, dvs. også tatt med de 17 med borderline svulster. Toksisitet / bivirkninger I <i>gruppe A</i> (³²P) måtte 4 pasienter opereres p.g.a. tarmproblem, og en annen fikk peritonit. I <i>gruppe B</i> fikk 10 pasienter alvorlig benmargdepresjon, 1 pasient "proleukemi" og 1 myelogen leukemi. Forfatterens konklusjon Anbefaler ³²P som adjuvant behandling da dette ansees enklere og forårsaker ikke leukemi sammenlignet med alkylende stoff.	Kvalitetsvurdering og kommentarer Vurdering av kvalitet og validitet* 1..Pasientene ble tilfeldig fordelt (randomisert) mellom de to gruppene 2. Randomiseringen er skjult 3. Pasienter og behandlere var ikke uvitende med hensyn til hvem som fikk hvilken behandling. 4. Vet ikke om den som vurderte resultatet og analyserte dataene var uvitende om hvilken behandling pasientene fikk. 5. Gruppene var bare delvis like ved starten av forsøket da det ikke er opplyst om fordeling av borderline svulster eller andre prognostiske faktorer blant de to randomiserte gruppene. 6. Gruppene er behandlet likt utenom intervensjonen 7. Det er delvis redegjort for alle pasientene som inngikk i studien, og pasientene er analysert ut fra sin opprinnelige gruppe, "intention to treat." 8. Resultatet har relevans for den gruppe pasienter vi møter i praksis. 9. Pasientene er ikke mer selektert enn dem vi møter i praksis. Statistisk vurdering Studien er rotet presentert uten en klar målsetning. Studien har ca. 50% styrke for å avdekke 15% ending av overlevelse Andre kommentarer Materialets størrelse virker umiddelbart lite med bare 76 pasienter med invasiv cancer, men det er viktig å huske at forfatterne beskriver bare FIGO stadium II pasienter som i utgangspunktet ikke omfatter noen stor gruppe. Randomiseringen er ikke fullgod da det ikke er redegjort for fordeling av prognostiske faktorer i de to gruppene. Dessuten er det ingen gruppe som er ubehandlet. Artikkelen gir ikke grunnlag for å anbefale ³²P som adjuvant behandling. * Se sjekkliste for eksperimentelle studier, Vedlegg 5
Gradering av evidens Kvalitetsklasse: K+ Evidensnivå: I+		

Behandlingsmetode 2: Cyto reduktiv kirurgi

Studie (ref 188): Hunter RW, Alexander ND, Soutter WP. Meta-analysis of surgery in advanced ovarian carcinoma: is maximum cytoreductive surgery an independent determinant of prognosis. Am J Obstet Gynecol 1992; 166(2):504-511 Hensikt: Å undersøke effekten på median overlevelse i ulike studier, av angitt andel optimalt opererte pasienter. Studiedesign: Retrospektiv metaanalyse av 97 kohorter fra 54 studier publisert i tidsrommet 1967 – 1989.		
Studiekarakteristika Materiale 54 studier, 97 kohorter, 6962 pasienter. Studier ble inkludert hvis opplysninger om: hovedsakelig pasienter i stadium 3 og 4, median overlevelse, andel i kohorten med optimalt operasjonsresultat. (Optimalt operasjonsresultat ble definert som største resttumor: <2 cm i 78%, <3 cm i 5%, <1.5 cm i 4%, <1 cm i 2% og som "no palpable residual tumour" i 10% av studiene). Intervensjon Cyto reduktiv kirurgi etterfulgt av kjemoterapi. Kontroll Ingen kontrollgruppe Endepunkt Median overlevelse Oppfølging Gjennomsnittlig observasjonstid for kohortene er ikke angitt. Statistisk analyse Multiippel linear regresjonsanalyse av median overlevelse i kohortene relatert til: % i stad. 3, % i stad. 4, % optimalt operert, doseintensitet av kjemoterapi, bruk av cisplatin-holdig kjemoterapi, publikasjonsår.	Artikkelens resultat og konklusjon Effekt på median overlevelse Univariat analyse av hele materialet uten korreksjon for andre faktorer: 16% økt median overlevelse for hver 10% økning i andelen optimalt opererte pasienter ($p<0.001$). Multivariat analyse med korreksjon for andel i stadium 3 og 4, doseintensitet og bruk av cisplatin: 4.1% økt median overlevelse for hver 10% økning i andelen optimalt opererte pasienter ($p=0.089$). Ingen signifikant relasjon mellom graden av effekt av bruk av platinum og andelen optimalt opererte pasienter ($p=0.87$). Forfatterens konklusjon Cyto reduktiv kirurgi har sannsynligvis relativt liten effekt på median overlevelse, betydningen av hvilken type kjemoterapi som gis er større.	Kvalitetsvurdering og kommentarer Vurdering av kvalitet og validitet* Studiens retrospektive design øker risikoen for at seleksjons-bias har påvirket resultatet. Ulike sub-analyser for å teste effekter av mulig seleksjons-bias har imidlertid ikke endret funnet at effekten av andelen optimalt opererte pasienter er moderat. Dette gjelder også for analysene der man forsøkte å korrigere for ulik definisjon mellom studier av kriteriet for optimalt operert, dels ved å ekskludere kohorter med <3 cm som grense, dels ved å kun analysere kohorter med makroskopisk radikalitet som kriterium for optimalt operert. Statistisk vurdering Grov metode som inkluderer et stort antall pasienter. Andre kommentarer Majoriteten av datagrunnlaget kommer fra studier med fokus på kjemoterapi, dette kan ha påvirket i negativ retning presisjonen og kvaliteten på data vedr. kirurgien. *Se sjekkliste for metaanalyser, Vedlegg 5
Gradering av evidens Kvalitetsklasse: R+ Evidensnivå: 2+		

Behandlingsmetode 2: Cytoreduktiv kirurgi

Studie (ref 189): Junor EJ, Hole DJ, McNulty L, Manson M, Young J. Specialist gynaecologists and survival outcome in ovarian cancer: a Scottish national study of 1866 patients. <i>Brit J Obstet Gynaecol</i> 1999;106(1):1130-6 Hensikt: Å undersøke om primær operasjon ved gynekolog med spesiell kirurgisk kompetanse (gynekologisk onkolog) sammenlignet med generell kirurg bedret overlevelsen for kvinner med ovarialcancer. Studiedesign: Retrospektiv pasientserie (populasjonsbasert)		
Studiekarakteristika Materiale Alle kvinner med diagnosen primær ovarialcancer i Skottland årene 1987, 1992 – 1994 (Scottish National Cancer Registry). Av 2101 registrerte ble 116 (5.5%) ekskludert p.g.a. feil patologi eller feil diagnose-år. 119 (5.7%) ble ekskludert fordi journaler ikke kunne oppspores. Studiepopulasjonen var 1866 kvinner. Operatør ved primæroperasjonen ble kategorisert ut fra fastsatte kriterier til: gynekologisk onkolog, generell gynekolog, generell kirurg Intervensjon 1599 pasienter (86%) ble operert for stadiebestemmelse og tumorreduksjon Kontroll Ingen kontrollgruppe Endepunkt Total 3 års overlevelse Oppløsing minimum 2 år – maksimum 10 år Statistisk analyse Styrkeberegninger er foretatt Cox regresjonsanalyse med 5 primære korreksjonsfaktorer (diffrensieringsgrad, alder, ascites, histologisk type, sosioøkonomisk status) og 2 sekundære korreksjonsfaktorer (type kjemoterapi, volum av resttumor etter kirurgi).	Artikkelens resultat og konklusjon 3-års observert overlevelse Hazard ratio (95% KI) for 3 års overlevelse i stadium 3 (830 pasienter, 621 dødsfall) etter korrigering for 5 primære korreksjonsfaktorer: operert av gyn. onkolog=0.75 (0.62-0.92) p=0.004, operert av gen. gynekolog =1, operert av gen. kirurg=1.32 (1.07-1.63) p=0.007 Etter ytterligere korreksjon for type kjemoterapi: gyn. onkolog=0.77 (0.63 – 0.95) p=0.01, gen. gynekolog=1, gen. kirurg=1.25 (1.01 – 1.54) p=0.04 Etter ytterligere korreksjon for type kjemoterapi og resttumor etter kirurgi: gyn. Onkolog=0.78 (0.64 – 0.95) p=0.02, gen. gynekolog=1, gen. kirurg=1.07 (0.86 – 1.33) p=0.54 Forfatterens konklusjon Primær operasjon ved gynekologisk onkolog vs. generell gynekolog eller generell kirurg, bedrer overlevelsen for pasienter med sykdom i stadium 3. Effekten vs. generell gynekolog er tydeligst hos pasienter med > 2 cm resttumor	Kvalitetsvurdering og kommentarer Vurdering av kvalitet og validitet* Intern validitet: Studien er populasjonsbasert, likevel en viss mulighet for seleksjonsbias (5.7% lost to follow up, 14% ble ikke operert). Ikke alle pasienter i samme stadium, signifikant forskjell bare i stadium 3. Stadiumgrasjon kan tenkes som forklaring på denne forskjellen. Men mot stadiumgrasjon taler at den største forskjellen ble funnet blant pasientene med > 2 cm resttumor. Prognostiske og andre relevante "confounding" faktorer er redegjort og korrigert for. Ekstern validitet: Studien er populasjonsbasert og har adekvat styrke, må antas å være relevant for pasienter vi møter i praksis. Statistisk vurdering Studien er adekvat analysert. Andre kommentarer Kompetansen hos operatøren ved primæroperasjonen har selvstendig effekt på 3 års overlevelse samtidig som det ikke var noen forskjell mellom ulike kirurg-grupper med hensyn til å oppnå resttumor under 2 cm. Bare en prospektiv randomisert studie kan gi sikkert svar på om denne sammenhengen er reell. Det er imidlertid tvilsomt – av etiske og organisatoriske grunner – om en slik studie er gjennomførbar. * Se sjekklister for pasientserier, Vedlegg 5
Gradering av evidens Kvalitetsklasse: R++ Evidensnivå: 3		

Behandlingsmetode 2: Cytoireduktiv kirurgi

Studie (ref 190): Baker TR, Piver MS, Hempling RE. Long term survival by cytoireductive surgery to less than 1 cm, induction weekly cisplatin and monthly cisplatin and cyclophosphamide therapy in advanced ovarian adenocarcinoma. Cancer 1994;74(2):656-63 Hensikt: Analyse av overlevelse og identifisering av prognostiske faktorer etter maksimal cytoireduktiv primærkirurgi etterfulgt av platinumbasert kombinasjonskjemoterapi Studiedesign: Retrospektiv pasientserie		
Studiekaraktéristika Materiale 136 pasienter stadium 3 (77%) og stadium 4 (23%) Intervensjon Maksimal cytoireduktiv kirurgi etterfulgt av induksjonskjemoterapi med cisplatin ukentlig x 4 + cisplatin/doxorubicin/cyclofosfamid månedlig x 10. 2nd look operasjon hos pasienter med klinisk komplett respons. Kontroll Ingen kontrollgruppe Endepunkt Observert overlevelse, progresjonsfri overlevelse Oppfølging Median 4,7 år (33 – 121 mndr). Statistisk analyse Kaplan-Meier, log rank test, Cox regresjonsanalyse	Artikkelens resultat og konklusjon 5 og 8-års observert overlevelse Alle: hhv. 31% og 22% < 1 cm rest etter primærkirurgi: 50% og 42% 1-2 cm rest etter primærkirurgi: 19% og 11% (se: Andre kommentarer) 2 cm rest etter primærkirurgi: 13% og 9% Gruppe 1 vs. gruppe 2+3: p<0.001 5 og 8-års progresjonsfri overlevelse Alle: hhv. 24% og 21% < 1 cm rest etter primærkirurgi: 40% og 36% 1-2 cm rest etter primærkirurgi: 17% og 13% (se: Andre kommentarer) > 2 cm rest etter primærkirurgi: 4% og 4% Gruppe 1 vs. gruppe 2+3: p<0.001 Cox analyse: resttumor etter primærkirurgi og alder identifisert som uavhengige prognostiske faktorer for progresjonsfri og observert overlevelse når de andre progn. faktorene er justert for. Forfatterens konklusjon Signifikant forlenget overlevelse hos pasienter der man oppnår reduksjon til < 1 cm resttumor etter primæroperasjon.	Kvalitetsvurdering og kommentarer Vurdering av kvalitet og validitet* Pasienter behandlet ved én institusjon over 7 år, halvparten hadde blitt primæroperert ved annen institusjon. Av disse ble knapt halvparten reoperert grunnnet suboptimal første operasjon. Studien er ikke populasjonsbasert. I tillegg sannsynlig betydelig seleksjon fordi gamle/skrøpelige pasienter neppe ville ha tolerert den aggressive kjemoterapien som ble gitt. Gamle/skrøpelige pasienter er trolig ekskludert og dessuten i mindre grad henvist fra andre institusjoner. Ekstern validitet er svak grunnet stor risiko for selektert pasientmateriale som ikke er representativt for populasjonen med avansert ovarialcancer. Statistisk vurdering Studien er adekvat analysert. Andre kommentarer Ulogisk at 8 års observert overlevelse er angitt bedre enn 8 års progresjonsfri overlevelse (11 vs. 13%) i gruppen 1-2 cm resttumor etter primærkirurgi. *Se Sjekklister for pasientserier, Vedlegg 5
Gradering av evidens Kvalitetsklasse: R+ Evidensnivå: 3		

Behandlingsmetode 2: Cytoreduktiv kirurgi

Studie (ref 191): Bertelsen K. Tumor reduction surgery and long-term survival in advanced ovarian cancer: A DACOVA study. Gynecol Oncol 1990;38(2):203-9 Hensikt: Å analysere behandlingsrespons og overlevelse i relasjon til ulik kirurgisk tilnærming Studiedesign: Retrospektiv pasientserie		
Studiekarakteristika Materiale 361 pasienter i stadium 3 (80%) og 4 (20%) hvorav 266 hadde blitt inkludert i prospektiv kjemoterapi studie, der man ikke fant forskjell i de to armene (CP vs. CAP). Aldersgrense < 70 år. Intervensjon Resultat av primær kirurgi i 4 kategorier: Gruppe 1 Makroskopisk radikal Gruppe 2 Optimal, resttumor < 1 cm Gruppe 3 Suboptimal, resttumor > 1 cm Gruppe 4 Kun eksplorasjon/biopsi 3 typer opererende institusjon: Cancer senter Gynecologisk avdeling Kirurgisk avdeling Kontroll Ingen kontrollgruppe Endepunkt Observert overlevelse Oppfølging 28 – 79 mndr., median ikke angitt Statistisk analyse Kaplan-Meier, Kji-kvadrat test på forskjeller i overlevelse	Artikkelens resultat og konklusjon Estimert 5-års observert overlevelse Gruppe 1: 46 % Gruppe 2: 46% Gruppe 3: 15% Gruppe 4: 11% 1+2 vs. 3+4: p<0.001 Forfatterens konklusjon Type institusjon som foretok kirurgisk behandling hadde ikke signifikant effekt på overlevelse. Bedret overlevelse relatert til optimal primær kirurgisk tumorreduksjon (makroskopisk radikal eller < 1 cm resttumor)	Kvalitetsvurdering og kommentarer Vurdering av kvalitet og validitet* Registrering av kirurgi-data er gjort enhetlig i samsvar med protokollen til den prospektive studien pasientene inngikk i og indikerer god datakvalitet. Studien er populasjonsbasert, men har ekskludert gamle/skrøpelige ut fra aldersgrense og andre inklusjonskriterier for kjemoterapi studien. Det er ikke gjort forsøk på korrigering for prognostiske faktorer. Resultatet har bare delvis relevans for pasientene vi møter i praksis på grunn av disse seleksjonsmekanismene. Statistisk vurdering Studien er noe mangelfullt analysert, ikke full overensstemmelse mellom tekst og figurer. Andre kommentarer Behandlingen etter primærkirurgi var ulik, avhengig av klinisk respons på etterfølgende kjemoterapi. Det er ikke gjort forsøk på å korrigere effekten på overlevelsen av disse faktorene. Studien kan derfor ikke besvare om den observerte forskjellen i overlevelse mellom primærkirurgi kategoriene skyldes selve kirurgen eller andre deler av behandlingen eller tumorbiologiske forhold. *Se sjekklister for pasientserier, Vedlegg 5
Gradering av evidens Kvalitetsklasse: R+ Evidensnivå: 3		

Behandlingsmetode 2: Cytoreduktiv kirurgi

Studie (ref 192): Curtin JP, Malik R, Venkatramen ES, Barakat RR, Hoskin WJ. Stage IV ovarian cancer: impact of surgical debulking. Gynecol Oncol 1997;64(1):9-12 Hensikt: Å evaluere effekten av kirurgisk cytoreduksjon hos pasienter med sykdom i stadium IV Studiedesign: Retrospektiv pasientserie		
Studiekarakteristika Materiale Hospitalbasert 6 års materiale. N=97 (12.8% av alle pasientene med ca. ovarii i samme periode), 92 av disse gjennomgikk primær cytoreduktiv kirurgi (studiepopulasjonen). Lokalisasjon av metastaser som grunnlag for stadium IV: Pleuraavskje med pos. cytologi: 41 Levermetastaser: 20 Genitaltraktns ekstraperitonealt: 17 Buk- eller brystvegg: 6 Supraclav. Lymfkn.: 5 Andre lok.: 3 Resultat av cytoreduktiv kirurgi: 41(45%) resttumor < 2 cm 51(55%) resttumor > 2 cm Intervensjon Primær cytoreduktiv kirurgi Kontroll Ingen kontrollgruppe Endepunkt Observert overlevelse Oppfølging 0.6-78 mndr., median ikke angitt Statistisk analyse Kaplan-Meier/log rank test Cox regresjonsanalyse	Artikkelens resultat og konklusjon Observert overlevelse Median overlevelse: Resttumor < 2 cm: 40 mndr. Resttumor > 2 cm: 18 mndr. p=0.0136 Alder og resttumor identifisert som uavhengige prognostiske faktorer når det er justert for differensieringsgrad, doseintensitet av platinum-basert kjemoterapi og hvorvidt det er gjort tarmreseksjon eller ikke. Forfatterens konklusjon Kirurgisk svulstreduksjon synes å være en viktig prognostisk determinant også for pasienter med sykdom i stadium IV.	Kvalitetsvurdering og kommentarer Vurdering av kvalitet og validitet* Pasienter fra én institusjon. Stor sannsynlighet for seleksjon. 5 pasienter ekskludert fordi de var for syke til å tåle cytoreduktiv kirurgi. Lav median alder (57 år) avspeiler også seleksjon. Tvilssomt om pasientene er representative for populasjonen kvinner med stadium IV sykdom. Statistisk vurdering Studien er liten, men adekvat analysert ut fra formålet. *Se sjekklister for pasientserier, Vedlegg 5
Gradering av evidens Kvalitetsklasse: R+ Evidensnivå: 3		

Behandlingsmetode 2: Cytoireduktiv kirurgi

Studie (ref 193): Eisenkop SM, Spirtos NM, Montag TW, Nalick RH, Wang HJ. The impact of subspecialty training on the management of advanced ovarian cancer. Gynecol Oncol 1992;47(2):203-9 Hensikt: Å undersøke betydning av primæroperasjon i regi av subspecialist i gynekologisk onkologi, for overlevelse hos pasienter med avansert ovarialcancer Studiedesign: Retrospektiv pasientserie fra 14 sykehus, USA vest		
Studiekarakteristika Materiale 4 års sykehusbasert materiale, alle pasienter med invasiv ovarialcancer stadium IIIC (237) + IVA (26) N=263 Intervensjon Primær cytoireduktiv kirurgi etterfulgt av kjemoterapi 126 operert av gyn.onkolog 137 operert av annen spesialist (gynekolog eller kirurg) Kontroll Ingen kontrollgruppe Endepunkt Observert overlevelse Oppfølging Median 23 mndr. (6-76 mndr.) Statistisk analyse Kaplan-Meier/log rank test Cox regresjonsanalyse	Artikkelens resultat og konklusjon Observert overlevelse Median overlevelse i relasjon til resttumor: Makroskopisk tumorfri (komplett) 41 mndr. Rest < 1 cm (optimal) 32 mndr. Rest > 1 cm (suboptimal) 16 mndr. p<0.0001 Prognostiske faktorer (Cox analyse): Cytoireduktiv resultat (p<0.0001) Operatørens spesialitet (gyn.onkolog vs. andre) (p<0.0001) Differensieringsgrad (p=0.01) Mengde tumor i bekkenet (frozen pelvis) (p=0.03) Omfanget av kirurgi som var nødvendig for å oppnå optimal resttumor status påvirket ikke overlevelsen. Toksitet / bivirkninger Operasjonstid, liggetid, blodtap, antall transfusjonsenheter og forekomst av postoperativ pralytisk ileus signifikant økt etter operasjon ved gyn. onkolog (mer omfattende inngrep) Men: signifikant lavere postoperativ mortalitet Forfatterens konklusjon Pasienter med avansert ovarialcancer bør gjennomgå aggressiv cytoireduktiv kirurgi utført av subspecialist i gynekologisk onkologi	Kvalitetsvurdering og kommentarer Vurdering av kvalitet og validitet* Utvalget er sykehusbasert og kan dermed være selektert. Karakteristika for pasienter operert av gyn.onkolog og ikke-gyn.onkolog er tilfredsstillende redegjort for med unntak av aldersfordelingen, til tross for at alder ble identifisert i univariat analysen som en viktig prognostisk faktor. Statistisk vurdering Studien er adekvat analysert Andre kommentarer Funnet at omfanget av kirurgi for å oppnå optimal status ikke har betydning for overlevelsen; er i samsvar med Le 97 (ref 198), men i motsetning til Hoskin 92 (ref 194) *Se sjekklister for pasientserier, Vedlegg 5
Gradering av evidens Kvalitetsklasse: R+ Evidensnivå: 3		

Behandlingsmetode 2: Cytoreduktiv kirurgi

Studie (ref 194): Hoskins WJ, Bundy BN, Thigpen JT, Omura GA. The influence of cytoreductive surgery on recurrence-free interval and survival in small-volume stage III epithelial ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study. <i>Gynecol Oncol</i> 1992;47(2):159-66 Hensikt: Å estimere effekten av kirurgisk tumorreduksjon ved å sammenligne pasienter som oppnådde tumorrest < 1 cm utenfor bekkenet etter primærkirurgi, med pasienter som i utgangspunktet hadde tumor < 1 cm utenfor bekkenet uten kirurgisk reduksjon. Studiedesign: Retrospektiv pasientserie		
Studiekarakteristika Materiale Pasienter fra stor randomisert kjemoterapi studie der det ikke var forskjell i overlevelse mellom de to kjemoterapiarmene. Enhetlig registrering av primærkirurgien = gode kirurgi data. 348 pasienter med < 1 cm resttumor etter primærkirurgi: Gruppe 1: 148 som hadde tumor < 1 cm utenfor bekkenet i utgangspunktet Gruppe 2: 200 som ble kirurgisk tumorreduisert til < 1 cm utenfor bekkenet Intervensjon Cytoreduktiv kirurgi som resulterte i resttumor < 1 cm Kontroll Ingen kontrollgruppe Endepunkt Observert overlevelse Oppfølging I diskusjonskapitlet: "75% of patient have been followed 8 years or have died" Statistisk analyse Kaplan-Meier/log rank test Cox regresjonsanalyse	Artikkelens resultat og konklusjon Median observert overlevelse Gruppe 1: 49 mndr. Gruppe 2: 30 mndr. P<0.002 (uten justering for andre prognostiske variabler) Prognostiske faktorer (Cox analyse): Alder Histologisk grad Antall gjenstående tumorknuter Stor tumor i abdomen i utgangspunktet Forfatterens konklusjon Studien kunne ikke bekrefte hypotesen om at vellykket cytoreduktiv kirurgi ned til < 1 cm resttumor gir pasientene like god prognose som pasienter som i utgangspunktet har største tumor < 1 cm.	Kvalitetsvurdering og kommentarer Vurdering av kvalitet og validitet Studiepopulasjonen er selektert 1) fordi pasientene ble rekruttert fra kjemoterapi studie der de skjøpeligste/eldste pasientene neppe kunne inkluderes og 2) fordi bare pasienter med tumorrest < 1 cm som sluttresultat etter primæroperasjon er tatt med. Resultatet kan antas å være valid innenfor den lille subgruppen av pasienter som er studert og viser at andre biologiske faktorer, som i motsetning til kirurgisk tumorreduksjon ikke kan påvirkes klinisk, har avgjørende innvirkning på overlevelsen. Statistisk vurdering Multivariat analysen for identifisering av uavhengige prognostiske faktorer for overlevelse er vanskelig å vurdere. Pasienter med histologiske typer assosiert med dårlig prognose (klarcellet og mucinos) er ekskludert fra multivariat analysen. Formålet var å sammenligne effekten av kirurgisk tumorreduksjon og da skulle man ha presentert slike resultater justert for ulikheter i andre prognostiske faktorer. *Se sjekklister for pasientserier, Vedlegg 5
Gradering av evidens Kvalitetsklasse: R+ Evidensnivå: 3		

Behandlingsmetode 2: Cytoreduktiv kirurgi

Studie (ref 195): Hoskins WJ, McGuire WP, Brady MF, Homesley HD, Creasman WT, Berman M. et al. The effect of diameter of largest residual disease on survival after primary cytoreductive surgery in patients with suboptimal residual epithelial ovarian carcinoma. Am J Obstet Gynecol 1994;170(4):974-80 Hensikt: Utnytte data fra en stor prospektiv kjemoterapi studie for å undersøke effekten av diameter på resttumor etter primærkirurgi på overlevelsen ved ovarialcancer i stadium III Studiedesign: Retrospektiv pasientserie		
Studiekarakteristika Materiale Multisenter studie (GOG). 294 pasienter i stadium III med resttumor > 1 cm etter primærkirurgi, som var blitt inkludert i prospektiv kjemoterapi studie der man ikke påviste forskjell i overlevelse mellom de to behandlings-armene. Intervensjon Primær cytoreduktiv kirurgi etterfulgt av kombinasjonskjemoterapi Kontroll Ingen kontrollgruppe Endepunkt Observert overlevelse Oppfølging Observasjonstid er ikke angitt Statistisk analyse Kaplan-Meier, Cox regresjonsanalyse	Artikkelens resultat og konklusjon Observert overlevelse Relativ risiko for død (korrigert for prognostiske faktorer) i relasjon til største diameter på resttumor etter primær kirurgi: Resttumor 1.1-1.9 cm RR 1.00 Resttumor 2.0-2.9 cm RR 1.90 Resttumor 3.0-3.9 cm RR 1.91 Resttumor 4.0-5.9 cm RR 1.74 Resttumor 6.0-7.9 cm RR 1.85 Resttumor 8.0-9.9 cm RR 2.16 Resttumor > 10 cm RR 1.82 1.1-1.9 cm vs. alle andre kategorier resttumor: $p < 0.01$ Ingen signifikant forskjell mellom gruppene med resttumor > 2 cm Forfatterens konklusjon Blant pasienter med > 1 cm diameter på største resttumor etter primærkirurgi, har pasienter med diameter < 2 cm signifikant bedre overlevelse enn pasienter med > 2 cm resttumor. Ulike kategorier resttumor diameter > 2 cm har ikke signifikant forskjellig overlevelse.	Kvalitetsvurdering og kommentarer Vurdering av kvalitet og validitet* Registrering av kirurgi-data er gjort enhetlig som ledd i den prospektive studien pasientene inngikk i og indikerer god datakvalitet. Utvalget er ikke populasjonsbasert. Aldersgrensen for inklusjon i kjemoterapi studien har sannsynligvis virket til å ekskludere gamle/skrøpelige pasienter. Pasienter med én spesiell histologisk type (mucinøs) er ekskludert. Utvalget er selektert og generaliserbarhet til pasienter i stadium III er derfor tvilsom. Statistisk vurdering Studien er adekvat analysert. Andre kommentarer Studien kan ikke svare på om resultatet skyldes den kirurgiske tumorreduksjonen eller tumorbiologiske forhold. Manglende effekt av kirurgisk tumorreduksjon når < 2 cm resttumor status ikke oppnås, indikerer at dose - respons effekt av kirurgi ikke er tilstede. Dette svekker biologisk plausibilitet. *Se sjekklister for pasientserier, Vedlegg 5
Gradering av evidens Kvalitetsklasse: R+ Evidensnivå: 3		

Behandlingsgruppe 2: Cytoreduktiv kirurgi

Studie (ref 196): Junor EJ, Hole DJ, Gillis CR. Management of ovarian cancer: referral to a multidisciplinary team matters. Brit J Cancer 1994;70(2):363-70 Hensikt: Å identifisere, på basis av populasjonsdata (Scottish cancer registration 1987), variasjoner i pasientbehandling (patient management) som har betydning for overlevelsen Studiedesign: Populasjonsbasert retrospektiv pasientserie		
Studiekarakteristika Materiale Alle registrerte tilfeller av ovarialcancer i Skottland i 1987, N=533. 34 ekskludert pga. ikke korrekt patologisk diagnose, feil diagnoseår eller ingen opplysninger utenom dødsattest. 20 ekskludert fordi journaler ikke kunne gjenfinnes. Studiepopulasjon n=479 Intervensjon Primær behandling av ovarialcancer Kontroll Ingen kontrollgruppe Endepunkt Observert overlevelse (brukt i analysene), sykdomsspesifikk (relativ) overlevelse også angitt Oppfølging Minimum 5 år Statistisk analyse Cox regresjonsanalyse ble brukt for å identifisere biologiske (uforandelige) prognostiske faktorer og deretter kvantifisere effekter av "clinical management" med korrigering for de biologiske prognostiske faktorene.	Artikkelens resultat og konklusjon Observert overlevelse 5 års observert overlevelse 23,6%, 5 års relativ overlevelse 27,4% Biologiske prognostiske faktorer: alder, stadium, differensieringsgrad, histologisk type, ascites Av signifikant betydning for overlevelse etter korrigering for biol. progn. faktorer: Beh. i multidisiplinært team ($p<0.001$) Postopr. resttumor < 2 cm ($p<0.001$) Første konsultasjon hos gynekolog ($p<0.05$) Operert av gynekolog ($p<0.05$) Beh. med platinumholdig kjemoterapi ($p<0.05$) Forfatterens konklusjon Evidens for at forbedret 5 års overlevelse er knyttet til: Behandlet i multidisiplinært team Postoperativ resttumor < 2 cm Første konsultasjon hos gynekolog Operert av gynekolog Behandlet med platinumholdig kjemoterapi	Kvalitetsvurdering og kommentarer Vurdering av kvalitet og validitet Utvalget er populasjonsbasert og dermed representativt, men kanskje bare for Skottland eller UK. Relativt lite materiale som inkluderer alle stadier og alle histologiske typer inklusive borderline og ikke-epitelial ovarialcancer. Skjevfordeling av biologiske (uforandelige) prognostiske faktorer i undergruppene av clinical management, er godt redegjort for. Statistisk vurdering Studien er adekvat analysert Andre kommentarer Pasientene som har blitt operert av kirurg har fått påfallende defensiv kirurgisk behandling, majoriteten er kun biopsert. Gruppen som er operert av kirurg representerer dermed en kategori som ikke har vært gjenstand for forsøk på kirurgisk cytoreduksjon (kan ses på som kontrollgruppe i en tenkt randomisering med og uten kirurgisk cytoreduksjon). Interessant da at overlevelsen blant pasienter operert av gynekolog er signifikant bedre etter korrigering for prognostiske faktorer. Men resultatet er usikkert pga. små tall og stor forskjell i størrelsen på gruppene (operert av kirurg n=65, operert av gynekolog n=367). 5 års overlevelse i dette materialet er lav sammenlignet med overlevelsen hos pasienter i Norge. *Se sjekkliste for pasientserier, Vedlegg 5
Gradering av evidens Kvalitetsklasse: R+ Evidensnivå: 3		

Behandlingsmetode 2: Cytoreduktiv kirurgi

Studie (ref 197): Kehoe S, Powell J, Wilson S, Woodman C. The influence of the operating surgeon's specialisation on patient survival in ovarian carcinoma. Brit J Cancer 1994;70(5):1014-7 Hensikt: Å undersøke om operatørens spesialitet (gynekolog vs. generell kirurg) påvirker overlevelsen ved ovarialcancer. Studiedesign: Retrospektiv pasientserie basert på regionalt kreftregister		
Studiekarakteristika Materiale Populasjonsbasert registerdata 3 år: 1654 pasienter, 470 ekskludert av div. plausible grunner. Studiepopulasjon 1184 pasienter med ovarialcancer og kjent operatør, 870 operert av gynekolog og 314 operert av kirurg. Intervensjon Ovarialcancer primæroperert av gynekolog eller generell kirurg. Kontroll Ingen kontrollgruppe Endepunkt Observert overlevelse Oppfølging Operert av gynekolog: 60.7 mndr. (median) Operert av kirurg: 60.1 mndr. (median) Statistisk analyse Kaplan-Meier/log rank test Cox regresjonsanalyse på 451 pasienter der komplette data var tilgjengelig	Artikkelens resultat og konklusjon 5-års observert overlevelse Opr. av gynekolog: 41.3% Opr. av kirurg: 18% Median overlevelse: 29.1 mndr. Gynekolog: 9.9 mndr. Kirurg: 9.9 mndr. Analyse innen like strata for alder, stadium, histologisk type + grad, mengde resttumor: fortsatt forskjell i overlevelse til fordel for pasienter operert av gynekolog ($p < 0.0001$) Cox multivariat analyse på et utvalg av pasienter med komplette data ($n=451$): stadium, alder, histologisk grad, mengde resttumor og operatørens spesialitet ble identifisert som uavhengige prognostiske faktorer Forfatterens konklusjon Tilstrekkelig evidens for å tilrå at en gynekolog bør være involvert i behandlingen av pasienter med ovarialcancer.	Kvalitetsvurdering og kommentarer Vurdering av kvalitet og validitet* Studien er populasjonsbasert. Pasienter med ovarialcancer som var blitt ekskludert pga ukjent operatør ($n=85$), ble tatt inn i analysen uten at resultatet ble endret. Multivariat analysen kunne bare omfatte 451 pasienter fordi resten manglet komplette data. Univariat analyse for hele studiepopulasjonen identifiserte imidlertid de samme prognostiske faktorene og dette indikerer at multivariat subgruppen var representativ for studiepopulasjonen. Statistisk vurdering Studien er adekvat analysert. Andre kommentarer Forfatterne poengterer at andre faktorer enn kirurgien kan tenkes å forklare hovedfunnet til tross for de korrigeringer som er foretatt. Dette knytter seg særlig til bruk av kjemoterapi som man ikke har opplysninger om. Men funn av bedre overlevelse blant pasienter operert av gynekolog innenfor like strata av resttumor, indikerer at ulik bruk av kjemoterapi kan forklare denne forskjellen. *Se sjekkliste for pasientserier, Vedlegg 5
Gradering av evidens Kvalitetsklasse: R+ Evidensnivå: 3		

Behandlingsgruppe 2: Cytoreduktiv kirurgi

Studie (ref 198): Le T, Krepart GV, Lotocki RJ, Heywood MS. Does debulking surgery improve survival in biologically aggressive ovarian carcinoma? <i>Gynecol Oncol</i> 1997;67(2):208-14 Hensikt: Å undersøke verdien av cytoreduktiv kirurgi ved å sammenligne pasienter med mikroskopisk intraabdominal sykdom i utgangspunktet til mikroskopisk resttumor og med pasienter med makroskopisk sykdom der tumorreduksjon ikke lykkes (resttumor > 2 cm i diameter). Studiedesign: Retrospektiv pasientserie		
Studiekarakteristika Materiale 20 års pasientmatr. fra én institusjon, 512 pasienter med epitelial ovarialcancer i stadium 2 + 3. Ekskludert: 170 med makroskopisk resttumor < 2 cm og 46 som ikke fikk standard kjemoterapi postoperativt. Studiepopulasjon: 296 Gruppe 1: 24 pasienter med mikroskopisk sykdom i utgangspunktet Gruppe 2: 81 pasienter som ble kirurgisk redusert til mikroskopisk testtumor Gruppe 3: 191 pasienter med resttumor > 2 cm Intervensjon Staging og/eller cytoreduktiv kirurgi etterfulgt av standard kjemoterapi (cisplatin + cyclofosamid) Kontroll Ingen kontrollgruppe Endepunkt Observert overlevelse Oppfølging Ikke angitt, noen pasienter må ha kort observasjonstid fordi pasienter behandlet i tidsrommet 1976-1996 ble inkludert og studien ble publisert i 1997. Statistisk analyse Kaplan-Meier/log rank test	Artikkelens resultat og konklusjon 5-års observert overlevelse Gruppe 1: 62% Gr. 1 vs. Gr. 2: $p=0.6788$ Gruppe 2: 56% Gr. 1 vs. Gr. 3: $p<0.0001$ Gruppe 3: 15% Gr. 2 vs. Gr. 3: $p<0.0001$ Mer ugunstige prognostiske faktorer i gruppe 3, men multivariat analyse viste at størrelse på resttumor etter kirurgi var den sterkeste prognostiske faktor (ingen nærmere beskrivelse av analysen). Forfatterens konklusjon Lik overlevelse for pasienter med mikroskopisk sykdom uavhengig av om denne er oppnådd med kirurgisk cytoreduksjon. Kan indikere at kjemoresistente cellekloner elimineres når makroskopisk sykdom opereres ned til kun mikroskopiske rester.	Kvalitetsvurdering og kommentarer Vurdering av kvalitet og validitet Utvalget er ikke populasjonsbasert. Det er uklart hvorfor man har valgt å ekskludere pasienter med tumorrest < 2 cm (som er den vanligste grensen for optimal cytoreduksjon) samtidig som man viser data fra denne gruppen (figur 4) og viser at alt annet enn mikroskopisk resttumor status gir overlevelse på nivå med pasienter med suboptimal cytoreduksjon. Statistisk vurdering Studien er generelt upresist presentert og særlig er presentasjonen av den multivariate analysen utilstrekkelig. Andre kommentarer Hovedfunnet avviker fra Hoskin 92 (ref 195) som fant at pasienter med lite tumorvolum i utgangspunktet hadde bedre prognose enn pasienter som oppnådde den samme resttumor status etter cytoreduktiv kirurgi. *Se sjekkliste for pasientserier, Vedlegg 5
Gradering av evidens Kvalitetsklasse: R+ Evidensnivå: 3		

Behandlingsgruppe 2: Cytoreduktiv kirurgi

Studie (ref 199): Warwick J, Kehoe S, Earl H, Luesley D, Redman C, Chan KK. Long-term follow-up of patients with advanced ovarian cancer treated in randomised clinical trials. <i>Brit J Cancer</i> 1995;72(6):1513-7 Hensikt: Å studere prognostiske faktorer hos pasienter med makroskopisk resttumor etter primærkirurgi Studiedesign: Retrospektiv pasientserie		
Studiekarakteristika Materiale Pooling av data fra 2 relativt små randomiserte studier vedrørende ulike behandlinger etter primærkirurgi der kirurgien ikke hadde vært makroskopisk radikal. Ingen signifikant forskjell i overlevelse ble funnet mellom de ulike behandlingsarmene. Studie 1=167 pas., Studie 2=195 pas., Totalt N=362 pas. Intervensjon Cytoreduktiv kirurgi etterfulgt av kjemoterapi og deretter ulike former for konsoliderende behandling. Kontroll Ingen kontrollgruppe Endepunkt Observert overlevelse Oppløsing Median 6.5 år Statistisk analyse Kaplan-Meier/ log rank test Cox regresjonsanalyse	Artikkelens resultat og konklusjon 5-års observert overlevelse 5 års overlevelse, alle: 14% (95% KI 10-18%) Cox analyse basert på 213 pas. med tilgjengelige data identifiserte følgende uavhengige prognostiske faktorer: WHO performance status, hazard ratio 1.71 (1.21-2.39) Resttumor etter prim. kir. hazard ratio 1.56 (1.13-2.12) Albumin nivå hazard ratio 0.73 (0.55-0.98) (referanse: normal performance, resttumor ≤ 2 cm, normal albumin) Basert på disse 3 faktorene var 5 års overlevelse 30% og 3% for henholdsvis beste og dårligste kombinasjon av disse. Forfatterens konklusjon Performance status, resttumor og albuminnivå identifisert som uavhengige prognostiske faktorer, forskjell på 30% og 3% 5 års overlevelse i beste og dårligste prognostiske gruppe.	Kvalitetsvurdering og kommentarer Vurdering av kvalitet og validitet* Til tross for at pasientene hadde blitt inkludert i to prospektive, randomiserte studier, hadde man bare tilstrekkelige data hos 213 pasienter for inklusjon i Cox analysen. Det er ikke redegjort for hvilke data som manglet hos de resterende 149 pasientene, eller for om de 213 som inngikk i analysen var representative for studiepopulasjonen. I tillegg kommer at pasientene må antas å være selekterte ved at de ble inkludert i studier med aggressiv behandling etter primærkirurgi (de dårligste/eldste oftest ikke inkluderbare). Statistisk vurdering Studien er adekvat analysert i relasjon til formålet. Andre kommentarer Studien kan ikke besvare om effekten av resttumor etter primærkirurgi beror på kirurgisk tumorreduksjon eller på tumorbiologiske forhold. *Se sjekkliste for pasientserier, Vedlegg 5
Gradering av evidens Kvalitetsklasse: R+ Evidensnivå: 3		

Behandlingsmetode 3: Neoadjuvant kjemoterapi

Studie (ref 209): Vergote I, De W, I, Tjalma W, Van Grambergen M, Deeloedt J, van Dam P. Neoadjuvant chemotherapy or primary debulking surgery in advanced ovarian carcinoma: a retrospective analysis of 285 patients. <i>Gynecol Oncol</i> 1998; 71(3):431-436 Hensikt: Sammenligne neoadjuvant kjemoterapi med primær debulking kirurgi ved avansert ovarialcancer Studiedesign: Retrospektive pasientserier		
Studiekarakteristika Materiale Alle pasienter med stadium III-IV epitelial ovarialcancer i perioden 1989-1997, totalt 173, fra University Hospitals Leuven og 42 fra University Hospitals Antwerp, hvorav 75 (43%) selekterte pasienter med dårlige prognostiske faktorer, fikk neoadjuvant kjemoterapi, mens de resterende 98 pasienter (57%) ble behandlet med primær debulking kirurgi Intervensjon Neoadjuvant kjemoterapiregime: Platinumkombinasjoner i 72%, ikke platinum i 4%, platinum-paclitaxel-kombinasjon i 20%, ingen kjemoterapi i 3%. Kontroll Alle pasienter med stadium III-IV epitelial ovarialcancer, totalt 112, fra University Hospitals Leuven i perioden 1980-88 ble primært behandlet med debulking kirurgi (82% hadde rest-tumor mindre enn 0.5 cm) etterfulgt av postoperativ kjemoterapi i form av platinumkombinasjoner i 67%, ikke platinum i 10%, platinum-paclitaxel-kombinasjon i 0%, ingen kjemoterapi i 19%. Endepunkt 3-års observert overlevelse. Oppfølging Median follow-up: Perioden 1980-1988:123 mnd. Perioden 1989-1997: 24 mnd. Statistisk analyse Cox multivariate regr analyse	Artikkelens resultat og konklusjon 3-års observert overlevelse 42% i tidsperioden hvor neoadjuvant terapi inngikk. 26% i tidsperioden hvor alle ble behandlet med primært debulking kirurgi (signifikant forskjell). Toksisitet / bivirkninger 6% postoperativ mortalitet i primær debulking periode. 0% postoperativ mortalitet i neoadjuvant periode Forfatternes konklusjon Overlevelsen er bedre i den perioden hvor 43% av pasientene ble behandlet med neoadjuvant kjemoterapi. Neoadjuvant kjemoterapi anses spesielt gunstig ved stor tumormengde (>1000g), peritoneal spredning og dårlig performance-status.	Kvalitetsvurdering og kommentarer Vurdering av kvalitet og validitet* Intern validitet 1. Studien er populasjonsbasert 2. Utvalget studert for neoadjuvant terapi representerer et selektat med dårlig prognostiske faktorer. 3. Selektatet er godt beskrevet. 4. Alle pasientene er i samme stadium. 5. Oppfølgningstiden er tilstrekkelig 6. Objektive kriterier er lagt til grunn for vurderingen av ukomme. 7. Prognostiske faktorer er tilstrekkelig beskrevet. Ekstern validitet 1. Da studien er populasjonsbasert og omfatter et rimelig stort antall pasienter, må den antas å være relevant for de pasienter man møter i praksis. Våre pasienter representerer samme gruppe som de som inngår i studien Statistisk vurdering Forskjellen i overlevelse mellom de to periodene er relevant analysert, men den medisinske betydning er basert på tolkning. Andre kommentarer Retrospektiv studie av ulike pasientserier behandlet ulikt av forskjellige leger. Kjemoterapiregimet som ble gitt var forskjellig i de to tidsperioder. * Se sjekkliste for pasientserier, Vedlegg 5
Gradering av evidens Kvalitetsklasse: R+ Evidensnivå: 3		

Behandlingsmetode 4 – Postoperativ kjemoterapi

Studie (ref 211): Anon. Chemotherapy in advanced ovarian cancer: an overview of randomised clinical trials. Advanced Ovarian Cancer Trialists Group. BMJ 1991; 303(6807):884-893. Hensikt: Å studere platinum's rolle som enkeltstoff og i kombinasjon sammenlignet med ikke-platinumbasert enkelt- og kombinasjons kjemoterapi samt sammenlignende cisplatin med carboplatin. Studiedesign: Metaanalyse. Studere systematisk alle tilgjengelige prospektive kjemoterapistudier ved ovarialcancer (publiserte og ikke-publiserte).		
Studiekarakteristika Materiale 45 studier, 39 publiserte, 6 upubliserte. Bruk av oppdaterte individdata (8139 pasienter, 6408 dødsfall) Intervensjon Cisplatin og carboplatin som enkeltstoff og i kombinasjoner (4 sammenligninger). Ikke-platinum regimer Kontroll Ingen ubehandlet gruppe Endepunkt Observert overlevelse Oppløsing 5-10 år Statistisk analyse Alle analyser basert på "intention to treat" Overlevelsesanalysen stratifisert av hver studie Logrank, Kji-kvadrat-tester.	Artikkelens resultat og konklusjon Observert overlevelse 1. Enkeltstoff ikke-platinum versus ikke-platinum kombinasjoner: Ingen forskjell i overlevelse mellom gruppene ved 10 år. 2. Enkeltstoff ikke-platinum versus platinum kombinasjoner med en oppløsing 6,5 år: Platinum kombinasjons kjemoterapi synes å være bedre (7%) (95% CI 0.83-1.05), men forskjellen mellom behandlingsgruppene var ikke signifikant. 3. Tillegg av cisplatin til ikke-platinum regimer viser en tendens til bedre overlevelse (9%), men forskjellen mellom behandlingsgruppene var ikke signifikant ($p=0,1$) 4. Enkeltstoff cisplatin versus platinum kombinasjoner viste en forbigående, ikke signifikant ($p=0,11$) overlevelsesfordel for kombinasjonsbehandlingen etter 2 år og som varte opp til 8 år da kurvene gikk sammen. Etter ekskludering av høydose og lavdose regimer fant man en relativ dødsrisiko for platinum kombinasjonsgruppen sammenlignet med cisplatin enkeltgruppen på 85% (95% CI 0.72-1.00). 5. Cisplatin versus carboplatin viste ingen forskjell mellom gruppene ($p=0,34$). Forfatterens konklusjon Tidligere har de aller fleste randomiserte studiene vært for små for å kunne oppdage en forbedret overlevelse mellom behandlingsgruppene. På basis av denne metaanalysen foreslås en prospektive randomisert multisenter studie mellom CAP og carboplatin der man beregner å inkludere 2000 pasienter. Denne studien kalles ICON 2.	Kvalitetsvurdering og kommentarer Vurdering av kvalitet og validitet* Intern validitet: 1. Målsetningen med oversikten er nøye beskrevet 2. Et komplett literatursøk er lagt til grunn for analysen 3. Søkestrategi er angitt, herunder eksklusjonskriterier og beskrivelse av hvilke studier som ble ekskludert 4. Det er ikke sannsynlig at relevante artikler mangler 5. Validiteten av de enkelte studiene er vurdert 6. Vurderingene av enkeltstudiene er reproduserbare 7. Resultatene er ikke konsistente fra studie til studie Ekstern validitet: 1. Resultatene har relevans for den gruppen av pasienter vi møter i praksis 2. Våre pasienter er ikke forskjellig fra den gruppe pasienter vi møter i praksis Statistisk vurdering Studien er relevant analysert. Andre kommentarer Ingen sikker konklusjon, men tendens til at platinum er bedre enn ikke-platinum, og at platinumkombinasjoner er bedre enn platinum alene. Studien benyttet seg av individuelle pasientdata innhentet fra førsteforfatterne, hvilket er unikt. Publikasjonbias er umått ved at også upubliserte studier er inkludert. Bare studier som hadde spesifikke spørsmålsstillinger ble tatt med, og der randomiseringsprosedyren var klart beskrevet. Et problem ved studien kan være at den benyttet "overall survival" som endepunkt fordi pasienter som ikke fikk cisplatin i første omgang ble krysset over ved residiv. Progresjonsfri overlevelse kunne bedre belyse en forskjell. Dette er en viktig studie som ble oppdatert i 1998 med tillegg av 4 nye studier. *Se sjekkliste for metaanalyser, Vedlegg 5
Gradering av evidens Kvalitetsklasse: M++ Evidensnivå: 1++		

Behandlingsmetode 4 – Postoperativ kjemoterapi

Studie (ref 212): Anon. Cyclophosphamide plus cisplatin versus cyclophosphamide, doxorubicin, and cisplatin chemotherapy of ovarian carcinoma: a meta-analysis. The Ovarian Cancer Meta-Analysis Project. J Clin Oncol 1991; 9(9):1668-1674. Hensikt: Å studere doxorubicins rolle ved behandling av avansert ovarialcancer Studiedesign: Metaanalyse av alle prospektive randomiserte studier som sammenlignet cyclophosphamide og cisplatin (CP) med cyclophosphamide, doxorubicin, og cisplatin (CAP)		
Studiekarakteristika Materiale 5 publiserte studier med i alt 1194 pasienter Oppdaterte individdata ble benyttet Intervensjon CAP: Cyclophosphamide 500-1000 mg/m² Doxorubicin 30-50 mg/m² Cisplatin 50-70 mg/m² CP: Cyclophosphamide 650 mg/m² Cisplatin 50-60 mg/m² Kontroll Ingen ubehandlet gruppe Endepunkt Observert overlevelse Oppfølging 2-6 år Statistisk analyse Logrank Mantel-Haenzen Cox regresjonsmodell	Artikkelens resultat og konklusjon Observert overlevelse Observert overlevelse viste en signifikant forskjell til fordel for CAP regimet (p=0.02). Overlevelsesforskjellen var mellom 5% og 7% fra år 2 opp til år 6. Det er en 15% reduksjon i risiko for å dø til fordel for CAP regimet. Resultatene påvirkes ikke om 2 mindre studier legges til disse 4 store. Forfatterens konklusjon Det er en signifikant overlevelsesfordel for CAP og i tillegg var det signifikant flere negative "second-look laparotomier" i CAP gruppen. Man kan ikke si sikkert om det er doxorubicin per se eller doseintensiteten i CAP som gir denne forskjellen i overlevelse.	Kvalitetsvurdering og kommentarer Vurdering av kvalitet og validitet* Intern validitet: 1. Måsetningen med oversikten er nøye beskrevet 2. Et komplett litteratursøk er lagt til grunn for analysen 3. Søkestrategi er angitt, herunder eksklusjonskriterier og beskrivelse av studier som ekskluderes 4. Det er ikke sannsynlig at relevante artikler mangler 5. Validiteten av de enkelte studiene er vurdert 6. Vurderingen av enkeltstudiene er reproduserbare 7. Resultatene er konsistente fra studie til studie Ekstern validitet: 1. Resultatet har relevans for den gruppen vi møter i praksis 2. Pasientene i studien representerer delvis en mer selektert gruppe enn dem vi møter i praksis Statistisk vurdering Studien er relevant analysert. Andre kommentarer Bakgrunnen for denne metaanalysen var 6 studier, hvorav 5 publiserte, randomiserte kliniske studier som sammenlignet CP med CAP. Alle viste en liten, men ikke signifikant forskjell til fordel for CAP. Årsaken til at to mindre studier, hvorav den ene er upublisert, ikke ble tatt med i metaanalysen var at man ikke kunne få individdata fra forfatterne. Man valgte derfor å ekskludere disse. *Se sjekkliste for metaanalyser, Vedlegg 5
Gradering av evidens Kvalitetsklasse: M++ Evidensnivå: 1++		

Behandlingsmetode 4 – Postoperativ kjemoterapi

Studie (ref 213): Aabo K, Adams M, Admitt P, Alberts DS, Athanazziou A, Barley V et al. Chemotherapy in advanced ovarian cancer: four systematic meta-analyses of individual patient data from 37 randomized trials. Advanced Ovarian Cancer Trialists' Group. Br J Cancer 1998; 78(1):1479-1487. Hensikt: Studere systematisk forskjellige kjemoterapiregimer (nonplatinum versus platinum single versus kombinasjon, og carboplatin versus cisplatin.) Studiedesign: Metaanalyse av prospektive randomiserte multiserstudier			
Studiekarakteristika Materiale 37 prospektive randomiserte studier (RCT), 31 publiserte og 6 upubliserte. Bruk av oppdaterte individdata Intervensjon Platinum alene, carboplatin alene, platinum kombinasjoner, ikke-platinum regimer. Kontroll Ingen ubehandlet gruppe Endepunkt Observert overlevelse Oppløsing 2 og 5 år for alle pasienter Statistisk analyse Alle analyser basert på "intention to treat". Overlevelsesanalyser stratifiserte av hver studie. Logrank, fixed effect models, Kji-kvadrat-tester.	Artikkelens resultat og konklusjon Observert overlevelse - Enkelstoff ikke-platinum sammenlignet med platinum basert kombinasjonskjemoterapi ga 7% reduksjon av dødsrisiko til fordel for kombinasjonskjemoterapi ($p=0.23$). Dette betyr en 3% (95% CI) forbedring i absolutt overlevelse ved både 2 og 5 år (fra 45% til 48% og fra 25% til 28% respektivt). - Tillegg av platinum til ikke-platinum regime ga en 12% reduksjon av dødsrisiko hvilket betyr en 5% (95% CI 1-8%) forbedring ved både 2 år (45%-50%) og 5 år (25%-30%). - Platinum alene versus platinum kombinasjonskjemoterapi viste 9% redusert dødsrisiko med kombinasjons kjemoterapi ($p=0.21$). - Carboplatin versus cisplatin viste ingen forskjell Forfatterens konklusjon Platinum basert kjemoterapi er bedre enn ikke-platinum basert kjemoterapi. Der er en trend til at platinum kombinasjons kjemoterapi er bedre enn platinum alene. Resultatene viser at det er ingen forskjell mellom cisplatin og carboplatin ($p=0.21$). Man anbefaler carboplatin fremfor cisplatin pga. lavere bivirkninger.	Kvalitetsvurdering og kommentarer Vurdering av kvalitet og validitet Intern validitet: - Måsetningen er nøyte beskrevet - Et komplett litteratursøk er lagt til grunn for analysen - Søkestrategi er angitt, herunder eksklusjonskriterier og beskrivelse av hvilke studier som ekskluderes - Det er ikke sannsynlig at relevante artikler mangler - Validiteten av de enkelte studiene er vurdert - Vurderingen av enkeltstudiene er reproducerbare - Resultatene er ikke konsistente fra studie til studie Ekstern validitet: - Resultatet har relevans for den gruppe pasienter vi møter i praksis - Pasientene i studien representerer delvis en mer selektert gruppe enn vi møter i praksis Statistisk vurdering Studien er relevant analysert. Andre kommentarer Som fra metaanalysen fra samme gruppe publisert i 1991, har man også her brukt individdata. Tolkningen kompliseres ved at pasienter i den ikke-cisplatinbaserte armen kan ha fått cisplatin i senere terapi. Bruk av progressjonsfri overlevelse som endepunkt kan kompensere for det. Resultatene av denne oppfølgingsmetaanalyse er stort sett den samme som fra 91, dvs at det er en 12% reduksjon i risiko for å dø om man legger til platinum til ikke-cisplatin regimer. *Se sjekkliste for metaanalyser, Vedlegg 5	
Gradering av evidens Kvalitetsklasse: M++ Evidensnivå: 1++			

Behandlingsmetode 4: Postoperativ kjemoterapi

Studie (ref 218): Anon. Chemotherapy of advanced ovarian adenocarcinoma: a randomized comparison of combination versus sequential therapy using chlorambucil and cisplatin. Gynecol Oncol 1986; 23(1):1-13 Hensikt: Vurdering av kombinasjon versus sekvensiell kjemoterapi med chlorambucil og cisplatin hos pasienter behandlet for avansert ovarialcancer Studiedesign: Prospektiv randomisert multisentert studie		
Studiekarakteristika Materiale 369 pasienter i stadium III og IV i Australia og New Zealand inkludert fra september -79 til juni -83. Stratifisert for stadium og resttumor $\pm$ 2 cm for randomisering. 362 evaluerbare. Gruppe 1 (kombinert): n= 180 Gruppe 2 (sekvensiell): n= 182 Alder: < 70 år Intervensjon Gr. 1: Chlorambucil oralt 7.5 mg/m² dagl. i 14 d + Cisplatin 50 mg/m² i.v. på dag 14, 4-ukers intervall Gr. 2: Syklisk chlorambucil oralt 7.5 mg/m² dagl. i 14 d imtil tumor progresjon, etterfulgt av Cisplatin 50 mg/m² i.v. m. 4 ukers intervall Kontroll Ingen ubehandlet gruppe. Endepunkt Observert overlevelse Progresjonsfri overlevelse (PFS) "Ultimat" progresjon (ved sekvensiell behandling) Respons Toksitet Oppfølging 9-54 mnd Statistisk analyse Kaplan-Meier, Cox multivariate	Artikkelens resultat og konklusjon Observert overlevelse Gruppe 1: Median overlevelse 70 uker Gruppe 2: Median overlevelse 65 uker (n.s.) Progresjonsfri overlevelse (median) Gruppe 1: 42 uker Gruppe 2: 28 uker (p=0,006) "Ultimat" progresjon (median) Gruppe 1: 42 uker Gruppe 2: 49 uker (n.s.) Toksitet / bivirkninger Mer myelosuppresjon med kombinasjon, 56,8% vs. 25,1% (p<0,001) Forfatternes konklusjon Ingen signifikant forskjell i overlevelse eller responsrate mellom de to regimene. Signifikant lengre tid til progresjon ved kombinasjonsbehandlingen. Etter cisplatin var "ultimat" progresjonstid ikke signifikant forskjellig.	Kvalitetsvurdering og kommentarer Vurdering av kvalitet og validitet* 1. Pasientene er fordelt adekvat (randomisert) til intervensjon og kontroll 2. Randomiseringen var skjult og på eget sentralt senter 3. Pasienter og behandlere var ikke uvitende med hensyn til hvem som fikk behandling (ikke praktisk mulig) 4. Usikkert om den som vurderte resultatet og evt. analyserte dataene var blindet 5. Gruppene var like ved starten av forsøket 6. Gruppene var likt behandlet utenom intervensjonen 7. Det er gjort fullt rede for alle pasientene som inngikk i forsøket. 8. De er analysert ut fra sin opprinnelige gruppe (intention-to-treat) Statistisk vurdering Studien har over 90% styrke til å avdekke 15% bedring av overlevelse. Studien er adekvat analysert. Andre kommentarer Redegjør relativt utfyllende for nyere prognostiske faktorer, og påpeker behovet for balanse i fremtidige studier. Litt uoversiktlig da den gir resultater for mange strata og med ulike antall for respons og overlevelse. * Se sjekklister for eksperimentelle studier, Vedlegg 5
Gradering av evidens Kvalitetsklasse: K++ Evidensnivå: I++		

Studie (ref 219): Anon. Randomised comparison of cisplatin with cyclophosphamide/cisplatin and with cyclophosphamide/doxorubicin/cisplatin in advanced ovarian cancer. Gruppo Interregionale Cooperativo Oncologico Ginecologia. Lancet 1987; 2(8555):353-359 Hensikt: Å sammenligne cisplatin enkeltstoff med CAP og CP ved avansert ovarial cancer. Studiedesign: Prospektiv randomisert multisenter studie			Artikkelens resultat og konklusjon Observert overlevelse 4 års overlevelse Gr.1: 18% Gr.2: 21% Gr.3: 31% Signifikans ikke angitt for dette mål. Median overlevelse Gr.1: 19,4 mnd Gr.2: 21,4 mnd Gr.3: 23,8 mnd Ikke signifikant forskjellige i de tre armene. Progresjonsfri overlevelse (median) Gr.1: 8,7 mnd Gr.2: 12,9 mnd Gr.3: 14,6 mnd Signifikans ikke angitt for dette mål. Sykdomsfri overlevelse (median) Gr.1: 6,0 mnd Gr.2: 6,3 mnd Gr.3: 6,5 mnd Signifikans ikke angitt for dette mål. Toksitet / bivirkninger Mer myelosuppresjon med CAP (gruppe 3). Forfatterens konklusjon Ingen signifikant forskjell i overlevelse eller sykdomsfri overlevelse i de tre armene, selv om progresjonsfri overlevelse var litt lengre for CAP. Hematologisk toksitet var høyest med CAP. Tillegget av cyclophosphamide eller doxorubicin og cyclophosphamide til cisplatin øker ikke tydelig antallet av potensielt kurable pasienter med avansert ovarialcancer. "However, overtreatment a majority of patients to benefit a few may be not only a major waste of resources but could also be ethically controversial."	
Studiekaraktéristika Materiale 565 pasienter i stadium III og IV inkludert fra april -80 til august -85. 531 evaluerbare (529 for overlevelse) Gr.1: n=173 Gr.2: n=174 Gr.3: n=169 Alder: Gj.snitt 56 (18-75) år Intervensjon Gr.1 (P): Cisplatin 50 mg/m² Gr.2 (CP): Cisplatin/cyclophosphamide, 50 mg/m² + 650 mg/m² Gr.3 (CAP): Cisplatin/doxorubicin/cyclophosphamide, 50 g/m² + 50 mg/m² + 650 mg/m² Kurert gitt hver 4 uke, 6 sykler Kontroll Ingen ubehandlet gruppe. Endepunkt Observert overlevelse Progresjonsfri overlevelse (PFS) Sykdomsfri overlevelse (DFS) Respons Toksitet Oppløsing 6-69 mnd (median 21 mnd) Statistisk analyse Kaplan-Meier, Log-rank, Wilcoxon, Cox regresjonsanalyse			Kvalitetsvurdering og kommentarer Vurdering av kvalitet og validitet* 1. Pasientene er fordelt adekvat (randomisert) til intervensjon og kontroll 2. Randomiseringen var skjult 3. Pasienter og behandlere var ikke uvitende med hensyn til hvem som fikk behandling (ikke praktisk mulig) 4. Usikkert om den som vurderte resultatet og evt. analyserte dataene var blindet 5. Gruppene var like ved starten av forsøket 6. Gruppene var likt behandlet utenom intervensjonen 7. Det er gjort fullt rede for alle pasientene som inngikk i forsøket. 8. Ikke klart om de er analysert ut fra sin opprinnelige gruppe (intention-to-treat) Statistisk vurdering Studien har mer enn 90% styrke til å avsløre 15% forskjell i overlevelse i parvise sammenligninger. Studien er adekvat analysert. Andre kommentarer "Second look" operasjon ble utført etter 6 mnd hos pasienter uten klinisk evaluerbar sykdom. Sekundær tumorreduksjon ble prøvd der det var mulig. Alle pasientene i gr 1 og 2 som var i partiell respons ved "second look" ble kryssset over til CAP. Det kan evt ha maskert en fordel ved CAP.	
Gradering av evidens Kvalitetsklasse: K++ Evidensnivå: I++			* Se sjekklister for eksperimentelle studier, Vedlegg 5	

Behandlingsmetode 4: Postoperativ kjemoterapi

Studie (ref 220): Anon. Long-term results of a randomized trial comparing cisplatin with cisplatin and cyclophosphamide with cisplatin and cyclophosphamide with cisplatin and cyclophosphamide, and adriamycin in advanced ovarian cancer. GCOG (Gruppo Interregionale Cooperativo Oncologico Ginecologia), Italy. Gynecol Oncol 1992; 45(2):115-117. Hensikt: Å beskrive langtids resultatene av en sammenligning av cisplatin (C) enkeltstoff med CAP (cisplatin/doxorubicin/cyclophosphamide) og CP (cisplatin/cyclophosphamide) ved avansert ovarial cancer. Studiedesign: Prospektiv randomisert multisenter studie		
Studiekarakteristika Materiale 565 pasienter i stadium III og IV inkludert fra april -80 til august -85. Av opprinnelig 529 var 432 vurderbar for overlevelse i januar -90. Gr.1: n=151 Gr.2: n=146 Gr.3: n=135 Alder: Gj.snitt 56 (18-75) år Intervensjon Doxorubicin = adriamycin Gr.1 (C): cisplatin 50 mg/m² Gr.2 (CP): cisplatin/cyclophosphamide, 50 mg/m² + 650 mg/m² Gr.3 (CAP): Cisplatin/doxorubicin/cyclophosphamide, 50 mg/m² + 50 mg/m² + 650 mg/m² Kurer gitt hver 4 uke, 6 sykler Kontroll Ingen ubehandlet gruppe Endepunkt Observert overlevelse Progresjonsfri overlevelse (PFS) Sykdomsfri overlevelse (DFS) Respons Toksitet Oppløsing Minst 55 mnd (median 80 mnd) Statistisk analyse Kaplan-Meier, Log-rank, Wilcoxon, Cox regresjonsanalyse	Artikkelens resultat og konklusjon Observert overlevelse Gr.1: median overlevelse 19 mnd Gr.2: median overlevelse 20 mnd Gr.3: median overlevelse 23 mnd (n.s.) 5-års observerte overlevelse (%) Gr.1: 17 % Gr.2: 22,4 % Gr.3: 29,2 % (n.s.) 7-års observerte overlevelse Gr.1: 12,2 Gr.2: 17 Gr.3: 21,7 (n.s.) Toksitet / bivirkninger Mer myelosuppresjon med CAP Forfatterens konklusjon Forskjell i overlevelse mellom de tre armene er ikke signifikant. For kombinasjonsbehandling blir standard terapi må fordelene med hensyn til forlenget overlevelse og akseptabel kostnad/toksitet demonstreres tydelig.	Kvalitetsvurdering og kommentarer Vurdering av kvalitet og validitet* 1. Pasientene er fordelt adekvat (randomisert) til intervensjon og kontroll 2. Randomiseringen var skjult 3. Pasienter og behandlere var ikke uvitende med hensyn til hvem som fikk behandling (ikke praktisk mulig) 4. Usikkert om den som vurderte resultatet og evt. analyserte dataene var blindet 5. Gruppene var like ved starten av forsøket 6. Gruppene var likt behandlet utenom intervensjonen 7. Det er gjort fullt rede for alle pasientene som inngikk i forsøket 8. Ikke klart om pasientene er analysert ut fra sin opprinnelige gruppe (intention-to-treat). Statistisk vurdering Studien har ca. 90% styrke til å avsløre 15% forskjell i overlevelse ved parvise sammenligninger. Studien er adekvat analysert. Andre kommentarer Bekrefter funnet i gruppens tidligere publikasjon av samme studie: Anon. 1987 (ref 219). Cisplatin dosen (50 mg/m²) er lav.
Gradering av evidens Kvalitetsklasse: K++ Evidensnivå: I++		

* Se sjekkliste for eksperimentelle studier, Vedlegg 5

Studie (ref 221): Anon. ICON2: randomised trial of single-agent carboplatin against three-drug combination of CAP (cyclophosphamide, doxorubicin, and cisplatin) in women with ovarian cancer. ICON Collaborators. International Collaborative Ovarian Neoplasm Study. Lancet 1998; 352(9140): 1571-1576. Hensikt: ICON 2. Randomisert studie av carboplatin vs. kombinasjonen CAP (cyclophosphamide, doxorubicin and cisplatin) ved ovarial cancer. Studiedesign: Prospektiv randomisert multisenter studie		
Studiekarakteristika Materiale 1526 pasienter inkludert fra januar-91 til juli-97 fra 132 sentre internasjonalt. Gr.1 (carboplatin.): n=760 Gr.2 (CAP): n=766 Stadium I-IV 76,8% stadium III-IV Alder: 36 % var < 55 år, 32% var > 65 år Intervensjon Gr.1: carboplatin i.v. 6 kurer 3 ukers intervall, dose 5 (GFR+25) mg Gr.2: CAP i.v. 6 kurer 3 ukers intervall, dose: cyclophosphamide 500 mg/m², doxorubicin 50 mg/m², cisplatin 50 mg/m² Kontroll Ingen ubehandlet gruppe Endepunkt Observert overlevelse Progresjonsfri overlevelse (PFS) Sykdomsfri overlevelse (DFS) Respons Toksisitet Oppløsing Median 35 mnd (for pasienter i live). Statistisk analyse Kaplan-Meier, Mantel-Cox versjon av log-rank, Cox regresjonsanalyse	Artikkelens resultat og konklusjon Data er ekstrahert fra artikkelen for stadium III og IV pasienter: Observert overlevelse Gr.1: median overlevelse 33 mnd Gr.2: median overlevelse 33 mnd (n.s.) 2-års observert overlevelse Gr.1: 60 % Gr.2: 60 % (n.s.) Progresjonsfri overlevelse (median) Gr.1: 15,5 mnd Gr.2: 17 mnd 1-års progresjonsfri overlevelse Gr.1: 60 % Gr.2: 63 % (n.s.) Toksisitet / bivirkninger CAP mye mer toksisk, med mer hårtavfall (alopesi), leukopeni, kvalme og brekninger. Trombocytopeni vanligere med carboplatin. Data vedrørende toksisitet bare fra Italia. Forfatternes konklusjon Carboplatin alene dosert med AUC metoden er sikkert, effektivt og adekvat standard behandling for pasienter med avansert ovarial cancer.	Kvalitetsvurdering og kommentarer Vurdering av kvalitet og validitet* 1. Pasientene er fordelt adekvat (randomisert) til intervensjon og kontroll 2. Randomiseringen var skjult 3. Pasienter og behandlere var ikke uvitende med hensyn til hvem som fikk behandling (ikke praktisk mulig) 4. Usikkert om den som vurderte resultatet og evt. analyserte dataene var blindet 5. Gruppene var like ved starten av forsøket 6. Gruppene var likt behandlet utenom intervensjonen 7. Det er gjort fullt rede for alle pasientene som inngikk i forsøket 8. Pasientene er analysert ut fra sin opprinnelige gruppe (intention-to-treat). Statistisk vurdering Studien har over 90% styrke til å avdekke 15% forskjell i overlevelse. Studien er adekvat analysert. Andre kommentarer Studiedesignen passer ikke helt med noen av de 4 problemstillingene i denne metodevurderingen da alle stadier er inkludert. 31 % av pasientene hadde ikke resttumor etter operasjonen. Toksisitet er opplyst for 885 pasienter i alle stadier (CAP=430, Carboplatin=455) og gjelder bare pasienter i stadium III og IV. 2. linje behandlingen er kjent for 548 av 871 pasienter som progredierte: 17% fikk taxanbasert behandling og et tilsvarende antall krysset til den andre studiemedikasjonen. *Se sjekkliste for eksperimentelle studier, Vedlegg 5
Gradering av evidens Kvalitetsklasse: K++ Evidensnivå: I++		

Behandlingsmetode 4: Postoperativ kjemoterapi

Studie (ref 222): Bolis G, Favalli G, Danese S, Zanaboni F, Mangili G, Scarabelli C et al. Weekly cisplatin given for 2 months versus cisplatin plus cyclophosphamide given for 5 months after cytoreductive surgery for advanced ovarian cancer. J Clin Oncol 1997; 15(5):1938-1944 Hensikt: Å sammenligne effekten av cisplatin gitt ukentlig i 2 måneder, med cisplatin og cyclofosfamid gitt hver tredje uke i 5 måneder. Studiedesign: Randomisert multisenterstudium..		
Studiekarakteristika Materiale 611 pasienter <75 år med epitelial ovarialcancer stadium III-IV ble randomisert i perioden mars 1989 - oktober 1994. 4 pasienter ble ekskludert. Gr.1: n = 301, alder 57 år (median) Gr.2: n = 306, alder 60 år (median) Intervensjon Gruppe 1: Ukentlig cisplatin 50 mg/m² i 9 uker. Gruppe 2: Cisplatin 50 mg/m² og cyclofosfamid 750 mg/m² hver tredje uke, 6 kurer. Kontroll Ingen ubehandlet gruppe Endepunkt Observert overlevelse Progresjonsfri overlevelse Toksisitet Oppløsing Median oppfølging 3 år, minimum 1 år. Statistisk analyse Log-rank test, Cox regresjonsmodell, Kji-kvadrat tester	Artikkelens resultat og konklusjon 3 og 5-års observert overlevelse Gr.1: 3 år: 44.1% 5 år: 30.9% Gr.2: 3 år: 44.6% 5 år: 36.1% 3 år: n.s., 5 år: n.s. Progresjonsfri overlevelse Gr.1: 3 år: 33.8% Gr.2: 3 år: 35.1% p-verdi ikke angitt Toksisitet / bivirkninger Signifikant mindre håravfall (alopeci) og leukopeni i gr.1. Forfatterens konklusjon Monokjemoterapi med cisplatin er like effektiv som polykjemoterapi med cisplatin og cyclofosfamid hvor cisplatin blir gitt i samme akkumulert dose, men forskjellig doseintensitet.	Kvalitetsvurdering og kommentarer Vurdering av kvalitet og validitet* 1. Pasientene er adekvat randomisert 2. Randomiseringen er skjult 3. Pasienter og behandlere er ikke uvitende (blindet) med hensyn til hvem som fikk behandlingen 4. Den som vurderte resultatet og analyserte dataene var ikke uvitende (blindet) om hvilken behandling pasientene fikk 5. Gruppene var like ved starten av forsøket 6. Gruppene ble behandlet likt utenom intervensjonen 7. Det er bare delvis gjort rede for alle pasientene som inngikk i forsøket 8. Pasientene er analysert ut fra sin opprinnelige gruppe (intention-to-treat). Statistisk vurdering Studien har over 90% styrke til å avdekke 15% forskjell i overlevelse mellom de to gruppene. Studien er adekvat analysert. Andre kommentarer Studien viser at ukentlig cisplatin i 2 måneder gir like god effekt på sykdommen og mindre bivirkninger enn cisplatin/cyclofosfamid gitt hver 3. uke. Regimene gir samme akkumulerte cisplatindose. 9 sentre deltok *Se sjekklister for eksperimentelle studier, vedlegg 5
Gradering av evidens Kvalitetsklasse: K++ Evidensnivå: 1++		

Behandlingsmetode 4: Postoperativ kjemoterapi

Studie (ref 223): Jakobsen A, Bertelsen K, Andersen JE, Havsteen H, Jakobsen P, Moeller KA et al. Dose-effect study of carboplatin in ovarian cancer: a Danish Ovarian Cancer Group study. J Clin Oncol 1997; 15(1):193-198 Hensikt: Å belyse effekten av doblett doseintensitet av carboplatin sammen med fiksert dose cyklofosamid ved ovarialcancer stadium II til IV. Studiedesign: Randomisert multiserierstudie.		
Studiekarakteristika Materiale Ikke tidligere behandlede pasienter med epitelial ovarialcancer i stadium II til IV. Gruppe 1: N = 112, 54 år (median) Gruppe 2: N = 110, 57år (median) Intervensjon Gruppe 1: Carboplatin dosert etter AUC=8, cyklofosamid 500 mg/m² hver 4. uke i alt 6 kurer Gruppe 2: Carboplatin dosert etter AUC=4, cyklofosamid 500 mg/m² hver 4. Uke i alt 6 kurer Kontroll Ingen ubehandlet kontrollgruppe Endepunkt Observert overlevelse Toksisitet Oppfølging Ikke angitt. Studieinkludert februar -91 til juni -94. Innsendt manus april -96. Statistisk analyse Kaplan-Meier og Log rank, samt Kji-kvadrat-tester.	Artikkelens resultat og konklusjon 4-års observert overlevelse Gruppe 1: 27% Gruppe 2: 24% (n.s.) Median overlevelse Begge grupper hadde 19 måneder median overlevelse (n.s.) Toksisitet / bivirkninger Gruppe 1 (høydose): signifikant hyppigere forekomst av grad 3-4 benmargstoksisitet (p<0.0001). Ingen behandlingsrelatert mortalitet. Forfatterens konklusjon Doblet carboplatindose ga ikke økt respons eller overlevelse. Høyeste dose ga økt benmargstoksisitet, ytterligere økning vil kreve stamcelle støtte eller hematopoietisk vekstfaktorstimulering.	Kvalitetsvurdering og kommentarer Vurdering av kvalitet og validitet* 1. Pasientene er fordelt adekvat (randomisert) til intervensjon og kontroll 2. Randomiseringen er skjult (consealed random allocation) 3. Pasienter og behandlere er ikke uvitende (blindet) med hensyn til hvem som fikk behandling 4. Den som vurderte resultatet og evt. analyserte dataene er ikke uvitende (blindet) om hvilken behandling pasientene fikk 5. Gruppene er like ved starten av forsøket 6. Gruppene er behandlet likt utenom intervensjonen 7. Det er gjort rede for alle pasientene som inngikk i forsøket 8. Det er ikke angitt om pasientene er analysert ut fra sin opprinnelige gruppe (intention-to-treat). Statistisk vurdering Studien har 80% styrke til å avdekke 15% forskjell i overlevelse. Studien er adekvat analysert. Andre kommentarer Studien er klart beskrevet og har en relevant problemstilling. Den viser ingen effekt på overlevelse ved doblett carboplatindose, derimot betydelig økt toksisitet. *Se sjekklister for eksperimentelle studier, Vedlegg 5
Gradering av evidens Kvalitetsklasse: K++ Evidensnivå: 1++		

Behandlingsmetode 4: Postoperativ kjemoterapi

Studie (ref 224): McGuire WP, Hoskins WJ, Brady MF, Homesley HD, Creasman WT, Berman ML et al. Assessment of dose-intensive therapy in suboptimally debulked ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study. J Clin Oncol 1995; 13(7):1589-1599. Hensikt: Bedømme eventuell gevinst av å gi dobbel doseintensitet av cyclophosphamide (CY) + cisplatin (C) jevnført med standard dose av CY + C ved avansert ovarialcancer. Studiedesign: GOG prospektivt randomisert kontrollert multisentert studie.		
Studiekarakteristika Materiale Stadium III med resttumor > 1 cm etter primæroperasjon + stadium IV. 485 pasienter inkludert under perioden desember 1986 og april 1990. 458 var evaluerbare. 27 pasienter var ikke evaluerbare (årsaken forklart) Alder median: 60 (20-83) år. Gr.1: standard dose 235 pasienter Gr.2: doseintensivert 223 pasienter Intervensjon Gr.1: Cyclophosphamide 500 mg/m² + cisplatin 50 mg/m² i.v. hver 3. uke ikke for 8 kurer. Gr.2: Cyclophosphamide 1000 mg/m² + cisplatin 100 mg/m² i.v. hver 3. uke for 3-4 kurer. Kontroll Ingen ubehandlet gruppe. Endepunkt Total observert overlevelse Progresjonsfri overlevelse Toksistet Oppløsing Mer enn 4 år Statistisk analyse Kaplan-Meier, Logrank, Kruskal-Wallis ranktest, Mantel-Haenszel, Kji-kvadrat test	Artikkelens resultat og konklusjon Gjennomførbarhet: Median dose (mg/m²): Gr.1: cisplatin 391, cyclophosphamide 3906 Gr.2: cisplatin 394, cyclophosphamide 3943 Relativ doseintensitet: Gr.1: 0,9 Gr.2: 1,77 90% av pasientene i begge gruppene fikk minst 75% av planlagt dose. Median overlevelse Gr.1: 19,5 mnd Gr.2: 21,3 mnd (n.s.) Progresjonsfri overlevelse Gr.1: 12,1 mnd Gr.2: 14,3 mnd (n.s.) Toksistet / bivirkninger Hematologiske, gastrointestinale, febril neutropeni, septiske hendelser, nyretoksistet var signifikant høyere og alvorligere i gr. 2. 39 av 223 pasienter (17%) i gr.2 og 16 av 235 pasienter (7%) i gr.1 utgikk pga. toksistet. 1 pasient i gr.1 og 2 pasienter i gr.2 døde av behandling. Forfatterens konklusjon En dosedobbling av standardregimet cyclophosphamide + cisplatin ved avansert ovarialcancer ga ingen forbedring i totaloverlevelse eller progresjonsfri overlevelse. Derimot fikk man en signifikant økning av alvorlig toksistet.	Kvalitetsvurdering og kommentarer Vurdering av kvalitet og validitet* 1. Pasientene er fordelt adekvat (randomisert) til intervensjon og kontroll 2. Randomiseringen er skjult (consealed random allocation) 3. Pasienter og behandlere er ikke uvitende (blindet) med hensyn til hvem som fikk behandling 4. Den som vurderte resultatet og evt. analyserte dataene er ikke uvitende (blindet) om hvilken behandling pasientene fikk 5. Gruppene er like ved starten av forsøket 6. Gruppene er behandlet likt utenom intervensjonen 7. Det er gjort rede for alle pasientene som inngikk i forsøket 8. Det er ikke angitt om de er analyserte ut fra sin opprinnelige gruppe (intention-to-treat). Statistisk vurdering Studien har mer enn 90% styrke til å avdekke 15% forskjell i overlevelse. Studien er adekvat analysert. Andre kommentarer Studien er klart beskrevet og har en relevant problemstilling. Konklusjonen er valid for våre pasientgrupper. Studien gir ikke støtte for gevinst ved doblet doseintensitet.
Gradering av evidens Kvalitetsklasse: K++ Evidensnivå: 1++		

*Se sjekkliste for eksperimentelle studier, Vedlegg 5

Behandlingsmetode 4: Postoperativ kjemoterapi

Studie (ref 225): Omura GA, Bundy BN, Berek JS, Curry S, Delgado G, Mortel R. Randomized trial of cyclophosphamide plus cisplatin with or without doxorubicin in ovarian carcinoma: a Gynecologic Oncology Group Study. J Clin Oncol 1989; 7(4):457-465. Hensikt: Sammenligne cyclofosfamid-cisplatin kombinasjonens (CP) og cyclofosfamid-cisplatin-doxorubicin(CAP)-kombinasjonens effekt på progresjonsfritt intervall, hyppighet av negative second-look laparotomi og overlevelse. Studiedesign: Randomisert kontrollert multisentrestudie (GOG studie)		
Studiekarakteristika Materiale Fra april 1981 til juli 1985 ble 415 pasienter inkludert med stadium III resttumor <1 cm. 349 pasienter evaluerbare Gr.1, CP: n=176 (median alder 56 år) Gr.2, CAP: n=173 (median alder 53 år) Intervensjon Gr.1, CP: Cyclofosfamid 1000mg/m² og cisplatin 50 mg/m² i.v. hver 3. uke, 8 kurer Gr.2, CAP: Cyclofosfamid 500mg/m² og doxorubicin 50 mg/m² og cisplatin 50 mg/m² i.v. hver 3. uke, 8 kurer Kontroll Ingen ubehandlet gruppe Endepunkt Observert overlevelse Progresjonsfri overlevelse (PFS) Respons bedømt ved "2nd look" operasjon Toksisitet Oppfølging Ikke nøyaktig angitt, 2-7 år? Statistisk analyse 97% og 76% statistisk styrke for å avsløre henholdsvis 15% og 10% økning i 2 års progresjonsfritt intervall. Cox regresjonsanalyse, Kaplan-Meier, Kji-kvadrat tester	Artikkelens resultat og konklusjon Observert overlevelse Gr.1, CP: median 31,2 mnd Gr.2, CAP: median 38,9 mnd (n.s.) Progresjonsfri overlevelse Gr.1, CP: median 22,7 mnd Gr.2, CAP: median 24,6 mnd (n.s.) Toksisitet / bivirkninger Leukocyt - og trombocyt-toksisitet: ingen forskjell mellom gruppene Kvalme/brekninger grad 3: Gr.1, CP: 3,6%, Gr.2, CAP: 9,3% Forfatterens konklusjon Cyclofosfamid-adriamycin-cisplatin-kombinasjonen er ikke bedre enn cyclofosfamid-cisplatin.	Kvalitetsvurdering og kommentarer Vurdering av kvalitet og validitet* 1. Pasientene er fordelt adekvat (randomisert) til intervensjon og kontroll 2. Vet ikke om randomiseringen er skjult 3. Pasienter og behandlere var ikke uvitende med hensyn til hvem som fikk behandling 4. Vet ikke om den som vurderte resultatet og evt. analyserte dataene var blindet 5. Gruppene var like ved starten av forsøket 6. Vet ikke om gruppene var likt behandlet utenom intervensjonen fordi residivbehandlingen ikke er angitt 7. Det er gjort rede for alle pasientene som inngikk i forsøket 8. Pasientene er ikke analysert ut fra sin opprinnelige gruppe (intention-to-treat) Statistisk vurdering Studien har mer enn 90% styrke til å avdekke 15% forskjell i overlevelse. Studien er adekvat analysert. Andre kommentarer Mange ikke-evaluerbare pasienter (16%). Bare pasienter med små rester ble inkludert - 29% hadde ingen residualtumor – og resultatene er ikke valide for ikke optimalt opererte. Det er en styrke ved studien at den bare inkluderer pasienter med <1 cm resttumor, men dette reduserer generaliserbarheten. *Se sjekklister for eksperimentelle studier, Vedlegg 5
Gradering av evidens Kvalitetsklasse: K++ Evidensnivå: I++		

Behandlingsmetode 4: Postoperativ kjemoterapi

Studie (ref 226): 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. <i>Journal of the National Cancer Institute</i> 2000; 92(9):699-708 Hensikt: Å konfirmere funnene fra GOG111 studien (ref 224) som viste at paclitaxel-cisplatin ga bedre overlevelse enn cyclofosfamid-cisplatin Studiedesign: Kanadisk-Europeisk randomisert multisenter studie		
Studiekarakteristika Materiale 680 pasienter med stadium IIb-IV epitelial ovarialcancer (84% med makroskopisk resttumor etter operasjon, 63% >1cm) inkludert i perioden april 1994 - august 1995. Gr 1, Pac-Cis: 342 pasienter, 290 fullførte. Gr 2, Cyklo-Cis: 338 pasienter, 267 fullførte. Median alder 58 år i begge grupper. Intervensjon Gr 1: Paclitaxel 175 mg/m²/3 timer + Cisplatin 75 mg/m² Gr 1I: Cyclofosfamid 750 mg/m² + Cisplatin 75 mg/m². Begge regimer 6-9 kurser med 3 ukers intervall Kontroll Ingen ubehandlet gruppe Endepunkt Observert overlevelse Progresjonsfri overlevelse Toksisitet Oppfølging Median 38,5 måneder Statistisk analyse Kaplan-Meier, log rank test, Cox regresjonsanalyse, Fischer eksakt test, Kji-kvadrat tester. 600 pasienter beregnet å gi 80% styrke til å påvise 33% forlenget progresjonsfri overlevelse	Artikkelens resultat og konklusjon Median overlevelse Gr 1: 35,6 måneder. Gr 2: 25,8 måneder (p=0.0016) Progresjonsfri overlevelse Gr 1: 15,5 måneder, Gr 2: 11,5 måneder (p=0.0005) Toksisitet / bivirkninger Gr 1: Ofte nyalgi, neurotoksisitet, alopeci og hypersensitivitetsreaksjoner Gr 2: Ofte alvorlig hematologisk toksisitet Forfatterens konklusjon Studien bekrefter at observert overlevelse og progresjonsfri overlevelse forlenges ved bruk av paclitaxel sammenlignet med cyclofosfamid. Paclitaxel-cisplatin anses som det nye standardregime for behandling av avansert ovarialcancer.	Kvalitetsvurdering og kommentarer Vurdering av kvalitet og validitet* 1. Pasientene er fordelt adekvat (randomisert) til intervensjon og kontroll 2. Randomiseringen var skjult 3. Pasienter og behandlere var ikke uvitende med hensyn til hvem som fikk behandling 4. Den som vurderte resultatet og evt. analyserte dataene var blindet 5. Gruppene var like ved starten av forsøket 6. Vet ikke om gruppene var likt behandlet utenom intervensjonen fordi residivbehandlingen ikke er angitt. 7. Det er gjort rede for alle pasientene som inngikk i forsøket 8. De analysert ut fra sin opprinnelige gruppe (intention-to-treat) Statistisk vurdering Studien hadde mer enn 90% styrke til å påvise 15% forskjell i overlevelse. Studien er adekvat analysert. Andre kommentarer Stort og viktig arbeid som bekrefter paclitaxel's nytte i ovarialcancerbehandlingen.
Gradering av evidens Kvalitetsklasse: K++ Evidensnivå: I++		

*Se sjekklister for eksperimentelle studier, Vedlegg 5

Studie (ref 227): Swenerton K, Jeffrey J, Stuart G, Roy M, Krepert G, Carmichael J et al. Cisplatin-cyclophosphamide versus carboplatin-cyclophosphamide in advanced ovarian cancer: a randomized phase III study of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. <i>J Clin Oncol</i> 1992; 10(5):718-726. Hensikt: Sammenligne toksisitet og effekt for carboplatin + cyklofosfamid og standard cisplatin + cyklofosfamid. Studiedesign: Randomisert multisenter studie		
Studiekarakteristika Materiale Stadium III-IV epitelial ovarialcancer med resttumor (59% > 2cm) etter operasjon. Alder 24-83 år (median 61). 447 pasienter inkludert (planlagt 650), 417 pasienter evaluerbare, i perioden juli 1985 - mars 1989. Gr.1, cisplatin + cyklofosfamid: 210 pasienter Gr.2, carboplatin + cyklofosfamid: 207 pasienter Intervensjon Gr. 1: cisplatin 50 mg/m² + cyklofosfamid 600 mg/m² Gr 2: carboplatin 300 mg/m² + cyklofosfamid 600 mg/m² 6 kurser, 4 ukers intervall Kontroll Ingen ubehandlet gruppe Endepunkt Observert overlevelse Progresjonsfri overlevelse Toksisitet Oppfølging Median 47 måneder (minimum 20 måneder) Statistisk analyse Kaplan-Meier, Log rank, Cox regresjonsanalyse, Fischer eksakt test, Kji-kvadrat test. Man beregnet at 530 pasienter var nødvendig for med 80% styrke å påvise 1,6 x økning i median progresjonsfri overlevelse.	Artikkelens resultat og konklusjon Median overlevelse Gr.1: 100 uker Gr.2: 110 uker (n.s.) Median progresjonsfri overlevelse Gr.1: 56 uker Gr.2: 58 uker (n.s.) Toksisitet / bivirkninger Cisplatin-behandlede pasienter utviklet oftere neuro- og nefropati. Carboplatin-behandlede pasienter fikk oftere myelosuppresjon, spesielt trombocytopeni, og infeksjon. Gastrointestinal toksisitet var lik i begge grupper. Forfatterens konklusjon Regimene viste ingen signifikant forskjell i effekt bedømt ved overlevelse og progresjonsfri overlevelse. Begge regimer er greie å anvende, men ingen synes optimale. Bivirkningsprofilen er forskjellig.	Kvalitetsvurdering og kommentarer Vurdering av kvalitet og validitet* 1. Pasientene er fordelt adekvat (randomisert) til intervensjon og kontroll 2. Randomiseringen var skjult 3. Pasienter og behandlere var ikke uvitende med hensyn til hvem som fikk behandling 4. Den som vurderte resultatet og evt. analyserte dataene var ikke blindet 5. Gruppene var like ved starten av forsøket 6. Vet ikke om gruppene var likt behandlet utenom intervensjonen fordi residivbehandlingen ikke er angitt 7. Det er gjort rede for alle pasientene som inngikk i forsøket 8. De er ikke analysert ut fra sin opprinnelige gruppe (intention-to-treat). Statistisk vurdering En 15% forskjell i overlevelse mellom gruppene kan avsløres med over 90% sikkerhet. Studien er adekvat analysert. Andre kommentarer Færre pasienter ble inkludert enn planlagt grunnet dårlig tilgang - spesielt etterat en intermanalyse ikke viste forskjell. Konklusjonene er likevel pålitelige da det fortsatt er god styrke i studien. *Se sjekkliste for eksperimentelle studier, Vedlegg 5
Gradering av evidens Kvalitetsklasse: K++ Evidensnivå: I++		

Behandlingsmetode 4: Postoperativ kjemoterapi

Studie (ref 228): Trope C, Andersson H, Björkholm E, Frankendal B, Himmelman A, Hogberg T et al. Doxorubicin-melphalan with and without cisplatin in advanced ovarian cancer--ten-year survival results from a prospective randomized study by the Swedish Cooperative Ovarian Cancer Study Group. Acta Oncol 1996; 35 Suppl 8:109-118. Hensikt: Bedømme gevinsten av å gi cisplatin(C) i tillegg til standard melphalan (M) + doxorubicin (A) ved avansert ovarialcancer Studiedesign: Randomisert kontrollert multiserierstudie		
Studiekarakteristika Materiale Stadium III+IV med resttumores >2cm, serøse og anaplastiske tumores. 300 pasienter inkludert i perioden mai 1981 – desember 1983, 295 evaluerbare. Alder 15-70 år. Gruppe I MA: 153 pasienter Gruppe II MAC: 143 pasienter Intervensjon Gr. 1: Melphalan 0.4 mg/m² + Doxorubicin 40 mg/m² Gr. 2: Melphalan 0.4 mg/m² + Doxorubicin 40 mg/m² + Cisplatin 50 mg/m² 4 kurser med 4 ukers intervall, deretter 6 kurser med 6 ukers intervall. Kontroll Ingen ubehandlet gruppe Endepunkt Korrigert overlevelse* Progresjonsfri overlevelse Toksisitet Oppløsing 10 år eller mer Statistisk analyse Kaplan-Meier, Log rank, Cox regresjonsanalyse, Wilcoxon test, Kji-kvadrat-test * pasienter død av annet årsak sensurert	Artikkelens resultat og konklusjon 5-års korrigert overlevelse Gr 1: 13% Gr 2: 25% (p<0.0001) 10-års korrigert overlevelse Gr 1: 10% Gr 2: 18% Median overlevelse Gr 1: 19 måneder Gr 2: 26 måneder (p=0.04) Median progresjonsfri overlevelse Gr 1: 13 måneder Gr 2: 19 måneder (p<0.01) Toksisitet / bivirkninger Dosereduksjon/seponering: Gr 1: 22% / 5% Gr 2: 53% / 18% Forfatternes konklusjon MAC er bedre enn MA. MAC-regimet er mer toksisk, men tolerabelt. Subgruppeanalyse: Overlevelsesgevinst bare for stadium III, for serøse svulster, og for pasienter <50 år.	Kvalitetsvurdering og kommentarer Vurdering av kvalitet og validitet* 1. Pasientene er fordelt adekvat (randomisert) til intervensjon og kontroll 2. Randomiseringen var skjult 3. Pasienter og behandlere var ikke uvitende med hensyn til hvem som fikk behandling 4. Den som vurderte resultatet og evt. analyserte dataene var ikke blindet 5. Gruppene var like ved starten av forsøket 6. Vet ikke om gruppene var likt behandlet utenom intervensjonen fordi residivbehandlingen ikke er angitt 7. Det er gjort rede for alle pasientene som inngikk i forsøket 8. Uklart angitt om de er analysert ut fra sin opprinnelige gruppe (intention-to-treat). Statistisk vurdering Studien har 90% styrke til å avdekke 15% forskjell i overlevelse mellom gruppene. Studien er litt uoversiktlig, men adekvat analysert. Andre kommentarer Bare serøse og anaplastiske svulster inkludert (ca. 80% av ovarialcancer) Resultater fra subgruppeanalysene blir usikre grunnet få pasienter. Et par trykktfeil i artikkelen er oppklart. *Se sjekkliste for eksperimentelle studier, Vedlegg 5
Gradering av evidens Kvalitetsklasse: K++ Evidensnivå: 1++		

Behandlingsmetode 4: Postoperativ kjemoterapi

Studie (ref 230): Alberts DS, Liu PY, Hannigan EV, O'Toole R, Williams SD, Young JA et al. Intraperitoneal cisplatin plus intravenous cyclophosphamide versus intravenous cyclophosphamide plus intravenous cisplatin in patients with stage III ovarian cancer. <i>N Engl J Med</i> 1996; 335(26):1950-1955 Hensikt: Sammenligne cisplatin administrert intraperitonealt med cisplatin administrert intravenøst til pasienter med tidligere ubehandlet stadium III ovarial cancer og resttumor etter operasjon ikke større enn 2 cm. Studiedesign: Prospektiv randomisert multisentert studie		
Studiekarakteristika Materiale Av 654 inkluderte pasienter i perioden juni-86 til juli-92 var 546 evaluerbare. Gr.1: n=267 Gr.2: n=279 Alder: Gr.1: median 59 år Gr.2: median 56 år Intervensjon Gr.1: I.p. cisplatin 100 mg/m² + i.v. cyclophosphamide 600 mg/m² hver 3. uke Gr.2: I.v. cisplatin 100 mg/m² + i.v. cyclophosphamide 600 mg/m² hver 3. uke Kontroll Ingen ubehandlet gruppe. Endepunkt Observert overlevelse Respons Toksitet Oppløsing Opplyses ikke, publisert ca 4 år etter inklusjonsslutt. Statistisk analyse Cox regresjonsanalyse, Fischer eksakt test	Artikkelens resultat og konklusjon Observert overlevelse Gr.1: median overlevelse 49 mnd Gr.2: median overlevelse 41 mnd Risiko for død (gr.1 vs. gr.2) 0,76 (95% CI: 0,61-0,96), p=0,02 Toksitet / bivirkninger Gr.1: Mer abdominalsmert. Gr.2: Mer granulocytopeni, leukocytopeni, p=0,002 Mer tinnitus, hørselstap, p=0,01, Neuromuskulær toksitet, p=0,02 Forfatterens konklusjon Sammenlignet med intravenøst cisplatin gir intraperitonealt cisplatin signifikant bedre overlevelse og har signifikant færre toksiske effekter hos pasienter med stadium III ovarial cancer med resttumores mindre enn 2 cm.	Kvalitetsvurdering og kommentarer Vurdering av kvalitet og validitet* 1. Pasientene er fordelt adekvat (randomisert) til intervensjon og kontroll 2. Randomiseringen var skjult 3. Pasienter og behandlere var ikke uvitende med hensyn til hvem som fikk behandling (ikke praktisk mulig) 4. Usikkert om den som vurderte resultatet og evt. analyserte dataene var blindet 5. Gruppene var like ved starten av forsøket (med unntak av en liten forskjell i alder.) 6. Gruppene var likt behandlet utenom intervensjonen 7. Det er gjort rede for alle pasientene som inngikk i forsøket 8. Pasientene er analysert ut fra sin opprinnelige gruppe (intention-to-treat). Statistisk vurdering Studien har over 90% styrke til å avdekke 15% forskjell i overlevelse mellom gruppene. Adekvat statistisk analyse. Andre kommentarer Den første fase 3 studie av intraperitonealt versus intravenøs cisplatin. De beskriver styrkeberegninger for forsøket. I.p. ga 20% lenger median overlevelse og 24% lavere dødsrisiko. *Se sjekklister for eksperimentelle studier, Vedlegg 5
Gradering av evidens Kvalitetsklasse: K+ Evidensnivå: I+		

Behandlingsmetode 4: Postoperativ kjemoterapi

Studie (ref 229): Anon. Medical Research Council study on chemotherapy in advanced ovarian cancer. Medical Research Council's Working Party on ovarian cancer. Br J Obstet Gynaecol 1981; 88(12):1174-1185 Hensikt: Å sammenligne effekten av kontinuerlig enkeltcytostatikum med en pulset trestoffkombinasjon i tillegg til kirurgi. Studiedesign: Prospektiv randomisert multisentert studie		
Studiekarakteristika Materiale 296 inkluderte pasienter i perioden desember-76 til juni-79 fra 72 institusjoner hvorav 27 undervisingssykehus. 52 institusjoner inkluderte <5 pasienter. 32 pasienter ekskludert fordi de ikke fylte inklusjonskriteriene, og 3 "lost to follow-up". Totalt 261 evaluerbare. Gruppe 1: n= 131 Gruppe 2: n= 130 Alder: <50 - >70 Intervensjon Gr. 1 (S): Cyclophosphamide 100 mg d pr. oralt Gr. 2 (T): Cyclophosphamide 200 mg d . pr. oralt på dag 1-14, Hexamethylmelamine 200 mg d. pr. oralt på dag 1-14, Methotrexate 50 mg pr. oralt d. 1 og d. 8 Kontroll Ingen ubehandlet gruppe. Endepunkt Aktivitetindeks: 0-4 (analogt til WHO) Observert overlevelse Respons Toksisitet Oppfølging 3-27 mnd Statistisk analyse Mantel Haenszel	Artikkelens resultat og konklusjon Observert overlevelse Gruppe 1 (S): Median overlevelse ca 10 mnd Gruppe 2 (T): Median overlevelse ca 12 mnd P= 0.25 (n.s.), avlest fra figur Toksisitet / bivirkninger Kombinasjonsbehandlingen hadde mest bivirkninger Forfatterens konklusjon Overlevelse og "aktivitetsindeks" var lik i de to behandlingsarmene. Det var marginal bedre effekt ved trestoffkombinasjonen, men denne hadde større toksisitet.	Kvalitetsvurdering og kommentarer Vurdering av kvalitet og validitet* 1. Pasientene er fordelt adekvat (randomisert) til intervensjon og kontroll 2 Randomiseringen var skjult 3. Pasienter og behandlere var ikke uvitende med hensyn til hvem som fikk behandling (ikke praktisk mulig) 4. Usikkert om den som vurderte resultatet og evt. analyserte dataene var blindet 5. Gruppene var delvis like ved starten av forsøket (liten forskjell i alder, differensieringsgrad av tumor) 6. Gruppene var likt behandlet utenom intervensjonen 7. Det er ikke gjort fullt rede for alle pasientene som inngikk i forsøket 8. De er delvis analysert ut fra sin opprinnelige gruppe (intention-to-treat). Statistisk vurdering Studien er adekvat analysert. Studien har over 80% styrke til å avdekke 15% forskjell i overlevelse mellom gruppene. Andre kommentarer Studiefordeling ikke angitt. Presentasjonsformen litt uvanlig sammenlignet med dagens standard. Overlevelse lest av kurven da det ikke gies tall. Angir separat resultater for 180 av 204 der det ved reanalyse var enighet om histologien. Forskjellig fordeling av prognostiske faktorer: Alder, differensieringsgrad Alder angitt i 4 grupper, angir ikke median eller spredning *Se sjekkliste for eksperimentelle studier, Vedlegg 5
Gradering av evidens Kvalitetsklasse: K+ Evidensnivå: 1+		

Behandlingsmetode 4: Postoperativ kjemoterapi

Studie (ref 231): Bertelsen K, Jakobsen A, Andersen JF, Ahrons S, Pedersen PH, Kiaer H et al. A randomized study of cyclophosphamide and cis-platinum with or without doxorubicin in advanced ovarian carcinoma. Gynecol Oncol 1987; 28(2):161-169 Hensikt: Sammenligne CAP (Cyklofosfamid, adriamycin og cisplatin) med CP (Cyklofosfamid, cisplatin) i en randomisert studie. Studiedesign: Prospektiv randomisert studie.		
Studiekarakteristika Materiale Fra september-81 til oktober-84 ble 276 pasienter i stadium III og IV og < 70 år randomisert i Danmark (DACOVA). 267 av dem var evaluerbare. Gr.1, CP: N = 135 (median alder 55 år) Gr.2, CAP: N = 132 (median alder 59 år) Intervensjon Gr.1, CP: cyklofosamid 500 mg/m² og cisplatin 60 mg/m²; 12 sykler Gr.2, CAP: cyklofosamid 500 mg/m², doxorubicin 40 mg/m² og cisplatin 60 mg/m²; 12 sykler Kontroll Ingen ubehandlet gruppe Endepunkt Observert overlevelse Progresjonsfri overlevelse Respons Toksisitet Oppfølging 28-56 mnd Statistisk analyse Kaplan-Meier, Mantel-Haenszel test	Artikkelens resultat og konklusjon Observert overlevelse Gr.1, CP: median 21 mnd Gr.2, CAP: median 25,6 mnd (p=0,47) Toksisitet / bivirkninger Ingen forskjell m.h.t. leukocytter. 30% av alle pasientene fikk neuropati, men ingen forskjell mellom gruppene. Forfatterens konklusjon Ingen forskjell m.h.t. median overlevelse i de to gruppene, og adriamycin forbedrer hverken komplett respons eller overlevelse.	Kvalitetsvurdering og kommentarer Vurdering av kvalitet og validitet* 1. Pasientene er fordelt adekvat (randomisert) til intervensjon og kontroll 2. Vet ikke om randomiseringen er skjult 3. Pasienter og behandlere var ikke uvitende med hensyn til hvem som fikk behandling 4. Vet ikke om den som vurderte resultatet og evt. analyserte dataene var blindet 5. Gruppene var like ved starten av forsøket 6. Vet ikke om gruppene var likt behandlet utenom intervensjonen fordi residivbehandlingen ikke er angitt 7. Det er gjort rede for alle pasientene som inngikk i forsøket 8. Pasientene er analysert ut fra sin opprinnelige gruppe (intention-to-treat). Statistisk vurdering Studien har over 80% styrke til å avdekke 15% forskjell i overlevelse. Studien er adekvat analysert. Andre kommentarer Adriamycin bedrer ikke resultatet. Planen var 12 behandlingssykler, men ved manglende respons etter 3 mnd ble behandlingen avbrutt, eller senere ved progresjon. *Se sjekklister for eksperimentelle studier, Vedlegg 5
Gradering av evidens Kvalitetsklasse: K+ Evidensnivå: 1+		

Behandlingsmetode 4: Postoperativ kjemoterapi

Studie (ref 232): Bertelsen K, Jakobsen A, Stroyer J, Nielsen K, Sandberg E, Andersen JE et al. A prospective randomized comparison of 6 and 12 cycles of cyclophosphamide, adriamycin, and cisplatin in advanced epithelial ovarian cancer: a Danish Ovarian Study Group trial (DACOVA). <i>Gynecol Oncol</i> 1993; 49(1):30-36 Hensikt: Undersøke om 6 kurer CAP var like effektivt som 12 kurer med mindre bivirkninger. Studiedesign: Randomisert kontrollert, multisenterstudie. 2:1 randomisering. Intention to treat.		
Studiekarakteristika Materiale I perioden januar 1986 –november 1988 ble 202 pasienter med epithelial ovarialcancer stadium III-IV behandlet. 136 og 66 pasienter fikk henholdsvis 6 og 12 CAP-sykler. Intervensjon Gr. 1, CAP 6: 6 kurer cyclophosphamid 500 mg/m², adriamycin 40 mg/m², cisplatin 60 mg/m² hver 4. Uke. Gr. 2, CAP 12: 12 kurer = med samme doser som ovenfor. Kontroll Ingen ubehandlet gruppe Endepunkt Observert overlevelse Oppfølging Median oppfølging 51 måneder (32-66 måneder) Statistisk analyse Mantel-Haenszel test.	Artikkelens resultat og konklusjon 3-års observert overlevelse Gr.1, CAP 6: 29% Gr.2, CAP 12: 35% (n.s., p=0,45) Median overlevelse Gr. 1, CAP 6: 23 måneder Gr. 2, CAP 12: 27 måneder (n.s.) Toksisitet / bivirkninger Gr.1, CAP 6: Nevrotoksitet grad I = 29% Gr.2, CAP 12: Nevrotoksitet grad I = 40% Forfatterens konklusjon Studien viste ingen sammenheng mellom kumulative doser og overlevelse. Toksisitet og kostnaden er for høy til å anbefale CAP x 12.	Kvalitetsvurdering og kommentarer Vurdering av kvalitet og validitet* 1. Pasientene er adekvat randomisert, men randomisert 2:1 2. Randomiseringen er skjult 3. Pasienter og behandlere er ikke uvitende (blindet) med hensyn til hvem som fikk behandlingen 4. Den som vurderte resultatet og analyserte dataene var ikke uvitende (blindet) om hvilken behandling pasientene fikk 5. Gruppene har ulik størrelse idet CAP6 og CAP 12 er randomisert 2:1 6. Gruppene behandlet ulikt utenom intervensjonen 7. Det er gjort rede for alle pasientene som inngikk i forsøket 8. Pasientene er analysert ut fra sin opprinnelige gruppe (intention-to-treat). Statistisk vurdering Studien har ca. 70% styrke til å avdekke 15% forskjell i overlevelse mellom de to gruppene i studien. Studien er adekvat analysert. Andre kommentarer Bare 33 av 66 pasienter i CAP 12-gruppen fullførte 12 CAP-kurer. Gruppene er ulikt store, og ulik behandling utenom intervensjonen svekker resultatets validitet. Gruppene er behandlet ulikt utenom intervensjonen idet pasienter i CAP 6-gruppen fikk ytterligere 6 CAP-cycler hvis partiell kirurgisk respons etter second-look operasjon etter de første 6 CAP-cycler (34 pasienter) *Se sjekkliste for eksperimentelle studier, Vedlegg 5
Gradering av evidens Kvalitetsklasse: K+ Evidensnivå: I+		

Behandlingsmetode 4: Postoperativ kjemoterapi

Studie (233): Gore M, Mainwaring P, A'Hern R, Macfarlane V, Slevin M, Harper P et al. Randomized trial of dose-intensity with single-agent carboplatin in patients with epithelial ovarian cancer. London Gynaecological Oncology Group. J Clin Oncol 1998; 16(7):2426-2434. Hensikt: Undersøke betydningen av doseintensitet av platinum ved enkeltstoff carboplatinbehandling. Studiedesign: Randomisert multiserierstudie.			Kvalitetsvurdering og kommentarer Vurdering av kvalitet og validitet 1. Pasientene er adekvat randomisert 2. Randomiseringen var skjult 3. Pasienter og behandlere var ikke vitende (blindet) med hensyn til hvem som fikk behandling 4. Den som vurderte resultatet og evt. analyserte dataene var ikke vitende (blindet) om hvilken behandling pasientene fikk 5. Gruppene var like ved starten av forsøket 6. Gruppene ble behandlet fikt utenom intervensjonen 7. Det ble gjort rede for alle pasientene som inngikk i forsøket 8. Pasientene ble også analysert ut fra sin opprinnelige gruppe (intention-to-treat). Statistisk vurdering Studien har ca. 80% styrke til å avdekke 15% forskjell i overlevelse. Studien er adekvat analysert. Andre kommentarer Studien er ikke en ren doseintensitetsstudie, men også dose-effekt studie. Forfatterne har ingen holdepunkter for konklusjonen "mer enn 2 ganger økt doseintensitet er sannsynligvis nødvendig for å oppnå effekt".	
Studiekarakteristika Materiale 240 pasienter med avansert epitelial ovarialcancer stadium (I) II-IV, hvorav 22 pasienter hadde residiv etter tidligere stadium I uten tidligere kjemoterapi, ble randomisert i perioden mars 1987-april 1995. Alder 23-80 år. 227 pasienter var evaluerbare. Gruppe 1: N=117, 57 år (median) Gruppe 2: N=110, 55 år (median) Intervensjon Gruppe 1: Behandlingsintensjon dosert etter AUC =6 (Calverts formel), 6 kurer med 4 ukers intervall. Gruppe 2: Behandlingsintensjon dosert etter AUC=12, 4 kurer med 4 ukers intervall. Kontroll Ingen ubehandlet gruppe Endepunkt Observert overlevelse Progresjonsfri overlevelse Toksisitet Oppfølging 2-10 år Statistisk analyse Å påvise en økning i 2-års aktuariisk overlevelse fra 45% til 65%; Styrke 90% krever 214 pasienter. Cox regresjonsanalyse, Logrank-test, Mann-Whitney			Artikkelens resultat og konklusjon 2-års observert overlevelse Gruppe 1: 59% (95% CI 49-68) Gruppe 2: 58% (95% CI 47-67) (n.s.) 5-års observert overlevelse Gruppe 1: 31% (95% CI 19-43), median 29 mnd. Gruppe 2: 34% (95% CI 24-46), median 36 mnd. (n.s.) Progresjonsfri 2-års overlevelse Gruppe 1: 29% (95% CI 21-38) Gruppe 2: 29 % (95% CI 20-38) (n.s.) Progresjonsfri 5-års overlevelse Gruppe 1: 17% (95% CI 9-26), median 12 mnd Gruppe 2: 4% (95% CI 14-31), median 11 mnd (n.s.) Toksisitet / bivirkninger Gruppe 1 (Gruppe 2 i parentes): Myelotoksisitet grad 3-4: - Leukopeni 0% (75%) - Tromboocytopeni 0% (94%) Infeksjon 0% (10%) Kvalme/brekninger 11% (12%) Alopeci 0% (3%) Blodtransfusionsbehov 12% (76%) Platetransfusionsbehov 1% (75%) Hospitaliseringsbehov (median) 0 dager (19 dager) Forfatterens konklusjon Det er mulig å gi 4 kurer carboplatin AUC 12 uten granulocytstimulerende faktor, dog med signifikant hematologisk toksisitet. Mer enn 2 ganger økning i doseintensitet er sannsynligvis nødvendig for å oppnå en signifikant effekt på overlevelse, men da blir bennargstimulerende behandling nødvendig.	
Gradering av evidens Kvalitetsklasse: K+ Evidensnivå: 1+			*Se sjekkliste for eksperimentelle studier, Vedlegg 5	

Behandlingsmetode 4: Postoperativ kjemoterapi

Studie (ref 234): Joly F, Heron JF, Kerbrat P, Chauvergne J, Rios M, Mayer F et al. High-dose platinum versus standard dose in advanced ovarian carcinoma: a randomized trial from the Gynecologic Cooperative Group of the French Comprehensive Cancer Centers (FNCLCC). <i>Gynecologic Oncology</i> 2000; 78(3 Pt 1):361-368. Hensikt: Sammenligne effekten av høydose platinum (cisplatin/carboplatin) og standard dose cisplatin, begge regimer kombinert med cyclofosfamid, ved avansert ovarialcancer. Studiedesign: Randomisert multiserterstudie.		
Studiekarakteristika Materiale 195 pasienter (tidligere ikke behandlet) med ovarialcancer i stadium IIb-IV med makroskopisk resttumor etter operasjon. Alder 25-72 år Gr.1: n= 96, 55 år (median) Gr.2: n= 99, 55 år (median) Intervensjon Gr.1 (CCC): cisplatin 100 mg/m² og carboplatin 300 mg/m² og cyclofosfamid 600 mg/m² gitt i.v. hver 4. uke i 6 sykler. Gr.2 (CC): cisplatin 100 mg/m² og cyclofosfamid 600 mg/m² gitt i.v. hver 4. uke i 6 sykler. Kontroll Ingen ubehandlet kontrollgruppe Endepunkt Observert overlevelse Progresjonsfri overlevelse Toksisitet Oppfølging Median oppfølgingstid 53 måneder (1-79 måneder) Statistisk analyse Statistisk styrkeberegning tilsa at 340 pasienter burde inkluderes, men kun 195 pasienter er inkludert. Kaplan-Meier, Log rank, Fishers eksakt test	Artikkelens resultat og konklusjon 3-års observert overlevelse Gr.1 (CCC): 42 % Gr.2 (CC): 33 % (n.s.) Progresjonsfri overlevelse 3-års progresjonsfri overlevelse: Gr.1 (CCC): 22 % Gr.2 (CC): 11 % (p=0.01) Median progresjonsfri overlevelse: Gr.1 (CCC): 17,4 måneder Gr.2 (CC): 13 måneder Toksitet / bivirkninger Høyere ototoksitet grad 3-4 i Gr.1 (p<0.001). Høyere hematologisk toksitet i Gr.1 (p<0.001). Frafallet var høyere i Gr.1 pga. toksitet. Forfatterens konklusjon Høydose platin bedrer progresjonsfri overlevelse, men har ikke effekt på totaloverlevelse. Pga. høyere toksitet anbefales ikke dette høydose platin-regimet.	Kvalitetsvurdering og kommentarer Vurdering av kvalitet og validitet* 1. Pasientene er fordelt adekvat (randomisert) til intervensjon og kontroll 2. Randomiseringen er skjult (consealed random allocation) 3. Pasienter og behandlere er ikke uvitende (blindet) med hensyn til hvem som fikk behandling 4. Det er uvisst om den som vurderte resultatet og evt. analyserte dataene er uvitende (blindet) om hvilken behandling pasientene fikk 5. Gruppene er like ved starten av forsøket 6. Gruppene er behandlet likt utenom intervensjonen 7. Det er gjort rede for alle pasientene som inngikk i forsøket 8. Pasientene er analysert ut fra sin opprinnelige gruppe (intention-to-treat). Statistisk vurdering Studien har knapt 80% styrke til å avdekke 15% forskjell i overlevelse. Studien er adekvat analysert, men fremstillingen er noe mangelfull. Andre kommentarer Randomiseringsprosedyren er ikke beskrevet i detalj. Resultatene indikerer noe høyere 3-års total- og progresjonsfri overlevelse ved høydose platin-regimet, men med betydelig økt toksisitet anbefales dette regimet ikke.
Gradering av evidens Kvalitetsklasse: K+ Evidensnivå: I+		

*Se sjekklister for eksperimentelle studier, Vedlegg 5

Behandlingsmetode 4: Postoperativ kjemoterapi

Studie (ref 235): Lambert HE, Rustin GJ, Gregory WM, Nelstrop AE. A randomized trial of five versus eight courses of cisplatin or carboplatin in advanced epithelial ovarian carcinoma. A North Thames Ovary Group Study. Ann Oncol 1997; 8(4):327-333 Hensikt: Å sammenligne effekten av 5 versus 8 kurer med platinumterapi ved ovarialcancer. Studiedesign: Randomisert multisenersstudie		
Studiekarakteristika Materiale 255 pasienter med ovarialcancer stadium Ic - IV, tidligere ikke behandlet ble inkludert, hvorav 233 randomisert. Alder: 17-79, median 62 år. Gruppe 1: (5 kurer) N=118 Gruppe 2: (8 kurer) N=115 Intervensjon Gruppe 1: Planlagt 5 kurer med enten carboplatin 400 mg/m² eller cisplatin 75 mg/m², 4 ukers intervall. Halvparten av pasientene fikk carboplatin, halvparten cisplatin. Gruppe 2: Planlagt 8 kurer med enten carboplatin 400 mg/m² eller cisplatin 75 mg/m², 4 ukers intervall. Halvparten av pasientene fikk carboplatin, halvparten cisplatin Kontroll Ingen ubehandlet kontrollgruppe Endepunkt Observert overlevelse Progresjonsfri overlevelse Toksisitet Oppfølging Ca. 5 år Statistisk analyse Kaplan-Meier, log-rank test. Multivariat Cox analyse.	Artikkelens resultat og konklusjon Observert overlevelse (total) Gruppe 1: 24 måneder median Gruppe 2: 24 måneder median (p=0.53) Progresjonsfri / sykdomsfri overlevelse Gruppe 1: 12 måneder median Gruppe 2: 13 måneder median (p=0.29) Toksisitet / bivirkninger Gruppe 1: Ingen pasienter trakk seg fra studien frivillig. 3 pasienter ble trukket fra studien på grunn av toksisitet. 2 pasienter hadde grad 3 myelotoksisitet. Gruppe 2: 9 pasienter trakk seg fra studien frivillig. 11 ble trukket på grunn av toksisitet. 7 pasienter hadde grad 3 myelotoksisitet. Statistisk signifikans er ikke angitt. Forfatterens konklusjon Pr i dag har man ikke holdepunkt for å gi mer enn 5 kurer med enkelt-stoff platinum i primærbehandlingen av ovarialcancer. Flere kurer gir mere bivirkninger.	Kvalitetsvurdering og kommentarer Vurdering av kvalitet og validitet* 1. Pasientene er fordelt adekvat (randomisert) til intervensjon og kontroll 2. Randomiseringen er skjult (consealed random allocation) 3. Pasienter og behandlere er ikke vitende (blindet) med hensyn til hvem som fikk behandling 4. Det er uvisst om den som vurderte resultatet og evt. analyserte dataene er uvitende (blindet) om hvilken behandling pasientene fikk 5. Gruppene er like ved starten av forsøket 6. Gruppene er behandlet likt utenom intervensjonen 7. Det er gjort rede for alle pasientene som inngikk i forsøket 8. Pasientene er analysert ut fra sin opprinnelige gruppe (intention-to-treat). Statistisk vurdering Studien har 80% styrke til å avdekke 15% forskjell i overlevelse etter 3 år. Studien er adekvat analysert. Andre kommentarer Residivbehandling var opp til den enkelte lege og ikke redegjort for, bortsett fra at paclitaxel ble gitt til 8 pas i gruppe 1 ("5 kurer") og 10 pas i gruppe 2 ("8 kurer"). Det var ingen forskjell på overlevelsen om pasienten fikk carboplatin eller cisplatin, men carboplatin ga mer myelotoksisitet og cisplatin mer nyretoksisitet. *Se sjekkliste for eksperimentelle studier, Vedlegg 5
Gradering av evidens Kvalitetsklasse: K+ Evidensnivå: I+		

Behandlingsmetode 4: Postoperativ kjemoterapi

Studie (ref 236): Lund B, Hansen M, Hansen HH, Thomsen HK, Sorensen BL, Nielsen NC et al. A randomized study of sequential versus alternating combination chemotherapy in advanced ovarian carcinoma. Ann Oncol 1990; 1(2):134-140 Hensikt: Sammenligne alternerende og sekvensiell "ikke-kryssresistent" kombinasjonskjemoterapi (doxorubicin- og platinumbaserte regimer). Studiedesign: Randomisert multiserierstudie		
Studiekarakteristika Materiale 301 pasienter med tidligere ubehandlet epitelial ovarialcancer stadium IIb-IV. Alder: 20-70 år. Gr.1 (CAF/PH): n=144, median alder 57 år. Gr.2 (CAF->PH): n=157, median alder 58 år. Intervensjon Regimer: CAF: Cyclofosfamid (C) 500 mg/m², doxorubicin (A) 40 mg/m², 5-fluorouracil (F) 500 mg/m² gitt i.v. på dag 1 og 8. PH: cisplatin (P) 75 mg/m² på dag 1, og hexamethylmelamine (H) 200 mg/m² p.o. dag 8-21. Gr.1, CAF/PH alternerende: Kurintervall 4 uker. Behandlingstid 6-10 mnd, eller til progresjon. Gr.2, CAF -> PH, sekvensiell behandling: CAF gitt hver 4. Uke til progresjon eller residualtumor påvist ved "2nd-look", da overgang til PH. Kontroll Ingen ubehandlet kontrollgruppe Endepunkt Observert overlevelse Toksisitet Oppfølging 18-89 mnd, median 54 mnd. Statistisk analyse Kaplan-Meier, Log-rank test, Kji-kvadrat test, Mann-Whitney, Fischer eksakt test	Artikkelens resultat og konklusjon Observert overlevelse Gr.1 (CAF/PH): median 24 mnd Gr.2 (CAF->PH): median 28 mnd (p > 0.4) Toksisitet / bivirkninger Neurotoksisitet: Gr.1 (CAF/PH): 8 pasienter Gr.2 (CAF->PH): 27 pasienter (P < 0.0005) Nefrotoksisitet Gr.1 (CAF/PH): 7 pasienter Gr.2 (CAF->PH): 19 pasienter (P < 0.025) Det var ingen signifikant forskjell i hematologisk og ototoksisitet. Forfatterens konklusjon Sekvensiell og alternerende bruk av doxorubicin- og platinumbaserte regimer gir likeverdige resultater. Det er større neuro- og nefrotoksisitet ved sekvensiell behandling.	Kvalitetsvurdering og kommentarer Vurdering av kvalitet og validitet* 1. Pasientene er fordelt adekvat (randomisert) til intervensjon og kontroll 2. Det er ikke angitt om randomiseringen er skjult (concealed random allocation) 3. Pasienter og behandlere er ikke vitende (blindet) med hensyn til hvem som fikk behandling 4. Den som vurderte resultatet og evt. analyserte dataene er ikke vitende (blindet) om hvilken behandling pasientene fikk 5. Gruppene er like ved starten av forsøket 6. Gruppene er behandlet likt utenom intervensjonen 7. Det er gjort rede for alle pasientene som inngikk i forsøket 8. Pasientene er analysert ut fra sin opprinnelige gruppe (intention-to-treat) Statistisk vurdering Studien har 90% styrke til å avdekke 15% forskjell i overlevelse. Studien er adekvat analysert. Andre kommentarer Det er ikke oppgitt hvilken residivbehandling pasientene fikk, men det er lite sannsynlig at denne er vesentlig forskjellig i de to gruppene. Den økte cisplatin-relaterte toksisiteten i det sekvensielle regimet kan antas å være relatert til kortere cisplatinfri "rehabiliteringsfase" i behandlingsperioden. *Se sjekklister for eksperimentelle studier, Vedlegg 5
Gradering av evidens Kvalitetsklasse: K+ Evidensnivå: I+		

Behandlingsmetode 4: Postoperativ kjemoterapi

Studie (ref 237): 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 stage IV ovarian cancer. N Engl J Med 1996; 334(1):1-6. Hensikt: Bedømme gevinsten av å gi paclitaxel (P) i tillegg til standard cyclophosphamide (CY) + cisplatin (C) ved avansert ovarialcancer. Studiedesign: GOG randomisert kontrollert studie.		
Studiekarakteristika Materiale Stadium III suboptimalt operert (> 1 cm rest tumor) + stadium IV. 410 pasienter randomisert, 386 evaluerbare Alder 20-84 (median 59,5 år). Gruppe 1: CYC (CY+C), N=202 Gruppe 2: PC (P+C), N=184 Intervensjon Gruppe 1: Cyclophosphamid 750 mg/m² + cisplatin 75 mg/m² i.v. 158 av 202 pasienter fullførte. Gruppe 2: Paclitaxel 135 mg/m² / 24 timer inf + cisplatin 75 mg/m² i.v. (Prenedisering dexamethazon + Diphenthydramid + histamin antagonist). 160 av 184 pasienter fullførte. Begge regimer 6 kurer med 3 ukers intervall. Kontroll Ingen ubehandlet gruppe Endepunkt Observert totaloverlevelse Progresjonsfri overlevelse Toksistet Oppfølging Median 37 måneder (range 5-56). Statistisk analyse Kaplan Meier, two-tailed Mantel logrank test, hazard ratio test, Kruskal-Wallis ranktest, Pearson kji-kvadrat test.	Artikkelens resultat og konklusjon Median overlevelse Gruppe 1: 24 mnd (CI 21-30) Gruppe 2: 38 mnd (CI 32-44) Relativ risiko mellom gruppe 1 og gruppe 2 = 0,6 (CI 0,5-0,8) p < 0,001 Progresjonsfri overlevelse Gruppe 1: 13 mnd (CI 11-15) Gruppe 2: 18 mnd (CI 16-21) Relative risiko mellom gruppe 1 og gruppe 2 = 0,7 (CI 0,5-0,8) p < 0,001 Toksistet / bivirkninger Neutropeni, alopecia, perifer neutoksitet var signifikant i gruppe 2 (p<0,05). 10 kvinner døde sannsynlig pga. behandlingen, 4 i gruppe 2 og 6 i gruppe 1. 7 pasienter hadde grad 2 hjertetoksitet i gruppe 2. Forfatterens konklusjon Studien viser at tillegg av paclitaxel i første linje terapi ved suboptimalt operert stadium III-IV pasienter forlenger signifikant progresjonsfri og observert totaloverlevelse. Paclitaxel-cisplatin (PC = gruppe 2) anses som det nye standard regimet for behandling av avansert ovarialcancer. Toksiteten signifikant høyere for paclitaxel-cisplatin, men anses tolererbar.	Kvalitetsvurdering og kommentarer Vurdering av kvalitet og validitet 1. Pasientene er fordelt adekvat (randomisert) til intervensjon og kontroll 2. Randomiseringen er skjult (consealed random allocaton) 3. Pasienter og behandlere er ikke uvitende (blindet) med hensyn til hvem som fikk behandling 4. Den som vurderte resultatet og evt. analyserte dataene er ikke uvitende (blindet) om hvilken behandling pasientene fikk. 5. Gruppene er like ved starten av forsøket 6. Gruppene er behandlet likt utenom intervensjonen 7. Det er gjort rede for alle pasientene som inngikk i forsøket 8. Det er angitt om de er analyserte ut fra sin opprinnelige gruppe (intention-to-treat). Statistisk vurdering Studien har mer enn 90% styrke til å avdekke 15% forskjell i overlevelse. Svekker analysene noe at 42 sentra deltok i studien. Andre kommentarer Studien er klart beskrevet og har en relevant problemstilling. Fordel: Ingen cross over problematikk. Stort viktig arbeid som viser paclitaxel nytte ved avansert ovarialcancer behandling. Det er usikkert om resultatene kan være påvirket av annenlinjebehandling. *Se sjekkliste for eksperimentelle studier, Vedlegg 5
Gradering av evidens Kvalitetsklasse: K+ Evidensnivå: 1+		

Behandlingsmetode 4: Postoperativ kjemoterapi

Studie (ref 238): Miller AB, Klaassen DJ, Boyes DA, Dodds DJ, Gerulath A, Kirk ME et al. Combination v. sequential therapy with melphalan, 5-fluorouracil and methotrexate for advanced ovarian cancer. Can Med Assoc J 1980; 123(5):365-371 Hensikt: Evaluere om det er fordel å gi kjemoterapi sekventielt fremfor kombinasjonskjemoterapi. Studiedesign: Prospektiv randomisert kontrollert multisenterstudie fra 16 sentra i Canada.		
Studiekarakteristika Materiale 253 pasienter i stadium III og IV fra 16 sentra ble inkludert mellom 18. april 1974 og 7 mars 1977. 240 pasienter evaluerbare. Gruppe 1 = 119 kombinasjonskjemoterapi. Gruppe 2 = 121 sekvensiell kjemoterapi. Intervensjon Gruppe 1: Melfalan 8 mg/m² p.o. pr. dag i 4 dager + 5-FU 600 mg/m² i.v. dag 1 + Methotrexate 360 mg/m² /dag 1 24 timer i.v. fulgt av folsyre 5 mg p.o. hver 6,0 time, minst 4 dager. Kuren gitt hver 4-6 uke. Gruppe 2: Melfalan 8 mg/m² p.o. hver dag i 4 dager, hvis ingen toksisitet økt daglig dosen til 12 mg/m² til neste kur. Kuren skulle gis hver 4-6 uke eller til sykdomsprogresjon da kjemoterapi ble endret til 5-FU 600 mg/m² i.v. 1 gang pr uke til ny tumorprogresjon, da det ble gitt Methotrexate 360 mg/m² i.v. 24 timer med folsyre rescue hver annen uke. Hvis ingen toksisitet, doseeskalerer opp til 1080 mg/m² med samme dose folsyre rescue. Kjemoterapi ble gitt opptil 18 mnd for responderende pasienter. Kontroll Ingen ubehandlet gruppe. Endepunkt Observert overlevelse Toksisitet Oppløsing 2 til 5 år Statistisk analyse Kaplan-Meier, Logrank, Kji-kvadrat Planlagt størrelse 100 i hver gruppe for å avdekke 15% forskjell med 80% styrke.	Artikkelens resultat og konklusjon 3-års observerte overlevelse 22/119 (18%) pasienter i gruppe 1 og 18/121 (15 %) pasienter i gruppe 2 i live ved siste status (n.s.). (1 samsvar med presentert overlevelseskurve) Toksisitet / bivirkninger Signifikant flere pasienter som fikk sekvensiell kjemoterapi hadde alvorlige bivirkninger (hematologi, gastrointestinal) hvilket gjorde at denne behandling ble oftere utsatt, men flere i gruppe 2 kunne få planlagt full dose jevnført med gruppe 1. 2 pasienter i hver gruppe døde pga. behandlingen. Forfatterens konklusjon Det var ingen forskjell i overlevelse hvis man ga Melfalan + 5FU + Methotrexate som kombinasjonsbehandling eller som sekvensiell behandling av samme stoffer.	Kvalitetsvurdering og kommentarer Vurdering av kvalitet og validitet* 1. Pasientene er fordelt adekvat (randomisert) til intervensjon og kontroll 2. Randomiseringen er skjult (consealed random allocation) 3. Pasienter og behandlere er ikke vitende (blindet) med hensyn til hvem som fikk behandling 4. Den som vurderte resultatet og evt. analyserte dataene er ikke vitende (blindet) om hvilken behandling pasientene fikk 5. Gruppene er ikke like ved start av forsøket (feilfordeling av FIGO-stadier og histologitype) 6. Gruppene er behandlet likt utom intervensjonen 7. Det er gjort rede for alle pasientene som inngikk i forsøket 8. Det er ikke angitt om de er analyserte ut fra sin opprinnelige gruppe (intention-to-treat). Statistisk vurdering Studien er adekvat analysert. Andre kommentarer Denne studie har brukt den tidens antatt mest effektive cytostatika. Til tross for at man ikke kunne finne en gevinst med at bruke den tidens beste cytostatika sekvensiell, finnes det fortsatt interesse for å repetere med moderne cytostatika studier som jevnfører sekvensiell kjemoterapieregimer med kombinasjonskjemoterapi regimer.
Gradering av evidens Kvalitetsklasse: K+ Evidensnivå: 1+		

* Se sjekkliste for eksperimentelle studier, Vedlegg 5

Behandlingsmetode 4: Postoperativ kjemoterapi

Studie (ref 239): Neijt JP, ten Bokkel H, van der Burg ME, van Oosterom AT, Vriesendorp R, Kooyman CD et al. Randomised trial comparing two combination chemotherapy regimens (Hexa- CAF vs CHAP-5) in advanced ovarian carcinoma. Lancet 1984; 2(8403):594-600. Hensikt: Å sammenligne effekten av Hexa-CAF med cisplatinholdige CHAP-5. Studiedesign: Randomisert multisenterstudie.		
Studiekarakteristika Materiale 196 pasienter med nyopplaget avansert epitelial ovarialcancer stadium III og IV ble rekruttert til studiet i perioden 1979-81. 186 pasienter ble randomisert. Alder < 71 år. Gruppe 1: N= 94, alder 53.5 år (median). Gruppe 2: N= 92, alder 53.5 år (median). Intervensjon Begge grupper: Maksimal tumorreduksjon før kjemoterapi hvis mulig. Sekundær debulking kirurgi under eller etter kjemoterapiperioden hvis respons gjorde dette mulig. Gruppe 1: Hexa-CAF: Metotrexat 40 mg/m², 5-fluorouracil 600 mg/m² begge i.v. dag 1 og 8. Cyclofosfamid 100 mg/m² og hexamethylmelamin 150 mg/m² p.o. dag 1-14. Ny sykdom dag 29. Gruppe 2: CHAP-5: Doxorubicin 35 mg/m² dag 1. Cisplatin 20 mg/m² dag 1-5 (4 timers infusjon). Dag 15: starter Hexamethylmelamin 150 mg/m² p.o. og cyclofosfamid 100 mg/m² p.o. til i 14 dager (til dag 28). Deretter 1 ukes pause, ny sykdom dag 36. Stopp/dosereduksjon ved toksisitet eller progress eller stabil sykdom etter 12 sykler. Evaluering etter 6 sykler/ 6 sykler/ 6 sykler Kontroll Ingen ubehandlet kontrollgruppe. Endepunkt Observert overlevelse Progresjonsfri overlevelse Toksisitet Oppløsing 39 måneder median, lengste 53 måneder. Statistisk analyse Wilcoxon (Breslow), Product limit method, Cox regresjonsmodell.	Artikkelens resultat og konklusjon Observert overlevelse Gruppe 1 (HEXA-CAF): 19,6 måneder median Gruppe 2 (CHAP-5): 30,7 måneder median p<0,002 Forskjellen var ikke signifikant i stadium IV. Progresjonsfri overlevelse Gruppe 1: 6,8 måneder median Gruppe 2: 19,5 måneder median p <0,0001 Toksisitet / bivirkninger Høyere neuro-, nyre- og benmargstoksitet i gruppe 2, og 25 pasienter i denne gruppen måtte avbryte behandlingen pga. toksisitet (neurotoksisitet i 16 pasienter, trombocytopeni over 6 uker i 5 pasienter, ototoksisitet i 2 pasienter, leukopeni i 1 pasienter, 1 pasient i gruppe 2 døde av toksisitet. Forfatterens konklusjon CHAP-5 er et av de mest effektive regimene ved ovarialcancer. Perifer neuropati er et stort problem.	Kvalitetsvurdering og kommentarer Vurdering av kvalitet og validitet* 1. Pasientene er fordelt adekvat (randomisert) til intervensjon og kontroll 2. Randomiseringen er skjult (consealed random allocation) 3. Pasienter og behandlere er ikke vitende (blindet) med hensyn til hvem som fikk behandling 4. Det er uvisst om den som vurderte resultatet og evt. analyserte dataene er uvitende (blindet) om hvilken behandling pasientene fikk 5. Gruppene er like ved starten av forsøket 6. Gruppene er ikke behandlet likt utenom intervensjonen 7. Det er bare delvis gjort rede for alle pasientene som inngikk i forsøket 8. De er bare delvis analysert ut fra sin opprinnelige gruppe (intention-to-treat). Statistisk vurdering I overkant av 70% styrke til å avsløre 15% forskjell i overlevelse. Studien er adekvat analysert. Andre kommentarer Undersøkelsen gir holdepunkt for at cisplatin- og doxorubicinkombinasjonen bedrer overlevelsen, men øker toksisiteten. Det er ikke angitt hvor mange av nonresponderne som fikk cisplatin i gruppe 1. Det vil si at begge grupper kan ha fått cisplatinholdige regimer.
*Se sjekkliste for eksperimentelle studier, Vedlegg 5		
Gradering av evidens Kvalitetsklasse: K+ Evidensnivå: 1+		

Behandlingsmetode 4: Postoperativ kjemoterapi

Studie (ref 240): Neijt JP, ten Bokkel H, van der Burg ME, van Oosterom AT, Willemse PH, Heintz AP et al. Randomized trial comparing two combination chemotherapy regimens (CHAP- 5 v CP) in advanced ovarian carcinoma. J Clin Oncol 1987; 5(8):1157-1168 Hensikt: Sammenligne cisplatin i to forskjellige regimer. Studiedesign: Randomisert multiserierstudie.		
Studiekarakteristika Materiale 199 pasienter med nyopptaget epitelial ovarialcancer i stadium II (med resttumor etter operasjon, 7 pasienter) og stadium III-IV ble rekruttert til studien i perioden 1981-83. 191 pasienter ble randomisert. Alder < 71 år. Gruppe 1: N= 88, 56 år (gj. snitt) Gruppe 2: N= 94, 56 år (gj. snitt) Intervensjon Gruppe 1, CHAP-5: Doxorubicin 35 mg/m² dag 1. Cisplatin 20 mg/m² dag 1-5 (4 timers infusjon). Dag 15: starter Hexamethylmelamin 150 mg/m² p.o. og cyclofosfamid 100 mg/m² p.o. til i 14 dager (til dag 28). Deretter 1 ukes pause, ny syklus dag 36. Gruppe 2, CP: Cyclofosfamid 750 mg/m² i.v. bolus og Cisplatin 75 mg/m² over 4 timer dag 1. Gjentas hver 3 uke. Stopp/dosereduksjon ved toksisitet eller progress eller stabil sykdom etter 9 sykler. Evaluering etter 6 sykler/ 3 sykler/ 6 sykler Kontroll Ingen ubehandlet kontrollgruppe Endepunkt Observert overlevelse Progresjonsfri overlevelse Toksisitet Oppfølging Median 45 måneder, 38,5 - 55,7 måneder Statistisk analyse Wilcoxon (Breslow)	Artikkelens resultat og konklusjon Observert overlevelse Gruppe 1 (CHAP-5): 31 måneder median Gruppe 2 (CP): 24 måneder median p=0,8 Progresjonsfri overlevelse Gruppe 1 (CHAP-5): 18 måneder median Gruppe 2 (CP): 17 måneder median p=0,32 Toksisitet / bivirkninger Det var mer hårtavfall og mer alvorlig trombocytopeni og leukopeni i gruppe 1. I alt 5 pasienter i denne gruppen døde på grunn av myelotoksisitet, 1 pasient pga. feildosering. Det var mer nyretoksisitet i gruppe 2. I alt 12 og 35 pasienter i henholdsvis gruppe 1 og 2 hadde forhøyet serum-kreatinin (angitt signifikant forskjell, men statistisk signifikans ikke oppgitt). Forfatterens konklusjon Regimene gir likeverdige resultater på overlevelse og progresjonsfri overlevelse. Cyclofosfamid/cisplatinkombinasjonen er et enklere regime, og nyretoksisiteten er ikke mer alvorlig enn at dette regimet anbefales.	Kvalitetsvurdering og kommentarer Vurdering av kvalitet og validitet 1. Pasientene er fordelt adekvat (randomisert) til intervensjon og kontroll 2. Randomiseringen er skjult (consealed random allocation) 3. Pasienter og behandlere er ikke uvitende (blindet) med hensyn til hvem som fikk behandling 4. Det er uvisst om den som vurderte resultatet og evt. analyserte dataene er uvitende (blindet) om hvilken behandling pasientene fikk 5. Gruppene er like ved starten av forsøket 6. Gruppene er ikke likt behandlet utenom intervensjonen 7. Det er bare delvis gjort rede for alle pasientene som inngikk i forsøket 8. De er bare delvis analysert ut fra sin opprinnelige gruppe (intention-to-treat) Statistisk vurdering Studien har 75% styrke til å avdekke 15% forskjell i overlevelse. Studien er adekvat analysert. Andre kommentarer Undersøkelsen viser at regimene er likeverdige med hensyn til overlevelse. Høyere myelotoksisitet i CHAP-5 (gruppe 1) indikerer at cisplatin/cyclofosfamid-kombinasjonen (gruppe 2) bør foretrekkes selv om dette regimet gir høyere nyretoksisitet.
Gradering av evidens Kvalitetsklasse: K+ Evidensnivå: 1+		

*Se sjekkliste for eksperimentelle studier, Vedlegg 5

Behandlingsmetode 4: Postoperativ kjemoterapi

Studie (ref 241): Neijt JP, ten Bokkel H, van der Burg ME, van Oosterom AT, Willemse PH, Vermorken JB et al. Long-term survival in ovarian cancer. Mature data from The Netherlands Joint Study Group for Ovarian Cancer. Eur J Cancer 1991; 27(11):1367-1372 Hensikt: Sammenligne cisplatin i to forskjellige regimer: Se Neijt 1987 (ref 240); Randomized Trial Comparing Two Combination Chemotherapy Regimens (CHAP-5 vs CP) in Advanced Ovarian Carcinoma. Studiedesign: Randomisert multisenterstudium. Seks institusjoner rekrutterte 80 % av pasientene.		
Studiekarakteristika Materiale 199 pasienter med nyopdagget epitelial ovarialcancer i stadium II (med resttumor etter operasjon, 7 pasienter) og stadium III-IV ble rekruttert til studien i perioden 1981-83. 191 pasienter ble randomisert. Alder < 71 år. Gr.1: n= 88, 56 år (gj. snitt) Gr.2: n= 94, 56 år (gj. snitt) Intervensjon Gr.1 (CHAP-5): Doxorubicin 35 mg/m² dag 1. Cisplatin 20 mg/m² dag 1-5 (4 timers infusjon). Dag 15: starter Hexamethylmelamin 150 mg/m² p.o. og cyclofosamid 100 mg/m² p.o. til i 14 dager (til dag 28). Deretter 1 ukes pause, ny sykdom dag 36. Gr.2 (CP): Cyclofosamid 750 mg/m² i.v. bolus og Cisplatin 75 mg/m² over 4 timer dag 1. Gjentas hver 3 uke. Stopp/dosereduksjon ved toksisitet eller progress eller stabil sykdom etter 9 sykler. Evaluering etter 6 sykler / 3 sykler / 6 sykler Kontroll Ingen ubehandlet kontrollgruppe Endepunkt Observert overlevelse Oppfølging Oppfølgingsstid median 7,7 år (7,1-8,5) Statistisk analyse Wilcoxon (Breslow)	Artikkelens resultat og konklusjon 5 og 8 års observert overlevelse 5-årsoverlevelse: Gr.1 (CHAP-5): 32% Gr.2 (CP): 28% (n.s.) 8-årsoverlevelse: Gr.1 (CHAP-5): 21% Gr.2 (CP): 23% (n.s.) Median overlevelse: Gr.1: 2,2 år Gr.2: 2,0 år (n.s.) Forfatterens konklusjon CP regimet er til nå blant de beste regimene brukt ved epitelial ovarialcancer.	Kvalitetsvurdering og kommentarer Vurdering av kvalitet og validitet 1. Pasientene er fordelt adekvat (randomisert) til intervensjon og kontroll 2. Randomiseringen er skjult (consealed random allocation) 3. Pasienter og behandlere er ikke uvitende (blindet) med hensyn til hvem som fikk behandling 4. Det er uvist om den som vurderte resultatet og evt. analyserte dataene er uvitende (blindet) om hvilken behandling pasientene fikk 5. Gruppene er like ved starten av forsøket 6. Gruppene er ikke likt behandlet utenom intervensjonen 7. Det er bare delvis gjort rede for alle pasientene som inngikk i forsøket 8. Pasientene er bare delvis analysert ut fra sin opprinnelige gruppe (intention-to-treat). Statistisk vurdering Studien har 75% styrke til å avdekke 15% forskjell i overlevelse. Studien er adekvat analysert. Andre kommentarer Dette er en langtidsoppfølging av Neijt 1987 (ref 240). Regimene viser ingen signifikant forskjell i total overlevelse. Toksisitetsdata foreligger ikke, men toksisitetsdata beskrevet i Neijt 1987 indikerer at CP regimet bør foretrekkes. *Se sjekkliste for eksperimentelle studier, Vedlegg 5
Gradering av evidens Kvalitetsklasse: K+ Evidensnivå: I+		

Behandlingsgruppe 4: Postoperativ kjemoterapi

Studie (ref 241): Neijt JP, ten Bokkel H, van der Burg ME, van Oosterom AT, Willemse PH, Vermorken JB et al. Long-term survival in ovarian cancer. Mature data from The Netherlands Joint Study Group for Ovarian Cancer. Eur J Cancer 1991; 27(11):1367-1372 Hensikt: Langtidsoppfølging av et stadium hvor Hexa-CAF ble sammenlignet med cisplatinholdige CHAP-5. Se Neijt 1984 (ref 240): Randomized trial comparing two combination chemotherapy regimens (HEXA-CAF vs CHAP-5) in advanced ovarian carcinoma Studiedesign: Randomisert multisenterstudie.		
Studiekarakteristika Materiale 196 pasienter med nyoppdaget avansert epitelial ovarialcancer stadium III og IV ble rekruttert til studiet i perioden 1979-81. 186 pasienter ble randomisert. Alder <71 år. Gruppe 1: N= 94, alder 53,5 år (median). Gruppe 2: N= 92, alder 53,5 år (median). Intervensjon Begge grupper: Maximum debulking kirurgi før kjemoterapi hvis mulig. Sekundær debulking kirurgi under eller etter kjemoterapiperioden hvis respons gjorde dette mulig. Gruppe 1: Hexa-CAF: Metotrexat 40 mg/m², 5-fluorouracil 600 mg/m² begge i.v. dag 1 og 8. Cyclofosfamid 100 mg/m² og hexamethylmelamin 150 mg/m² p.o. dag 1-14. Ny sykklus dag 29. Gruppe 2: Doxorubicin 35 mg/m² dag 1. Cisplatin 20 mg/m² dag 1-5 (4 timers infusjon). Dag 15: starter Hexamethylmelamin 150 mg/m² p.o. og cyclofosfamid 100 mg/m² p.o. til i 14 dager (til dag 28). Deretter 1 ukes pause, ny sykklus dag 36. Stopp/dosereduksjon ved toksisitet eller progress eller stabil sykdom etter 12 sykler. Evaluering etter 6 sykler/ 6 sykler/ 6 sykler. Kontroll Ingen ubehandlet kontrollgruppe Endepunkt Observert overlevelse Progresjonsfri overlevelse Oppfølging 9,5 år median, 8,5-10,5 år Statistisk analyse Wilcoxon (Breslow).	Artikkelens resultat og konklusjon 5- og 10-års observert overlevelse 5-års overlevelse: Gruppe 1 (HEXA-CAF): 18 % Gruppe 2: (CHAP-5): 32 % p= 0.0023 10-års overlevelse: Gruppe 1(HEXA-CAF): 9 % Gruppe 2 (CHAP-5): 21 % Progresjonsfri overlevelse: 5-års overlevelse: Gruppe 1 (HEXA-CAF): 9 % Gruppe 2: (CHAP-5): 24 % p= 0.000 10-års overlevelse: Gruppe 1(HEXA-CAF): 5 % Gruppe 2 (CHAP-5): 21 % Toksisitet / bivirkninger Toksiseringsdata er ikke oppgitt i denne rapporten. Se Neijt 1984. Forfatterens konklusjon Resultatene tillater den endelige konklusjon at behandling med et cisplatinholdig regime (CHAP-5) gir bedre langtids overlevelse enn ikke-cisplatinholdig regime.	Kvalitetsvurdering og kommentarer Vurdering av kvalitet og validitet* 1. Pasientene er fordelt adekvat (randomisert) til intervensjon og kontroll 2. Randomiseringen er skjult (consealed random allocation) 3. Pasienter og behandlere er ikke uvitende (blindet) med hensyn til hvem som fikk behandling 4. Det er uvisst om den som vurderte resultatet og evt. analyserte dataene er uvitende (blindet) om hvilken behandling pasientene fikk 5. Gruppene er like ved starten av forsøket 6. Gruppene er ikke behandlet likt utenom intervensjonen 7. Det er bare delvis gjort rede for alle pasientene som inngikk i forsøket 8. De er bare delvis analysert ut fra sin opprinnelige gruppe (intention-to-treat). Statistisk vurdering Studien har over 75% styrke til å avdekke 15% forskjell i overlevelse mellom gruppene. Studien er adekvat analysert. Andre kommentarer Dette er en langtidsoppfølging av Neijt 1984 (ref 240). Rapportering av bivirkninger mangler. Undersøkelsen gir holdepunkt for at cisplatin- og doxorubicinkombinasjonen bedrer både progresjonsfri- og totaloverlevelsen. Relativt små grupper svekker validiteten av studien.
Gradering av evidens Kvalitetsklasse: K+ Evidensnivå: 1+		

*Se sjekklister for eksperimentelle studier, Vedlegg 5

Behandlingsgruppe 4: Postoperativ kjemoterapi

Studie (ref 242): Neijt JP, Engelholm SA, Tuxen MK, Sorensen PG, Hansen M, Sessa C et al. Exploratory phase III study of paclitaxel and carboplatin in advanced ovarian cancer. Journal of Clinical Oncology 2000; 18(17):3084-3092 Hensikt: Bivirkninger og gjennomførbarhet av regimer med carboplatin eller cisplatin gitt sammen med paclitaxel. Studiedesign: Randomisert kontrollert multiserierstudie		
Studiekarakteristika Materiale 213 (208 evaluerbare) pasienter med stadium IIb-IV epitelial ovarialcancer inkludert i perioden mars 1994 - mars 1997. Alder 18-75 år (median 56) Gruppe 1: Cis-Pac: 108 pasienter Gruppe 2: Carbo-Pac: 100 pasienter Intervensjon Gr 1, Cis-Pac: Cisplatin 75 mg/m² + paclitaxel 175 mg/m² (3 t) Gr 2: Carbo-Pac: Carboplatin dosert etter AUC=5 + paclitaxel 175 mg/m² (3 t) Kontroll Ingen ubehandlet gruppe Endepunkt Observert overlevelse Progresjonsfri overlevelse Toksisitet Oppløsing Median 37 måneder Statistisk analyse Kaplan-Meier, Log rank, Breslow test, Cox regresjonsanalyse	Artikkelens resultat og konklusjon Observert overlevelse, median Gr 1: 30 måneder Gr 2: 32 måneder Overlevelse i Carbo-Pac i forhold til Cis-Pac: 0,85 (95% CI 0,59-1,24) Progresjonsfri overlevelse, median Gr 1: 16 måneder Gr 2: 16 måneder Overlevelse i Carbo-Pac i forhold til Cis-Pac: 1,07 (95% CI 0,78-1,48) Toksisitet / bivirkninger Carbo-Pac medførte mindre kvalme/brekninger (p<0.01) og perifer neurotoksisitet (p=0.04), men mer granulocytopeni og trombocytopeni (p=<0.01). For andre bivirkninger var det ingen forskjell. Flere måtte seponere behandlingen på grunn av bivirkninger i Cis-Pac gruppen. Forfatterens konklusjon Carboplatin-paclitaxel regimet lar seg greitt gjennomføre ved ambulant behandling og har en bedre toksisitetsprofil enn Cisplatin-paclitaxel regimet. Forskjell i overlevelse eller progresjonsfri overlevelse kunne ikke påvises, men materialet var for lite til å trekke sikre konklusjoner.	Kvalitetsvurdering og kommentarer Vurdering av kvalitet og validitet* 1. Pasientene er fordelt adekvat (randomisert) til intervensjon og kontroll 2. Uklart om randomiseringen var skjult 3. Pasienter og behandlere var ikke uvitende med hensyn til hvem som fikk behandling 4. Den som vurderte resultatet og evt. analyserte dataene var blindet. 5. Gruppene var like ved starten av forsøket. 6. Vet ikke om gruppene var likt behandlet utenom intervensjonen fordi residivbehandlingen ikke er angitt. 7. Det er gjort rede for alle pasientene som inngikk i forsøket 8. De er analysert ut fra sin opprinnelige gruppe (intention-to-treat) Statistisk vurdering Knappt 80% styrke til å avklare 15% forskjell i overlevelse. Studien er adekvat analysert. Andre kommentarer Materialet er for lite til å sannsynliggjøre terapeutisk ekvivalens. Lik effekt er en forutsetning for å anbefale Carbo-Pac i stedet for Cis-Pac, som for har vært standard. *Se sjekkliste for eksperimentelle studier, Vedlegg 5
Gradering av evidens Kvalitetsklasse: K+ Evidensnivå: 1+		

Del B: Evidenstabeller - helseøkonomiske analyser

Publikasjon ¹	Analysemodell	Stadium og behandling	Data-kilder for kostnader	Effekt ²	Syntese
Berger et al. 1998 (271)	Kostnad-effekt analyse	Stadium III epitelial ovarial cancer med residualmasse etter operasjon > 1cm eller stadium IV Cisplatin/cyclofosfamid vs cisplatin/paclitaxel	Basert på intervjuer med eksperter i seks land. Litteraturstudier ble brukt for å validere resultatene. Offisielle prislister.	Median total overlevelse (år) CP: 2,0 vs TP 3,2 Forventet levetid etter land Italia: CP 2,56 vs TP 3,85 Tyskland: CP 2,56 vs TP 3,83 Spania: CP 2,57 vs TP 3,86 Frankrike: CP 2,58 vs TP 3,88 Storbritania: CP 2,56 vs TP 3,82 Nederland: CP 2,57 vs TP 3,85	Inkrementell kostnad per vunnet leveår Italia: \$ 11420 Tyskland: \$ 9362 Spania: \$ 6395 Frankrike: \$ 6642 Storbritania: \$ 6403 Nederland: \$ 7796
Elit et al. 1997 (272)	Kostnad-effekt analyse	Stadium III og IV ovarial cancer Cisplatin/cyclofosfamid vs cisplatin/paclitaxel	Sykehusdata fra en lokal modell. Medikamentelle kostnader basert på utsalgspriser. McMaster 'cost modell' for overhead kostnader.	Gjennomsnittlig overlevelse CP 2,06 vs TP 2,44	Inkrementelle kostnader per vunnet leveår Kandiske \$ 32213
McGuire et al. 1997 (273)	Kostnad-effekt analyse	Stadium III og IV ovarial cancer Cisplatin/cyclofosfamid vs cisplatin/paclitaxel	'real world scenario' basert på ekspertpanel med kliniske onkologer.	Gjennomsnittlig overlevelse CP 2,03 vs TP 3,13	Inkrementelle kostnader per vunnet leveår \$ 19820
Ortega et al. 1997 (274)	Kostnad-nytte analyse	Stadium III og IV ovarial cancer Cisplatin/cyclofosfamid vs cisplatin/paclitaxel	Kostnader basert på retrospektiv gjennomgang av 36 pasienter. Andre kostnader basert på apotek kataloger, statistikk over sykepleieres arbeidsinnsats.	Ekstra progresjonsfri leveår: 0,25 Ekstra leveår ekvivalent med full helse (evaluering basert på preferanser fra friske frivillige): 0,51 Ekstra leveår ekvivalent med full helse (evaluering basert på preferanser fra pasienter): 0,88	Inkrementelle kostnader per vunnet progresjonsfritt leveår \$ 11600 - \$ 24200 (avhengig av hvilken annenlinje behandling som ble valgt)

¹Alle inkluderte studier benytter effektdata fra McGuire et al. 1996 (237)²Forkortelser: CP = platinum i kombinasjon med cyclofosfamid, TP = cisplatin i kombinasjon med paclitaxel, C = Karboplatin, CAP = cyklofosfamid i kombinasjon med doxorubicin og platinum

Vedlegg 8: Inkluderte studier rangert til lav (-) kvalitet

Del A: Effektstudier

Adjuvant kjemoterapi og/eller adjuvant radioterapi

Nr.	Referanse	Studiedesign	Kort beskrivelse av studie, resultat og kvalitetsvurdering
1	Dent et al. 2000 (183)	RCT	Artikkelen omtaler det samme materialet som Klaassen et al. 1988 (ref), men med forlenget oppfølgingstid. Alle fikk strålebehandling mot bekkenet. Studien rapporterer at heller ikke 10-års overlevelsen viser forskjell mellom de tre randomiserte gruppene: Gruppe A (bestråling av hele bukhulen) 45%, Gruppe B (melfalan) 49% og Gruppe C (³² P intraperitonealt) 50%. Melfalan var knyttet til økt forekomst av leukemi/myelodysplasi, men dette var ikke statistisk signifikant (p=0.06). Studien var ikke designet for å vurdere bivirkninger, og Klaassen et al. 1988 gir en langt bedre presentasjon av resultatene.
2	Kolstad et al. 1977 (184)	RCT	Etter operasjon ble pasientene randomisert til enten instillasjon av Au198 og 30 Gy ekstern bestråling mot bekkenet eller bare 50 Gy mot et bekkenfelt. Totalt inngikk 175 pasienter i stadium I i studien. Studien viste ingen forskjell i overlevelse. Statistisk styrke for studien er lav, og studien har følgelig svak beviskraft.
3	Sevelde et al. 1987 (185)	RCT	En randomisert multisenter studie med få pasienter i de ulike grupper, og studien har derfor svak beviskraft.
4	Smith et al. 1975 (186)	RCT	Totalmaterialet på 149 pasienter ble randomisert til enten strålebehandling eller kjemoterapi postoperativt. Studien angir ikke hvor mange pasienter som var tumorfrie, men 95 av pasientene hadde resttumor mindre enn 2 cm. Studien er uryddig. Pasientantallet er lavt slikt at studien har svak beviskraft.
5	Trope et al. 2000 (187)	RCT	RCT med 81 pasienter som fikk adjuvant carboplatin og 81 uten adjuvant behandling. Antall pasient er for lavt (162) til at studien har nødvendig beviskraft.

Cytoreduktiv kirurgi

Nr.	Referanse	Studiedesign	Kort beskrivelse av studie, resultat og kvalitetsvurdering
1	Bristow et al. 1999 (200)	Pasientserie	Lite selektert materiale fra to institusjoner over 12 år, subgruppe analyser med svært små tall
2	Del Campo et al. 1994 (201).	Pasientserie	Lite materiale, inklusjonskriterier ikke beskrevet, sannsynligvis høy-selektert
3	Eisenkop et al. 1993 (202)	Pasientserie	Superselektat av et i utgangspunktet selektert hospital materiale, subgruppe analyser med svært små tall
4	Eisenkop et al. 1998 (203)	Pasientserie	Inklusjonskriterier ikke adekvat beskrevet, sannsynligvis høy-selektert materiale
5	Griffiths 1975 (204)	Pasientserie	Lite selektert hospital materiale over 13 år, heterogen stadiesammensetning (stadium II og III)
6	Hacker et al. 1983 (205)	Pasientserie	Superselektat av et i utgangspunktet selektert hospital materiale, subgruppe analyser med svært små tall
7	Marsoni et al. 1990 (206)	Pasientserie	Oversikt over 4 RCT utført av GIGOG, og hvor alle 4 studiene hadde forskjellige problemstillinger
8	Michel et al. 1997 (207)	Pasientserie	Selektert hospital materiale, uklart beskrevet
9	Munkarah 1997 (208)	Pasientserie	Selektert hospital materiale over 14 år

Neoadjuvant kjemoterapi

Nr.	Referanse	Studiedesign	Kort beskrivelse av studien, resultat og kvalitetsvurdering
1	Schwartz et al. 1999 (210)	Pasientserie	Studien fant at den operative morbiditet var mindre ved avansert ovarialcancer hos eldre pasienter med redusert allmenntilstand etter behandling med neoadjuvant kjemoterapi, sammenlignet med et tradisjonelt behandlet populasjonsbasert materiale (primær cytoreduktiv kirurgi med påfølgende platinum-basert kjemoterapi), samtidig som overlevelsen var uendret. Imidlertid var dette materialet lite og selektert, 59 pasienter samlet over en tidsperiode over 17 år (1979-96).

Postoperativ kjemoterapi

Nr.	Referanse	Studiedesign	Kort beskrivelse av studie, resultat og kvalitetsvurdering
1	Ahern et al. 1995 (214)	Metaanalyse	Metaanalyse av 10 studier med 1702 pasienter. Doxorubicin kombinasjon (CAP) ga overlevelsesgevinst på 5% i 5-7 år sammenlignet med CP.
2	Fanning et al. 1992 (215)	Metaanalyse	Bør leses sammen med West and Zweig 1997 (216). Metaanalyse av 30 studier. Fant en overlevelsesfordel med PAC (CAP) sammenlignet med PC (CP). Total doseintensitet og doxorubicin doseintensitet var ikke assosiert med overlevelse.
3	West and Zweig 1997 (216)	Metaanalyse	Signifikant bedre 3-års og medianoverlevelse ved tillegg av doxorubicin (CAP), men effektstørrelsen er for liten (1.9 mndr median) til å forsvare den økte toksisitet.
4	Williams et al. 1992 (217)	Metaanalyse	Karboplatin og cisplatin er likeverdige, men forfatteren reserverer seg idet studiene fortsatt er immature. Kombinasjonsterapi er bedre enn enkeltstoff, men igjen reserverer forfatteren seg idet "single-dosene" anses suboptimale. Dataene anses i en viss grad å være preliminnære.
5	Alberts et al. 1992 (243)	RCT	Karboplatin/cyklofosfamid hadde bedre terapeutisk indeks enn cisplatin/cyklofosfamid for pasienter i stadium III og IV. Studien mangler kirurgisk beskrivelse, stagingprosedyrer og histologi. Uklar indikasjon for second look laparatomy og uklar randomiseringsprosedyre.
6	Bell et al. 1982 (242)	RCT	For få pasienter og for kort oppfølgingstid gir studien for lav styrke.
7	Bolis et al. 1980 (245)	RCT	Ingen forskjell mellom cyklofosfamid og doxorubicin kombinert med cyklofosfamide i responserate og overlevelse, men signifikant høyere bivirkninger ved kombinasjonsbehandlingen. For få pasienter og for kort oppfølgingstid gir studien for lav styrke.
8	Conte et al. 1991 (246)	RCT	Undersøkte om PAC og CAC i ekvi-myelotoksiske doser ga samme overlevelse, sykdomsfri overlevelse og non-hematologisk toksisitet. For få pasienter og for kort oppfølgingstid gir studien for lav styrke.
9	De Oliveira et al. 1990 (247)	RCT	Sammenligning CP og CAP. I alt 134 pasienter. Samme overlevelse, men pasienttallet var for lite og fra for mange sentra til å være konklusivt.
10	Dorum 1994 et al. (248)	RCT	Sammenligning av cisplatin og tiotepa hos 171 pasienter.. Ingen signifikant forskjell i 8 års overlevelse. Uklar randomisering og fordeling av pasientene.
11	Edmonson et al. 1985 (249)	RCT	Sammenligning av CP og HCAP hos 181 pasienter. Ingen forskjell i overlevelse og progresjonsfri overlevelse. CP hadde best terapeutisk indeks. Uklar randomiseringsprosedyre, selekterte pasienter.

12	Edwards et al. 1983 (250)	RCT	Sammenligning av melfalan + cisplatin og hexametylmelamin + adriamycin + cyklofosfamid hos 158 pasienter. Ingen forskjell i overlevelse. For få pasienter, ikke tilstrekkelig beskrivelse av randomisering og prognostiske faktorer.
13	Gadducci et al. 2000 (251)	RCT	Randomisert undersøkelse av i.p. vs. i.v. cisplatin-holdig kjemoterapi hos 113 optimalt opererte kvinner med stadium II-IV ovarialcancer. I.p.-regime viste en svak, ikke -signifikant økning i overlevelse. For få pasienter, uklar fordeling av pasienter og mange sentra gir studien lav styrke.
14	Kaye et al. 1996 (252)	RCT	Sammenligning av lavdose (50 mg/m ²) og høydose (100 mg/m ²) cisplatin i kombinasjon med cyklofosfamid hos 159 pasienter. Toksisiteten var for stor og overlevelsesevnen for liten til å anbefale høydose cisplatin. Få pasienter svekker konklusjonen.
15	Krommer and Szalai 1992 (253)	RCT	Sammenligning av CAV (cyklofosfamid, doxorubicin, vincristin) og CAP (cyklofosfamid, doxorubicin, cisplatin) hos 81 pasienter. Cisplatinumkombinasjonen ga bedre overlevelse. Konklusjonen svekkes av lavt pasientantall.
16	Lambert and Berry 1985 (254)	RCT	Sammenligning av cisplatin og cyklofosfamid hver for seg hos 86 pasienter. Antydnet at cisplatin var best. Gruppene for små og ikke sammenlignbare og randomiserringe uklar.
17	Mangioni et al. 1989 (255)	RCT	Sammenligning av cisplatin og karboplatin hos 187 pasienter. Ingen sikker forskjell i overlevelse/progresjonsfri overlevelse, men forskjell i toksisitetsprofil. Kort observasjonstid og få pasienter gjør konklusjonen usikker.
18	Marth et al. 1998 (256)	RCT	Sammenligning av (CP og P) hos 176 pasienter viste ingen sikker forskjell, dosene i kombinasjonsbehandlingen var suboptimale.
19	Masding et al. 1990 (257)	RCT	Sammenligning av cisplatin som tillegg til alkylende substans (treosulfan). Kun 101 pasienter i stadium III og IV gir ikke tilstrekkelig styrke for konklusjon.
20	Meerpohl et al. 1997 (258)	RCT	Sammenligning mellom karboplatin og cisplatin, begge deler i kombinasjon med cyklofosfamid, hos 158 optimalt opererte pasienter (resttumor <2cm). Sammenligning er vanskelig fordi dosene ikke var ekvivalente.
21	Muggia et al. 2000 (259)	RCT	Sammenligning av cisplatin, paclitaxel og cisplatin/paclitaxel med hensyn til progresjonsfri overlevelse og overlevelse hos suboptimalt opererte kvinner. Cisplatin alene eller i kombinasjon med paclitaxel gav lengre progresjonsfritt intervall. Overlevelsen var lik i alle gruppene. Forfatterne anbefaler kombinasjonsbehandlingen fordi bivirkningene av cisplatin alene (GI/ nyre/ nevrologi) var alvorligere enn ved paclitaxel/cisplatin. Høy crossover mellom gruppene vanskeliggjør tolkning av resultatene.
22	Omura et al. 1986 (260)	RCT	Undersøkte om cisplatin i kombinasjon med cyklofosfamid og doxorubicin (CAP) var bedre enn cyklofosfamid og doxorubicin alene (CA) med hensyn til respons og overlevelse. Inkluderte 420 pasienter. Der var ingen forskjell i overlevelse. Toksisiteten var mer alvorlig ved CAP men tolerabel.
23	Perren et al. 1993 (261)	RCT	Sammenligning av sekvensiell ifosfamid/karboplatin og karboplatin alene ved ovarialcancer stadium III (68 + 67 pasienter). Der var ingen forskjell i overlevelse eller progresjonsfri overlevelse. Få pasienter svekker konklusjonen.

24	Rankin et al. 1992 (262)	RCT	Undersøkte om tillegg av chlorambucil til karboplatin ga bedre overlevelse hos pasienter med avansert (stadium III og IV) ovarialvancer. 161 pasienter ble randomisert. Det var ingen forskjell i overlevelse eller progresjonsfri overlevelse. Få pasienter svekker konklusjonen.
25	Skarlos et al. 1996 (263)	RCT	Sammenligning av karboplatin alene med karboplatin-holdig kombinasjonsterapi i en multisenter randomisert studie med 130 pasienter med avansert ovarialcancer. Ingen statistisk forskjell i overlevelse eller progresjonsfri overlevelse. Forfatterne anmerker at en administrativ feil oppstod i randomiseringsprosedyren. En sammenligning av pasientkarakteristika gir ingen indikasjoner på noen skjevheter i materiale som kunne influere på resultatet. Studien er designet ut fra en fordobling eller mer i 5-års overlevelseshastighet. Studien har derfor lav styrke til å konkludere på mindre og trolig mer realistiske effektforskjeller.
26	Taylor et al. 1994 (264)	RCT	Studien viser likeverdighet mellom cisplatin og karboplatin etter 8 års oppfølging. De har imidlertid for lavt antall (n=131) for tilstrekkelig styrke.
27	Trope 1987 (265)	RCT	Sammenligning av melfalan med og uten doxorubicin ved avansert ovarialcancer. 168 pasienter ble randomisert. Kombinasjonsbehandling viste bedre overlevelse. Få pasienter svekker konklusjonen.
28	Wils et al. 1999 (266)	RCT	Sammenligning av kombinasjonene epirubicin + cisplatin (EP) vs. cyclofosfamid + epirubicin + cisplatin (CEP). 210 pasienter med stadium Ic-IV ovarialcancer ble randomisert. Fant ingen statistisk signifikant forskjell i overlevelse. Blanding av stadier vanskeliggjør tolkning av resultater i forhold til postoperativ kjemoterapi ved avansert stadium; 20% var i stadium Ic-II.
29	Wrigley et al. 1996 (267)	RCT	Undersøkte doseintensitet av kjemoterapi (karboplatinholdig kombinasjonsbehandling) der samme totaldose ble gitt i intervaller av hhv. tre eller fire uker. 144 pasienter med stadium IC-IV ovarialcancer undergikk 1:2 randomisering. Ingen forskjell i overlevelse eller progresjonsfri overlevelse. Få pasienter svekker konklusjonen.
30	Yen et al. 2001 (268)	RCT	Sammenligning av intraperitonealbasert cisplatinbehandling og intravenøs cisplatinbehandling hos 118 pasienter med stadium III ovarialcancer. Behandlingene var likeverdige mht. overlevelse. Hyppigere infeksjoner ved intraperitoneal infusjon, men denne behandling kan overveies ved redusert beinmargstoleranse. For lavt antall pasienter gir for lav styrke.

Del B: Helseøkonomiske analyser

Nr.	Referanse	Kort beskrivelse av studie, resultat og kvalitetsvurdering
1	Bertelsen et al. 1995 (275)	Ikke kostnad-effekt studie. Ikke tilfredsstillende beskrivelse av kostnadsdata. Ingen diskontering mm
2	Covens et al. 1996 (276)	Modell-basert. Effekt data basert på usikre forutsetninger.
3	Messori et al. 1996 (277)	Alle relevante kostnader er ikke inkludert.
4	Messori et al. 1998A (278)	Oversiktsartikkel med ekstrapolering fra andre studier. Ikke primærdata.
5	Messori et al. 1998B (279)	Oversiktsartikkel uten primærdata.

Styringsorganene

SMM ble etablert i 1997 og er finansiert av Helsedepartementet og administrert under SINTEF Unimed. En styringsgruppe, oppnevnt av Helsedepartementet, gir faglige innspill og leder virksomheten. Styringsgruppen er bredt sammensatt, og består av 10 personer. I tillegg har SMM etablert et faglig nettverk bestående av omlag 50 eksperter innen de fleste medisinske fagmiljøer. I dette nettverket inngår også jurister, samfunnsvitere, etikere og økonomer.

Styringsgruppen består av følgende personer:

Professor Olav Helge Førde, RiTØ, Universitetet i Tromsø (leder)
Ass. helsedirektør Geir Sverre Braut
Fagdirektør Helge Bryne, Helse Vest RHF
Strategidirektør Finn Henry Hansen, Helse Nord RHF
Direktør Bjørn-Inge Larsen, Sosial- og helsedirektoratet
Allmennlege Kjeld Malde, Lægeforeningens Kvalitetsforbedringsutvalg
Professor Hans Olav Myhre, St.Olavs Hospital/Univ. i Trondheim
Professor Britt-Ingjerd Nesheim, Ullevål sykehus/UiO
Sjeflege Hanne Thürmer, Blefjell sykehus
Forskningssjef Jon Magnussen, SINTEF Unimed

SMMs sekretariat

Dr. philos Berit Mørland, direktør	22 06 78 08
Prof. dr.med. Odd Søreide (perm 2003).....	22 06 76 78
Professor Ivar Sønbo Kristiansen	22 06 75 26
Cand. oecon Kristin K. Linnestad	22 06 79 39
Cand. scient Torbjørn Wisløff	22 06 79 69
Dr.scient Anita Lyngstadaas, med.kons	22 06 75 10
Cand.med. Kurt I. Myhre, med. kons	22 06 73 28
Dr. philos. Ellen M. Nilsen, med.kons	22 06 78 39
Dr.philos Inger Norderhaug, med.kons	22 06 78 65
Dr. philos Lise Lund Håheim, med.kons	22 06 74 07
Cand.pharm Krystyna Hviding (perm)	
Cand mag Dagny Fredheim, info.rådgiver	22 06 79 73
Cand.polit Berit Kolberg Rossiné, info.rådgiver (perm)	
Cand.mag Irene Waage, bibliotekar (perm)	
Elisabeth Buntz, bibliotekar	22 06 79 59
Kari Waitz, adm.sekretær	22 06 73 31
Wenche Nesting, sekretær	22 06 79 61
 Forsker Randi Selmer, Nasjonalt folkehelseinstitutt, Rådgiver	 22 06 79 28

Kontakt SMM:

Senter for medisinsk metodevurdering
SINTEF Unimed
Postboks 124 Blindern
0314 Oslo

Telefon: 22 06 79 61
Telefaks: 22 06 79 79
E-post: smm@unimed.sintef.no
Internett: www.sintef.no/smm

Senter for medisinsk metodevurdering har kritisk vurdert kunnskapsgrunnlaget for følgende fire problemstillinger vedrørende primær behandling av epitelial ovarialcancer:

- i) effekten av adjuvant kjemoterapi og adjuvant radioterapi
- ii) effekten av cytoreduktiv kirurgi
- iii) effekten av neoadjuvant kjemoterapi ved stadium III og IV
- iv) effekten av umiddelbar kjemoterapi etter kirurgi

Senter for medisinsk metodevurdering

SINTEF Unimed

Postboks 124 Blindern

0314 Oslo

Telefon: 22 06 79 61

Telefaks: 22 06 79 79

E-post: mm@unimed.sintef.no

Internett: www.sintef.no/smm