
Kontroverser ved kirurgisk behandling av avansert ovarialcancer

AKTUELT PROBLEM

CLAES TROP'

TORBJØRN PAULSEN

MARK BÆKELANDT

AMIN MAKAR

Avdeling for gynekologisk onkologi
Det Norske Radiumhospital
0310 Oslo

Kirurgisk tumorreduksjon har tradisjonelt vært sett på som hjørnesteinen i førstelinjebehandlingen av avansert eggstokkreft. Pasienter med små resttumorer har bedre femårsoverlevelse og gjennomsnittlig overlevelse. Selv om mange undersøkelser viser en positiv relasjon mellom størrelsen på postoperativ resttumor og overlevelse, er det ikke vitenskapelig bevist at tumorreduksjonskirurgi bedrer overlevelsen. Det er ikke utført kontrollerte prospektive randomiserte kliniske undersøkelser som understøtter bruken av primær tumorreduksjonskirurgi. Det er fordi de fleste gynekologiske onkologer anser det som uetisk å gjøre slike studier. Det er fortsatt et åpent spørsmål om de observerte forbedringer i overlevelse skyldes kirurgens dyktighet eller tumorbiologi. Kritikerne hevder at kirurgene som utfører tumorreduksjonskirurgi, selekterer pasienter med gunstig prognose. Der-for trengs det en prospektiv randomisert studie som tar for seg primær tumorreduksjon og neoadjuvant cellegiftbehandling hos pasienter der man ikke kan gjøre optimal tumorreduksjon.

Flere typer operasjoner er brukt i løpet av behandlingen med cellegift og etter tilbakefall: sekundær tumorreduksjonskirurgi, intervalltumorkirurgi, «second-look»-kirurgi (reoperasjon for å vurdere cellegifteffekt) og palliasjonskirurgi. Hittil er det kun intervalltumorreducerende kirurgi som i en prospektiv randomisert studie viste seg å gi en signifikant bedre langtidsoverlevelse.

I denne artikkelen diskuteres argumenter for og imot primærtumorreduksjonshypotesen og indikasjoner for og effekt av kirurgiske prosedyrer under cellegiftbehandling.

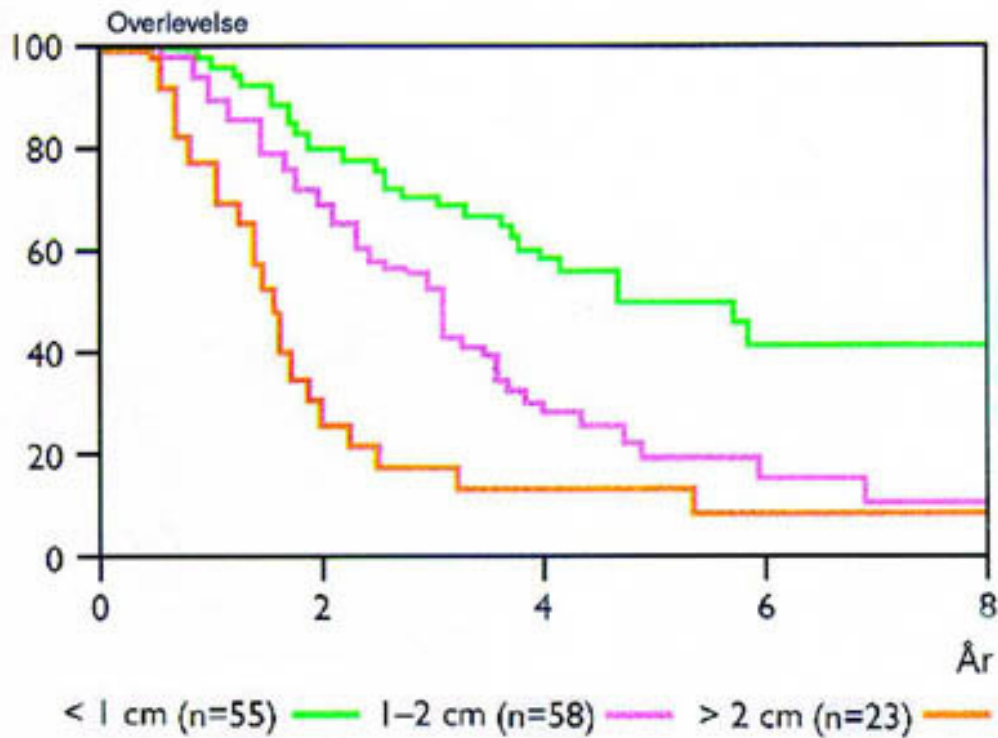
Eggstokkreft er karakterisert av et snikende forløp og få tidlige symptomer. Eggstokkene kan øke betydelig i størrelse uten symptomer fordi de er svært bevegelige i forhold til andre organer i nærheten. Omtrent to tredeler av alle pasienter med eggstokkreft har spredning av tumor i bukhulen når diagnosen stilles (stadium 3) (1 – 6). Eggstokkreft har høyest dødelighet av de gynekologiske kreftsykdommer. Selv med betydelig forbedringer i kirurgisk teknikk, cellegift- og strålebehandling er den totale femårsoverlevelsen på omkring 40 % (1 – 6).

Kirurgisk tumorreduksjon Teoretiske fordeler med tumorreduserende kirurgi (fjerning av så store tumormasser som mulig) ble først diskutert av Griffiths (7). Ved å fjerne store tumormasser tar man vekk deler av tumor med dårlig blodforsyning som ellers ville ha fått utilstrekkelige doser med cellegift (7 – 13). Andre forfattere mener at reduksjon av størrelsen på tumor fører til at en større del av cellene i hvile (eller ikke-prolifererende fase) går over til aktiv celledeling, med den følge at følsomheten for cellegift øker (8). I tillegg er den spontane mutasjonshastigheten til en tumor som fører til resistente fenotyper, lavere i små tumorer (9). Et lite tumorvolum vil således kunne bety bedre effekt av cellegift etter operasjonen.

Primær optimal kirurgisk tumorreduksjon og dens kliniske fordeler

Munnell beskrev i 1969 at utvidet operasjon, sammenliknet med delvis fjerning av tumor eller bare biopsi, forbedret overlevelsen (14). Griffiths beskrev i 1975 (15) at overlevelsen økte der tumorstørrelsen etter operasjon var liten. Prognosen til pasienter med resttumor over 1,5 cm i diameter var dårligere. Prognosen ble imidlertid ikke dårligere med enda større resttumor enn 1,5 cm i diameter. Disse resultatene var hjørnesteinen i definisjonen av optimal kirurgisk tumorreduksjon (fig 1) (15). I en oversiktsartikkel som inkluderte mer enn 1 200 pasienter med avansert sykdom, korrelerte klinisk og patologisk tumorrespons til cellegifter og overlevelse med størrelsen av resttumor (12), noe som også er vist i en rekke senere studier (16 – 19). Samlet sett viser disse studiene at man for å få til en optimal tumorreduksjon bør få den største gjenværende tumoren ned til maksimalt 2 cm i diameter.

Resttumorstørrelse og overlevelse



Våre resultater ved Det Norske Radiumhospital basert på 455 pasienter med stadium 3-eggstokkreft bekreftet korrelasjonen mellom resttumorstørrelse og overlevelse (20). Basert på disse tidligere fremskrittene i kirurgisk behandling av eggstokkreft har man utviklet en utvidet kirurgisk teknikk hvor man prøver å fjerne alt synlig svulstvev, som tumor under diafragma, og gjør partiell leverreseksjon, splenektomi og tarmreseksjoner (10 – 13, 21, 22). En retroperitoneal teknikk for enblocreseksjon av store bekkensvulster med reseksjon av rektosigmoideum og modifisert bakre eksenterasjon beskrives av Barnes og medarbeidere (23) og Eisenkop og medarbeidere (24).

Betydningen av antall peritoneale metastaser – peritoneal karsinomatose

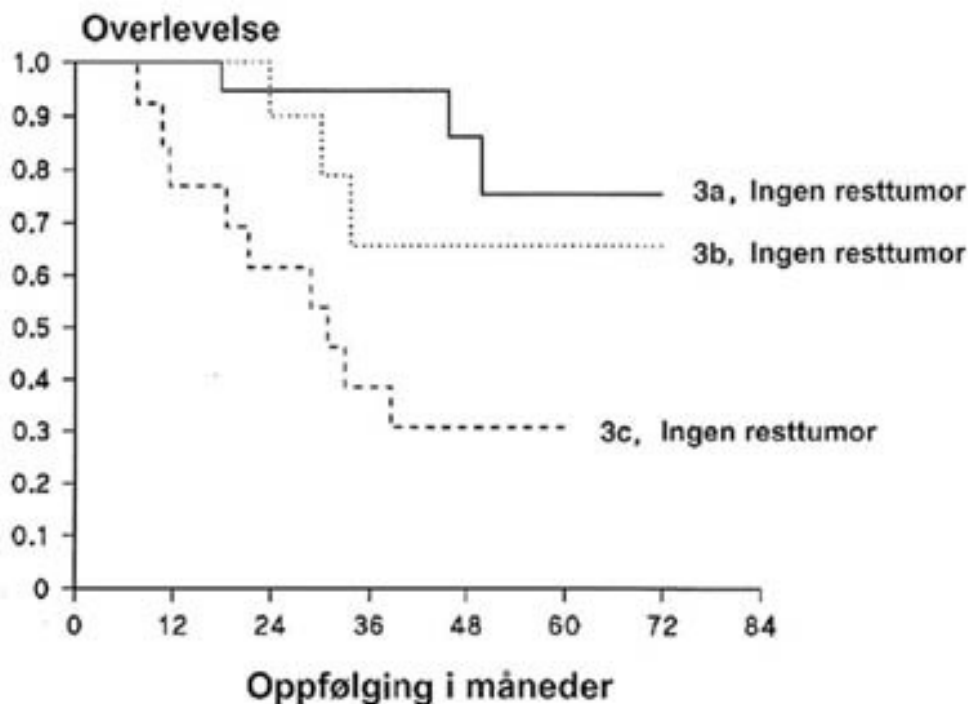
Peritoneal karsinomatose er en dårlig prognostisk faktor (17, 18, 25). Farias-Eisner og medarbeidere gransket 66 pasienter som ble operert med resttumor under 0,5 cm i diameter (26). De viste at antall gjenværende peritoneale tumorer hadde betydning for overlevelsen. Gjennomsnittlig overlevelse var 48, 35, 21 og 16 måneder for pasienter med 0, < 10, 10 – 40 og > 40 gjenværende tumorknuter respektivt. En studie av den amerikanske Gynecologic Oncology Group bekreftet at pasienter med mer enn 20 gjenværende tumorknuter hadde en dårligere prognose (27). Det er imidlertid usikkert hvorvidt kirurgisk fjerning av slike peritoneale karsinomatoseelementer har forbedret overlevelsen (28 – 30). Eisenkop (29, 30) viste at den gjennomsnittlige overlevelsen hos pasienter med peritoneale metastaser som ble resecert kirurgisk, var lengre enn hos dem som ikke fikk reseksjon (37 versus 26 måneder).

Betydningen av sykdom i øvre del av abdomen ved start av operasjon

Hos pasienter med tumorer over 10 cm i diameter og uttalt ascites (over 10 l) har tumorreduksjon liten innvirkning på overlevelsen (31 – 34). Prognosen er bedre hos pasienter med små tumorer (< 1 cm i diameter) ved starten av det kirurgiske inngrep enn hos pasienter som har større tumorer (> 1 cm i diameter) og der man lykkes å redusere resttumor til < 1 cm i diameter (27). Spredning til oment og lokalisasjoner utenfor det lille bekken fører også til dårligere prognose.

Undergrupper av FIGO 3-ovarialcancer

En undersøkelse fra Det Norske Radiumhospital som inkluderte 455 pasienter med FIGO-stadium 3-eggstokkreft viste at pasienter med substadium 3c hadde dårligst prognose ($p = 0,0001$) (20). I alle tre FIGO-substadiet ble en sterkt signifikant forskjell funnet mellom pasientgrupper med resttumor > 2 cm i diameter og pasientgrupper uten resttumorer eller med resttumorer < 2 cm i diameter, noe som antyder at tumorreduserende kirurgi kan ha en effekt på overlevelsen også for histologisk mer aggressive stadium 3c-svulster. Substadiets innflytelse på overlevelsen etter stratifisering til resttumorens størrelse er også blitt evaluert. Hos pasienter uten makroskopisk resttumor var forskjellen mellom FIGO-substadiet sterkt signifikant ($p = 0,0004$) (fig 2) (20). For pasienter med resttumor på 2 cm i diameter eller mer så man ingen forskjell i overlevelse mellom substadiene 3a og 3b, mens overlevelsen i substadium 3c var signifikant lavere ($p < 0,01$).



Figur 2 Overlevelseskurver for pasienter med FIGO-stadium 3a, 3b og 3c uten resttumor etter primærkirurgi (20)

Betydningen av tarmreseksjon for å oppnå optimal tumorreduksjon

Noen forfattere fant at utvidet kirurgi, slik som peritoneal stripping eller tarmreseksjon, ikke bedret overlevelsen. Pasienter som fikk utført tarmreseksjon og som ikke hadde noen resttumor, hadde ikke bedre prognose enn pasienter som ikke fikk utført tarmkirurgi og som fremdeles hadde resttumor (35). Dette står i kontrast til en studie med 163 pasienter der ultraradikal kirurgi (den mest signifikante uavhengige prognostiske faktoren) var assosiert med utmerkede overlevelsesresultater (30).

Utbredte ascites

Pasienter med massiv ascites (mer enn 10 l) har en dårlig prognose. Det har begrenset effekt på overlevelsen å gjøre primær tumorreduksjon. Hacker og medarbeidere fant en forlengelse i overlevelse på kun seks måneder (31). I vårt materiale fra Det Norske Radiumhospital fremstår ascites som en uavhengig negativ prognostisk faktor for overlevelse (20).

Tumorreduserende kirurgi ved FIGO-stadium 4

Resultatene fra fire publiserte studier som inkluderte 266 pasienter med FIGO-stadium 4 (tab 1) viste at optimal tumorreduksjon ned til < 2 cm i diameter ble oppnådd i kun 40 % av tilfellene (36 – 39). Gjennomsnittlig overlevelse for dem som fikk optimal tumorreduksjon, varierte fra 25 til 40 måneder, for dem som ikke fikk optimal tumorreduksjon varierte gjennomsnittlig overlevelse fra 15 til 22 måneder. Tumorreduserende kirurgi har vist signifikant bedre overlevelse i alle studier, unntatt 'n, som inkluderte kun 35 pasienter (36).

Tabell 1

Stadieinndeling etter FIGO

Stadium 1	Karsinom bare i ovariene
	Stadium 1a Karsinom i ett ovarium, ingen ascites med positiv cytologi. Intet kapselgjennombrudd og heller ikke ruptur av kapselen
	Stadium 1b Karsinom i begge ovarier. Ingen ascites med positiv cytologi. Intet kapselgjennombrudd og heller ikke ruptur av kapselen

	Stadium 1c Tumor i stadium 1a eller 1b med kapselgjennombrudd eller tumor på overflaten av ett eller begge ovarier eller ruptur av kapselen. Ascites med maligne celler eller maligne celler i bukskyllevann
Stadium 2	Spredning i bekkenet
	Stadium 2a Spredning eller metastaser til uterus eller tube
	Stadium 2b Spredning eller metastaser til andre bekkenorganer. Dette skal bekreftes histologisk
	Stadium 2c Tumor i stadium 2a eller 2b med kapselgjennombrudd eller tumor på overflaten av ett eller begge ovarier eller ruptur av kapselen eller ascites med maligne celler eller bukskyllevann med maligne celler
Stadium 3	Spredning utenfor bekkenet og/eller spredning til retroperitoneale lymfeknuder eller lymfeknuder i lysken. Metastaser til leverens overflate. Tumorer med utbredelse til det lille bekken, men med histologisk bekreftet infiltrasjon av andre organer (f.eks. tynntarm, oment etc.)
	Stadium 3a Histologisk verifiserte mikroskopiske metastaser i øvre del av abdomen (lymfeknuder negative)
	Stadium 3b Makroskopiske metastaser mindre enn 2 cm i øvre del av abdomen (lymfeknuder negative)
	Stadium 3c Metastaser større enn 2 cm i øvre del av abdomen og eller positive retroperitoneale lymfeknuder eller lymfeknuder i lysken
Stadium 4	Carcinoma ovarii med fjernmetastaser (utenfor abdomen). Intrahepatiske metastaser klassifiseres som stadium 4. For at pleuravæske skal kunne klassifiseres som stadium 4, skal det foreligge positiv cytologi

Andre prognostiske faktorer relatert til tumorbiologi

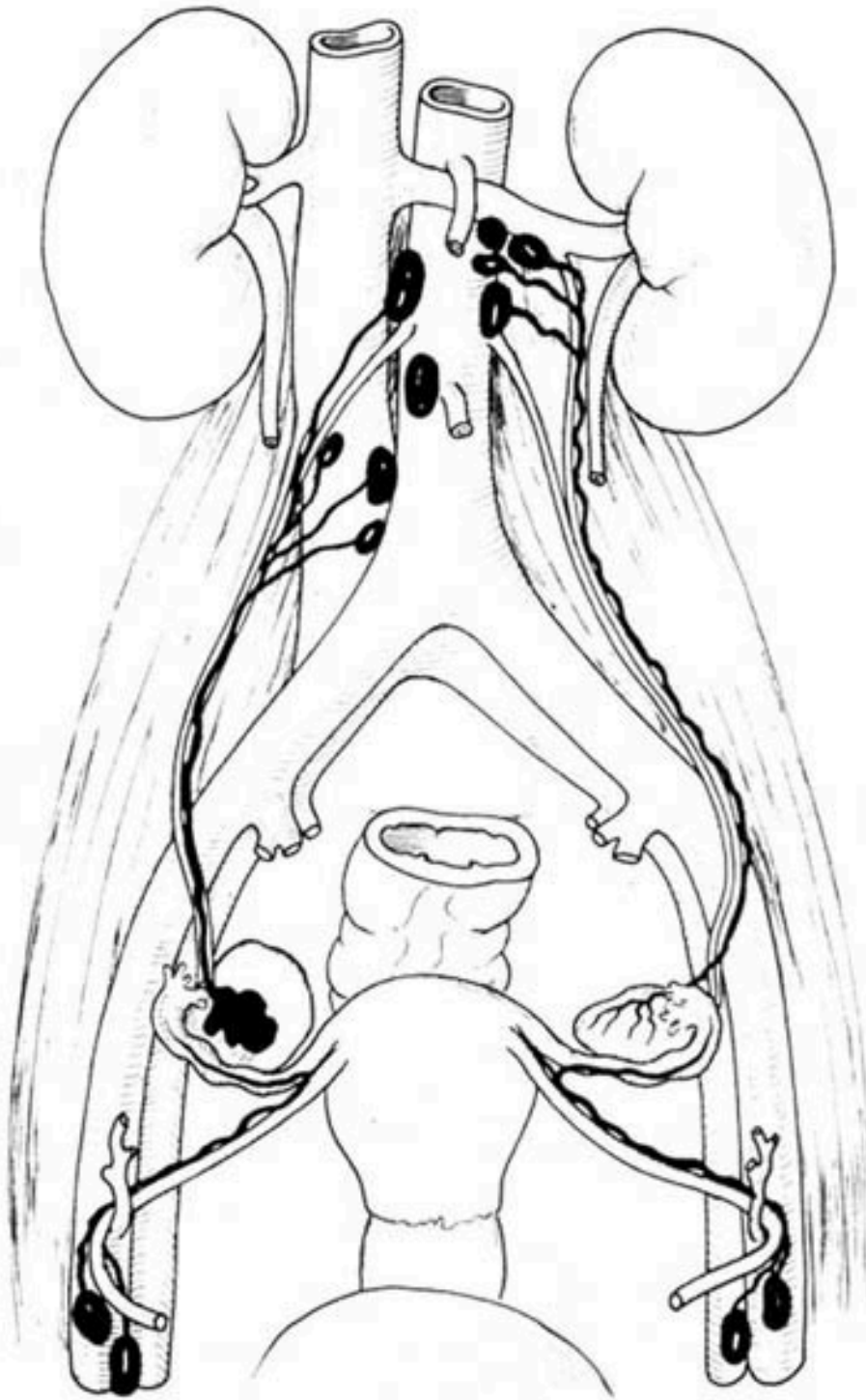
Pasientens alder og allmenntilstand spiller en betydelig rolle som prognostisk faktor (20). Eldre pasienter (> 70 år) som får utført utvidet kirurgi og får cellegiftbehandling, har dårligere overlevelse enn yngre pasienter (40). Histologisk grad 1-tumorer er assosiert med lengre overlevelse enn grad 2- og grad 3-tumorer (2 – 5, 20). Diploide tumorer medfører også bedre overlevelse, som vist av Kærn og medarbeidere (41).

Histologisk type er også en signifikant faktor for overlevelse. Endometroide tumorer har den beste prognosen, mens klarcellede og mucinøse tumorer har den dårligste (16, 20, 29, 30, 42 – 47). Mucinøse tumorer er kjemoresistente. Hvis tumor kan fjernes i sin helhet, som i de tidlige stadier, har disse en utmerket prognose. I avanserte stadier med ufullstendig kirurgisk fjerning har disse en dårligere prognose (16, 20, 48). I tillegg til dette har pasienter med et lavt (< 65 U/ml) serum-CA-125-nivå, målt 4 – 6 uker etter operasjon, en signifikant bedre prognose. Halveringstiden av forhøyede CA-125-verdier under kjemoterapien har også stor betydning for prognosen (48, 49).

Betydningen av fjerning av retroperitoneale lymfeknuter

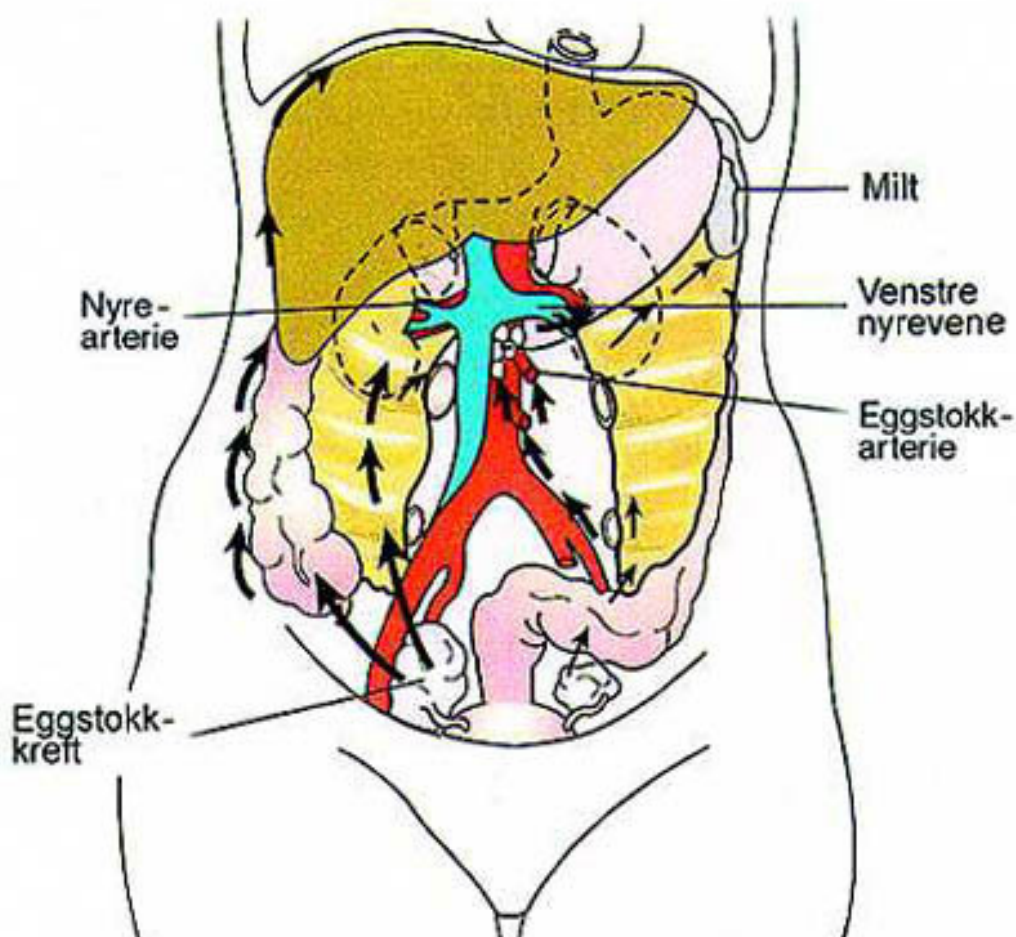
Dette temaet er fortsatt kontroversielt (50). Det er rapportert metastatisk sykdom til lymfeknuter i det lille bekken og paraaortalt hos ca. 70 % av pasientene med stadium 3 og 4. Fem års sykdomsrelatert overlevelse er 69 %, 58 %, 28 % med ingen, 'n eller flere enn 'n lymfeknute involvert (51 – 53). Noen forfattere mener at kjemoterapi er ineffektivt i behandlingen av lymfeknutemetastaser (54). Andre forfattere mener man kan forbedre overlevelsen med utvidet fjerning av lymfeknuter (55). Podratz og medarbeidere viste at pasienter med patologisk komplett remisjon hadde 20 % residiv i lymfeknutene (56).

Den lymfatiske spredningen av eggstokkkreft foregår ad tre forskjellige veier: En langs eggstokkens karforsyning, den andre gjennom det brede ligament til iliaca interna- og obtoratoriuslymfeknutene og den tredje langs det runde ligament til iliaca externa og de inguinale lymfeknutene (51, 52) (fig 3). Burghardt & Winter (54) viste at lymfeknutemetastaser ofte er begrenset til en eller to positive grupper av lymfeknuter eller til 1 – 3 positive enkeltknuter. Wu og medarbeidere viste at opptil 25 % av tilsynelatende normale knuter viste mikroskopisk sykdom. Dette indikerer at man bør gjøre komplett lymfeknutedisseksjon opp til nyrevenenivå (57). Hvis operasjonen utføres av erfarne kirurger, forblir morbiditeten lav og akseptabel (54). Det er vår mening at lymfadenektomi bør utføres der hvor det er mulig å redusere tumor til ikke synlig tumorvev. Hos pasienter hvor tumor reduseres til under 2 cm, men ikke til 0 cm, bør man ta andre faktorer med i betraktning, som antall og størrelse av de gjenværende lymfeknuter. Sykdomsutbredelsen i øvre del av abdomen avgjør om man skal gjøre komplett lymfadenektomi eller bare fjerne forstørrede lymfeknuter. Hos pasienter hvor det er gjenværende tumor over 2 cm i diameter og et stort antall metastatiske tumorer (> 20), finner vi ikke grunn til å utføre lymfadenektomi.



Figur 3a Eggstokkenes lymfatiske drenasjesystem

Eggstokkreftspredningsveier i bukhulen



Figur 3b Eggstokkreftens spredningsveier i bukhulen (15)

Tumorreduksjon og livskvalitet

Hvis man fjerner mesteparten av tumorvolumet, vil dette ha en dramatisk effekt på pasientens allmenntilstand. Det vil redusere negative metabolske effekter av tumor og tillate pasienten å opprettholde en god ernæringsstatus (58). I en gruppe pasienter med optimal tumorreduksjon var 84 % i stand til å fortsette med normale aktiviteter, og 79 % var i stand til å spise vanlig kost. Kun 40 % av pasientene som hadde fått utført begrenset kirurgi, kunne spise normal kost. Disse forhold gjør at pasientene får mulighet for å tilbringe signifikant lengre tid i hjemmet og unngår innleggelse. Samme erfaring er gjort ved Det Norske Radiumhospital.

Argumenter mot tumorreduksjonskirurgi

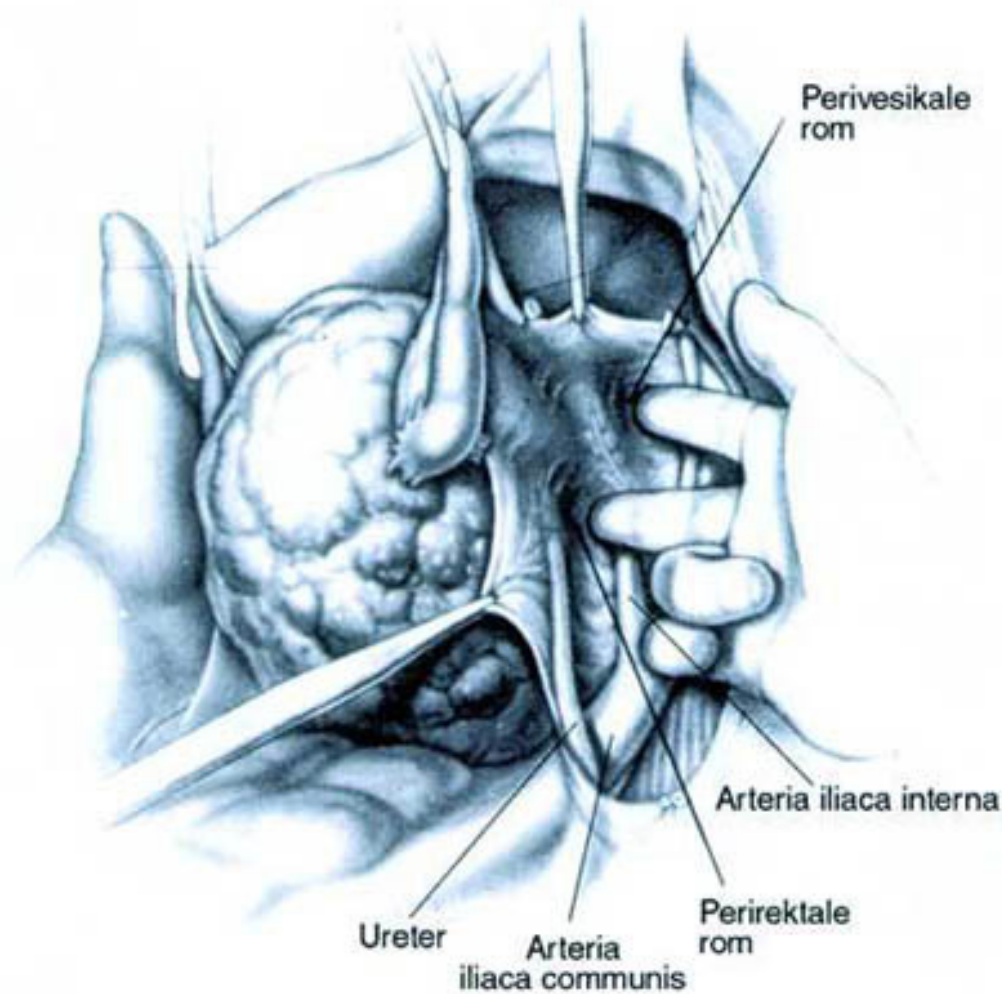
En metaanalyse av 58 studier (6 965 pasienter) (59) viste at type kjemoterapi er en viktigere variabel for overlevelse ved stadium 3- og stadium 4-eggstokkreft enn tumorreduserende kirurgi. Undersøkelsen må imidlertid kritiseres for de store ulikheter mellom de kirurgiske prosedyrene i pasientundersøkelsene. Forskjell i kirurgiske ferdigheter og erfaring må antas å ha en vesentlig innflytelse på de observerte

resultater. Definisjonen på resttumor i denne metaanalysen var forskjellig i de ulike undersøkelsene. I 23 % av artiklene var maksimal tumorreduksjon kun oppnådd i 20 % av tilfellene eller mindre. Denne lave andel optimal tumorreduksjon viste at optimal reduksjon var mer relatert til tumorens biologi enn til kirurgisk ferdighet i de fleste tilfellene. I tillegg fikk kun 50 % av pasientene i denne metaanalysestudien cisplatinbasert cellegift. Dette reduserte unektelig den gunstige effekten av kirurgi på overlevelsen (32).

De fleste pasienter med eggstokkreft får utført suboptimal kirurgi

Selv om de fleste gynekologiske onkologer mener det er bevist at radikal kirurgi forlenger overlevelsen, er det mange pasienter som ikke får utført slik kirurgi. Optimal tumorreduksjonskirurgi er bare oppnådd hos 31 – 48 % av pasientene. En av grunnene til dette er at man før operasjonen ikke stilte riktig diagnose. Ved moderne røntgenteknikker og måling av serum-CA-125 før operasjonen bør minst 90 % av alle tumorer i FIGO-stadium 3 diagnostiseres før operasjonen.

I sentre som har spesialisert seg i gynekologisk onkologi, med høyt kvalifiserte kirurger, har man funnet at komplett makroskopisk fjerning av alt svulstvev i det lille bekken vanligvis er mulig. Der hvor det er tumor utenfor eggstokken, bør det gjøres reseksjon i det retroperitoneale plan som fjerner alt vev som er festet til bukhinnen i det lille bekken (fig 4). Der hvor dette er nødvendig, må man resecere sigmoideum (2, 56, 60, 61). Webb (33) rapporterte i 1985 at optimal tumorreduserende kirurgi var mulig i alle tilfeller av FIGO-stadium 2 og i 60 % av tilfellene av FIGO-stadium 3. Piver & Baker (34) oppnådde optimal tumorreduksjon hos 75 % av stadium 3- og stadium 4-pasientene. I den allerede omtalte studien av Eisenkop og medarbeidere (30) kunne optimal tumorreduksjon (< 2 cm resttumor i diameter) oppnås i 98 % av tilfellene med minimale komplikasjoner. Selv ved ultraradikal kirurgi var reoperasjon kun nødvendig hos 1 % av pasientene, og mortaliteten innenfor 30 dager var 1,8 %. Denne studien viste en gjennomsnittlig overlevelse på 62 måneder og en femårsoverlevelse på 52 % blant pasienter uten resttumor sammenliknet med en gjennomsnittlig overlevelse på 20 måneder og en femårsoverlevelse på 29 % ved < 1 cm resttumor i diameter. Liknende erfaringer er rapportert fra andre sentre (62).



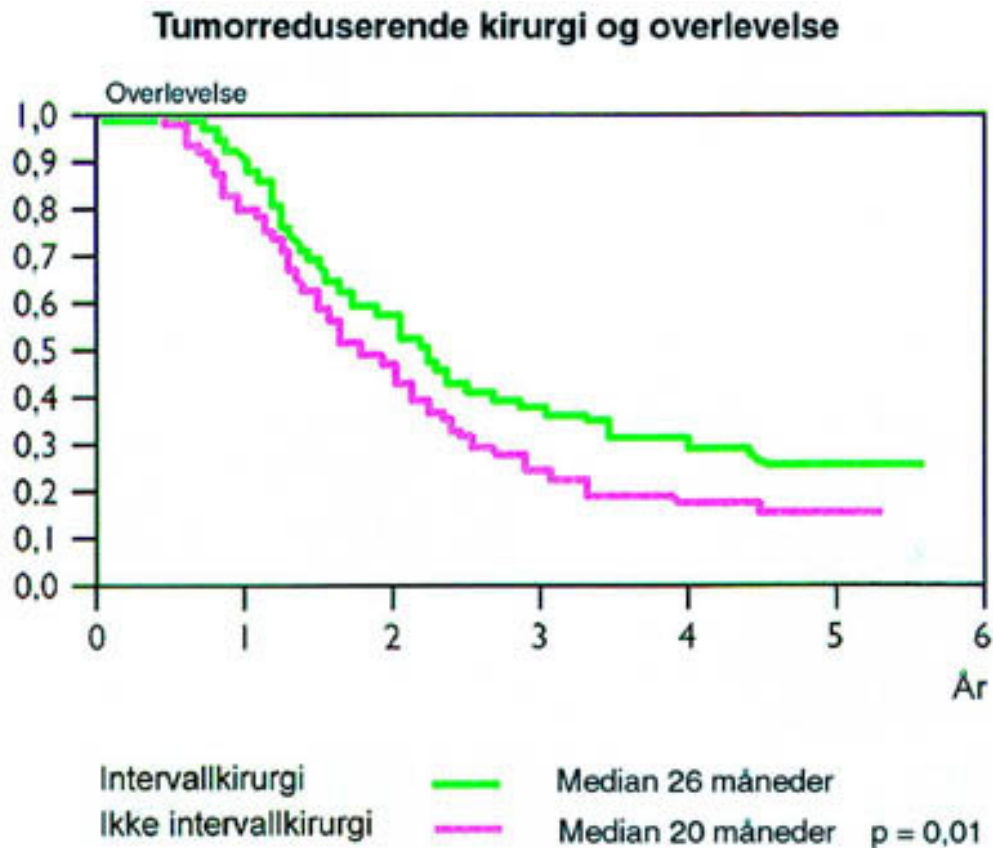
Figur 4 Retroperitoneal disseksjonsteknikk ved lokal avansert eggstokkrect

Kirurgi mellom cellegiftkurer (intervalltumorreduserende kirurgi)

Siden mange pasienter ikke primært får utført operasjoner som er tilstrekkelige, har det vært en økende interesse for å foreta operasjoner etter 3 – 4 cellegiftkurer ved spesialavdelinger med erfarne gynekologiske tumorkirurger. Redman og medarbeidere (63) publiserte i 1994 sine resultater av en prospektiv randomisert studie angående intervalltumorreduserende kirurgi etter tre måneders cellegiftbehandling. De kunne ikke vise forbedret overlevelse sammenliknet med de pasienter som ikke gjennomgikk operasjon. Van der Burg og medarbeidere (64) publiserte resultater fra en EORTC-studie som evaluerte den prognostiske betydningen av tumorreduserende kirurgi hos pasienter som kun gjennomgikk suboptimal primær kirurgi og som hadde resttumor på > 1 cm i diameter.

Etter tre kurer med cisplatin og cyklofosamid ble pasientene som ikke progredierte, randomisert til enten kirurgi etterfulgt av ytterligere cellegiftbehandling eller til kun cellegiftbehandling. Studien inkluderte 425 pasienter, hvorav 319 (75 %) ble randomisert. Prognostiske faktorer var likt fordelt mellom begge grupper. Den første

rapporten fra 1995 (64) viste at kirurgigruppen hadde et statistisk signifikant lengre progredieringsfritt intervall (18 måneder mot 13 måneder) så vel som økt totaloverlevelse (26 måneder mot 20 måneder) (fig 5) (64). Også ved lengre (gjennomsnittlig seks år) oppfølging bekreftet man en 60 % reduksjon i dødsrisiko for kirurgigruppen.



Figur 5 Sykdomsfri overlevelse for pasienter med eggstokkreft stadium 3 og 4-resttumor større enn 1 cm etter intervalltumorreduserende kirurgi etter tre kurer cisplatin-cyklofosamid (64)

Primæroperasjoner eller intervalltumorreduserende kirurgi

Den rollen forsinket operasjon (etter et antall cellegiftkurer) spiller i forhold til primær tumorreduserende kirurgi (før cellegiftbehandling) er fortsatt kontroversiell, og vil bare kunne tydeliggjøres gjennom prospektive randomiserte studier der begge strategier blir sammenliknet. Komplikasjoner ved primær tumorreduserende kirurgi er et direkte uttrykk for kirurgens erfaring og ferdighet, og det er ikke flere komplikasjoner enn med operasjoner etter cellegiftkurer. Dette burde altså ikke være den avgjørende faktor for å skifte kirurgisk strategi fra primærkirurgi til intervalltumorreduserende kirurgi. Ved sekundære operasjoner er det ofte utbredte sammenvoksninger i bukhulen, noe som fører til vanskelige tekniske forhold. Noen forfattere har foreslått å gjøre laparoskopi for å vurdere om pasienten kan opereres primært. Laparoskopi kan unngås ved grundig rektovaginal undersøkelse, ultralyd- og CT-undersøkelse før operasjonen. Opptil 10 % av pasientene får implantasjonsmetastaser subkutan i innstikksstedet ved laparoskopi (65). Dette betyr at man får en forskyving fra stadium 3 til stadium 4.

Noen tumorer som har en utmerket prognose hvis de blir radikalt operert, vil ikke respondere på kjemoterapi. Dette gjelder «borderline»-tumorer, grad 1-tumorer og mucinøse tumorer. Dette kan føre til dårligere prognose (6, 16, 20, 46, 47). Operasjon etter cellegift er et bra alternativ der man ikke har en kirurg med erfaring fra gynekologisk onkologi eller hvis pasienten har fått utført utilstrekkelig primærkirurgi. Pasienter med dårlig allmenntilstand og utbredt pleuravæske kan ha nytte av operasjon etter cellegift. Hvis tumor er kjemosensitiv, vil pleuravæsken tørke opp og allmenntilstanden til pasienten forbedres slik at man kan få utført kirurgi senere. En slik forsinket operasjon bør utføres etter 2 – 3 kurer med cellegift. Hvis tumor vokser eller det har tilkommet en betydelig økning i CA-125-nivået, bør man avstå fra operasjon. Resultatet fra Radiumhospitalet viser at forandringer i CA-125-nivået etter to kurer med cellegift identifiserer lavrisikogruppen som kan ha nytte av kirurgi (49).

«Second-look»-laparotomi

Defineres som en operasjon av pasienter som er uten klinisk eller radiologisk påvist sykdom og med normalt serum-CA-125 etter avsluttede cellegiftkurer. Denne form for kirurgi er blitt utført de siste to tiår for å definere en gruppe sykdomsfrie pasienter hvor man kan avslutte terapien (66 – 72), og var populær mens man brukte alkylende stoffer som kunne forårsake ikke-lymfatisk leukemi. Fra et stort antall publiserte studier kan vi konkludere at «second-look»-laparotomi ikke forbedrer overlevelsen. Stort sett bør denne form for operasjon kun brukes i forskningsøyemed for å evaluere nye stoffers effektivitet i fase 2-studier.

Sekundær tumorreduserende kirurgi

Med sekundær tumorreduksjon menes tumorreduserende kirurgi hvor det er gjenværende sykdom etter cellegiftkurer eller hvor det er oppvekst av ny svulst i det lille bekken eller bukhulen. I en litteraturgjennomgang av Berek og medarbeidere (73) hadde pasientene lengre overlevelse hvis alt synlig tumorvev ble fjernet etter avsluttet cellegiftbehandling, sammenliknet med pasienter som ikke fikk fjernet alt synlig tumorvev (31 % versus 15 %). Om den forlengede overlevelsen skyldtes tumorreduserende kirurgi eller biologiske egenskaper ved lett operable og mindre aggressive tumorer, kan ikke besvares ut fra retrospektive analyser (73). Hoskins og medarbeidere (74) viste i 1989 at femårsoverlevelsen hos pasienter der man oppnådde mikroskopisk sykdom ved sekundær kirurgi var 57 %, og den skilte seg ikke signifikant fra overlevelsen hos dem som hadde oppnådd mikroskopisk sykdom etter cellegiftbehandling ved «second-look»-laparotomi (femårsoverlevelse 62 %) ($p = 0,55$). Disse resultatene indikerer at komplett kirurgisk fjerning av alt makroskopisk svulstvev ved tidspunktet for sekundær kirurgi kan være fordelaktig (tab 2) (75 – 84). Radikal kirurgi ved tilbakefall er bare indisert ved isolerte tumorer eller der det er mulig å fjerne alt synlig tumorvev. Pasienter må ha god allmenntilstand og ikke ha vært medtatt av sykdom. Hos pasienter som tidligere hadde fått behandling med platinobasert cellegift (cisplatin, karboplatin), var fordelene med operasjon mest uttalt når den sykdomsfrie overlevelsen var over 12 måneder.

Tabell 2

Avansert ovarialcancer (stadium 3 – 4) – overlevelse etter «optimal» sekundær tumorreduksjon

Studie	Klinisk situasjon	Resttumor (cm)	Overlevelse	Overlevelsetidspunkt	P
Schwartz (75)	Second-look laparotomi	Mikro_ 2,0> 2,0	48 %30 %9 %	2 år	Ikke signifikant
Raju (76)	Second-look laparotomi	MikroMakro	20 %0 %	3 år	Ikke signifikant
Berek (77)	Second-look laparotomi + tilbakefall	_ 1,5> 1,5	205	Median	< 0,01
Luesley (78)	Second-look laparotomi	Mikro_ 2,0> 2,0	50 %28 %0 %	20 md.	< 0,05
Dauplat (79)	Second-look laparotomi	MikroMakro	Ikke signifikant	2 år	< 0,05
Lippman (80)	Second-look laparotomi	_ 2,0> 2,0	32 %0 %	4 år	0,001
Morris (81)	Tilbakefall	_ 2,0> 2,0	2013	Median	> 0,05
Podratz (82)	Second-look laparotomi	Mikro_ 0,5> 0,5	55 %21 %14 %	4 år	< 0,01
Hoskins (83)	Second-look laparotomi	MikroMakro	51 %> 10 %	5 år	0,013
Michel (84)	Second-look laparotomi + tilbakefall	_ 2,0> 2,0	1813	Median	> 0,05

Lindrende kirurgi

Pasienter med eggstokkreft som har en svulst som vokser i bekkenet, vil til slutt utvikle passasjehinder i tarm (13). Passasjehindre involverer først og fremst den distale tynntarm eller overgangen rectum-sigmoideum. Pasientene har som regel ingen annen organsvikt og lite eller ingen smerter. Kirurgisk behandling for å oppheve passasjehindre kan hjelpe et flertall av disse pasientene (13, 85). Helmkamp & Kimmel rapportere at en konservativ holdning bedrer funksjonen hos 32 % av pasientene med tynntarmsobstruksjon i løpet av 30 dager dersom magekramper og kvalme vedvarer, hvis røntgen tarmpassasje viser komplett obstruksjon eller strangulasjon, er kirurgi påkrevd (86). Kirurgi vil gi bedre resultater hos pasienter under 65 år som er i god ernæringsstilstand, uten (palpable) oppfyllinger i bukhulen, (klinisk) ascites og som ikke har fått strålebehandling (87). Bastounis og medarbeidere viste at intravenøs

administrasjon av somatostatin kunne redusere behovet for kirurgi fra 44 % til 22 %. Somatostatinbehandling senket insidensen av alvorlig utvidelse og nekrose av den proksimale tynntarm med 70 % (88).

Konklusjon

Forutsetninger for maksimal tumorreduksjon og for ensartethet i disse prosedyrer som skal være oppfylt:

- Nødvendig konsensus om kravene til den kirurgiske innsats i hvert enkelt tilfelle, bedømt ut fra de peroperative funn.
- Nødvendig kirurgisk ekspertise skal være til stede.
- Det er generell enighet om at den kirurgisk-tekniske tilnærming ved eggstokkkreft er basert på ekstraperitoneal bekkenkirurgi. Beherskes ikke denne teknikken, kan man ikke forvente radikal kirurgisk behandling av pasienter med avansert sykdom.
- Det er klart demonstrert at den per- og postoperative morbiditeten ved tumorreduktiv kirurgi henger nøye sammen med ekspertisen i det behandelende team. I veletablerte gynekologisk onkologi-enheter med subspesialiserte kirurger, anestesiloger og subspesialisert pleiepersonale er morbiditeten som ved annen større kirurgi.
- Ved sentralisert primær kirurgisk behandling av eggstokkkreft sikres ensartethet i behandlingen, mulighet for utdanning av kommende subspesialiserte gynekologiske kirurger (ekspertutdanning), mulighet for kvalitetskontroll og deltakelse i vitenskapelige prosjekter omkring behandlingen av denne sykdom.
- Forholdene omkring verdien av så vel den kirurgiske stadieinndelingen ved tidlig eggstokkkreft som av tumorreduserende kirurgi bør være gjenstand for (randomiserte) studier. Norsk deltakelse i undersøkelser av disse forhold er ønskelig.

LITTERATUR

1. Haybittle JL, Kingley-Pillers EM. Long term survival experience of female patients with genital cancer. *Br J Cancer* 1988; 57: 322 – 5.
2. Petterson F. Annual report on the results of treatment in gynecological cancer (suppl 22). Stockholm: Radiumhemmet, 1995.
3. Balvert-Locht HR, Coebergh JWW, Hop WCJ, Brolmann HA, Crommelin M, van Wijk DJ et al. Improved prognosis of ovarian cancer in the Netherlands during the period 1975 – 1985: a registry based study. *Gynecol Oncol* 1991; 42: 3 – 8.
4. Piver MS. Ovarian carcinoma: a decade of progress. *Cancer* 1994; 54: 2706 – 15.
5. Bjørge T, Engeland A, Sundfør K, Trop C. Prognosis of 2,800 patients with epithelial ovarian cancer diagnosed during 1975 – 94 and treated at the Norwegian Radium Hospital. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1998; 77: 777 – 81.
6. Trop C, Makar A. Epidemiology, etiology, screening, prevention and diagnosis in female genital cancer. *Curr Opin Oncol* 1991; 3: 908 – 19.

7. Griffiths CT. Surgery at the time of diagnosis in ovarian cancer. London: Butterworth, 1986: 60 – 75.
8. DeVita VT. Principles of chemotherapy. I: Devita VT, Hellman S, Rosenberg SA, red. Cancer: principles and practice of oncology. 4. utg. Philadelphia, PA: Lippincott, 1993: 276 – 99.
9. Goldie JH, Coldman JA. A mathematic model for relating the drug sensitivity of tumors to their spontaneous mutation rate. *Cancer Treat Rep* 1979; 60: 1727 – 33.
10. Rubin SC, Hoskins WJ. Primary surgery for ovarian carcinoma. I: Sciarra JJ, Droegemueller W, red. *Gynecology and obstetrics*. Philadelphia, PA: Lippincott, 1993: 1 – 11.
11. Hoskins WJ. Primary cytoreduction. I: Markman M, Hoskins WJ, red. *Cancer of the ovary*. New York, NY: Raven, 1993: 163 – 73.
12. Boente MP, Chi DS, Hoskins WJ. The role of surgery in the management of ovarian cancer: primary and interval cytoreductive surgery. *Semin Oncol* 1998; 25: 326 – 34.
13. Hoskins WJ, Rubin SC. Surgery in the treatment of patients with advanced ovarian cancer. *Semin Oncol* 1991; 18: 213 – 21.
14. Munnell EW. The changing prognosis and treatment in cancer of the ovary: a report of 235 patients with primary ovarian carcinoma 1952 – 61. *Am J Obstet Gynecol* 1968; 100: 790 – 805.
15. Griffith CT. Surgical resection of tumor bulk in the primary treatment of ovarian carcinoma. *Natl Cancer Inst Mongr* 1975; 42: 101 – 4.
16. Bertelsen K. Tumor reduction surgery and long term survival in advanced ovarian cancer: a DACOVA study. *Gynecol Oncol* 1990; 38: 230 – 40.
17. Heintz APM, van Oosterom AT, Trimbo JB. The treatment of advanced ovarian carcinoma (I): clinical, variables associated with prognosis. *Gynecol Oncol* 1988; 30: 347 – 58.
18. Heintz APM. Surgery in advanced ovarian carcinoma: is there proof to show the benefit? *Eur J Surg Oncol* 1988; 14: 91 – 9.
19. Hoskins JW, McGuire WP, Brady BS, Homesley HD, Creasman WT, Borman M. 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: 974 – 80.
20. Makar AP, Baekelandt M, Trop' CG, Kristensen GB. The prognostic significance of residual disease, FIGO substage, tumor histology and grade in patients with suboptimal residual epithelial ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol* 1995; 56: 175 – 80.
21. Fiorica JV, Hoffman MS, LaPolla JP, Roberts WS, Cavanagh D. The management of diaphragmatic lesions in ovarian carcinoma. *Obstet Gynecol* 1989; 74: 927 – 9.

22. Patsner B. Carbon dioxide laser vaporization of diaphragmatic metastases for cytoreduction of ovarian epithelial cancer. *Obstet Gynecol* 1990; 76: 724 – 7.
23. Barnes W, Johnsen J, Waggoner S, Barter J, Potkul R, Delgado G. Reverse hysterocolposigmoidectomy (RHCS) for resection of panpelvic tumors. *Gynecol Oncol* 1991; 42: 151 – 5.
24. Eisenkop SM, Nalick RH, Teng NNH. Modified posterior exenteration for ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 1991; 78: 879 – 85.
25. Podratz K, Malkasian GD, Wieand H, Cha SS, Lee RA, Stanhope CR et al. Recurrent disease after negative second-look laparotomy in stages III and IV ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol* 1988; 29: 274 – 82.
26. Farias-Eisner R, Oliviera M, Teng F. The influence of tumor distribution number and size after optimal cytoreductive surgery for epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1992; 46: 267.
27. 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: 159 – 66.
28. Brand E, Pearlman N. Electrosurgical debulking of ovarian cancer: a new technique using the argon beam coagulator. *Gynecol Oncol* 1990; 39: 115 – 8.
29. Eisenkop S, Nalick R, Teng N. Peritoneal implant elimination cytoreductive surgery for ovarian cancer. The impact on survival. *Gynecol Oncol* 1993; 51: 224 – 9.
30. Eisenkop SM, Friedman RL, Wang HE. Complete cytoreductive surgery is feasible and maximises survival in patients with advanced epithelial ovarian cancer: a prospective study. *Gynecol Oncol* 1998; 69: 103 – 8.
31. Hacker NF, Berek JS, Lagasse LD, Nieberg RK, Elashoff RM. Primary cytoreductive surgery for epithelial ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 1983; 61: 413 – 20.
32. Hacker N. Surgical management of advanced ovarian cancer. I: Lawton F, Neijt JP, Swenerton KD, red. *Epithelial cancer of the ovary*. London: BMJ publishing group, 1995: 144 – 71.
33. Webb MJ. Cytoreduction in ovarian cancer: achiveability and results. *Baillieres Clin Obstet Gynecol* 1989; 3: 83 – 94.
34. Piver MS, Baker T. The potential for optimal (\leq 2 cm) cytoreductive surgery in advanced ovarian carcinoma at a tertiary medical center. A prospective study. *Gynecol Oncol* 1986; 24: 1 – 8.
35. Potter ME, Partridge EE, Hatch KD, Soong SJ, Austin JM, Shingleton H. Primary surgical therapy of ovarian cancer: how much and when? *Gynecol Oncol* 1991; 40: 195 – 200.

36. Goodman HM, Harlow BL, Sheets EE. The role of cytoreductive surgery in the management of stage IV epithelial ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol* 1992; 46: 367 – 71.
37. Curtin JP, Malik R, Venkatrman ES. Stage IV ovarian cancer: impact of surgical debulking. *Gynecol Oncol* 1997; 64: 9 – 112.
38. Liu PC, Benjamin I, Morgan MA. Effect of surgical debulking on survival in stage IV ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1997; 64: 4 – 8.
39. Munkarah AR, Hallum AV III, Morris M. Prognostic significance of residual disease in patients with stage IV epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1997; 64: 13 – 7.
40. Marchetti DL, Lele SB, Priore RL, McPhee ME, Hreshchyshyn MM. Treatment of advanced ovarian carcinoma in the elderly. *Gynecol Oncol* 1993; 49: 86 – 91.
41. Kærn J, Trop' CG, Kjørstad KE, Abeler VM, Pettersen EO. Cellular DNA content as a new prognostic tool in patients with borderline tumors of the ovary. *Gynecol Oncol* 1990; 38: 452 – 7.
42. Swenerton KD, Hislop TG, Spinelli J, Le Riche JC, Yang N, Boyes DA. Ovarian carcinoma: a multivariate analysis of prognostic factors. *Obstet Gynecol* 1985; 65: 264 – 9.
43. Krag KJ, Canellos GP, Griffith CT. Predictive factors for long term survival in patients with advanced cancer. *Gynecol Oncol* 1989; 34: 88 – 93.
44. Marsoni S, Torri V, Valsecchi MG, Belloni C, Bollis G, Bonazzi C et al (Gruppo Interregionale Cooperativo di Oncologica Ginologica(GICOOG). Prognostic factors in advanced epithelial ovarian cancer. *Br J Cancer* 1990; 62: 444 – 50.
45. Schray M, Martinez A, Cox R, Ballon S. Radiotherapy in epithelial ovarian cancer: analysis of prognostic factors based on long term experience. *Obstet Gynecol* 1983; 62: 373 – 82.
46. Creasman WT, Omura GA, Brady MF, Yordane E, Disaia PS, Beechams J et al. 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: 239 – 43.
47. Malkasian GD, Melton LJ, O'Brian PC, Greene MH. Prognostic significance of histologic classification and grading of epithelial malignancies of the ovary. *Am J Obstet Gynecol* 1984; 149: 274 – 82.
48. Makar AP, Kristensen GB, Kærn J, Børmer OP, Abeler VM, Trop' CG et al. Prognostic value of pre- and postoperative serum CA 125 levels in ovarian cancer: new aspects and multivariate analyses. *Obstet Gynecol* 1992; 79: 1002 – 10.
49. Makar AP, Kristensen GB, Kærn J, Børmer OP, Trope CG. Serum CA 125 level allows early identification of nonresponders during induction chemotherapy. *Gynecol Oncol* 1993; 49: 73 – 9.

50. Makar AP, Tropé CG. Gynecologic malignancy and surgery: from quantity to quality of life. *Curr Opin Obstet Gynecol* 1992; 4: 419 – 29.
51. Burghardt E, Pickel H, Lahousen M, Stettner H. Pelvic lymphadenectomy in operative treatment of ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol* 1986; 155: 315 – 9.
52. Burghardt E, Girardi F, Lahousen M, Tamussino K, Stettner H. Patterns of pelvic and para-aortic lymph node involvement in ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1991; 40: 103 – 6.
53. Burghardt E, Pickel H, Stettner H. Management of advanced ovarian cancer. *Eur J Gynaecol Oncol* 1984; 3: 155 – 9.
54. Burghardt E, Winter R. The effect of chemotherapy on lymph node metastases in ovarian cancer. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol* 1989; 3: 167 – 71.
55. Lanza A, D'addato F, Valli M, Bussone R, Caldarola B, Re A et al. Pelvic and para-aortic lymph nodal positivity in the ovarian carcinoma: its prognostic significance. *Eur J Gynaecol Oncol* 1988; 9: 36 – 9.
56. Podratz KC, Malkasian GD, Wiend HS, Cha SS, Lee RA, Stanhope J et al. Recurrent disease after negative second-look laparotomy in stages III and IV ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol* 1988; 29: 274 – 82.
57. Wu PC, He Lang J, Li Huang R, Yi Qu Lian LJ. Lymph node metastasis and retroperitoneal lymphadenectomy in ovarian cancer. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol* 1989; 3: 143 – 55.
58. Blyth JG, Wahl TP. Debulking surgery: does it increase the quality of survival? *Gynecol Oncol* 1982; 14: 396 – 408.
59. Hunter RW, Alexander NDE, Soutter WP. Management of surgery in advanced ovarian carcinoma: is maximum cytoreductive surgery an independent determinant of prognosis? *Am J Obstet Gynecol* 1992; 166: 504 – 11.
60. Heintz AP, Hacker NF, Berek JS, Rose TP, Munoz AK, Lagasse AD. Cytoreductive surgery in ovarian carcinoma: feasibility and morbidity. *Obstet Gynecol* 1986; 67: 783 – 8.
61. Venesmaa P, Ylikorkala O. Morbidity and mortality associated with primary and repeat operations for ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 1992; 79: 168 – 72.
62. Di Re F, Fontanelli R, Raspagliesi F, Di Re E. Pelvic and para-aortic lymphadenectomy in cancer of the ovary. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol* 1989; 3: 131 – 42.
63. 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: 142 – 6.
64. van der Burg MEL, van Lent M, Buyse M, Kobierska A, Colombo N, Favalli G et al. The effect of debulking surgery after indication chemotherapy on the prognosis in

- advanced epithelial ovarian cancer: an EORTC Gynecological Cancer Cooperative Group Study. *N Engl J Med* 1995; 332: 629 – 34.
65. Van Dam PA, Decloedt J, Tjalma W, Buytaert P, Becquart D, Vergote I. Trocar implantation metastasis after laparoscopy in patients with advanced ovarian cancer: can the risk be reduced? *Eur J Gynaecol Oncol* 1997; 18: 272 – 3.
66. Friedman JB, Weiss NS. Second thought about second-look laparotomy in advanced ovarian cancer. *N Engl J Med* 1990; 322: 1079 – 82.
67. Cain JM, Saigo PE, Pierce VK, Clark DG, Jones WB, Smith D et al. A review of second-look laparotomy for ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1986; 23: 14 – 25.
68. Potter ME, Hatch KD, Soong SJ, Partridge EE, Austin JM, Shingleton HM. Second-look laparotomy and salvage therapy: a research modality only? *Gynecol Oncol* 1992; 44: 3 – 9.
69. Lund B, Williamson P. Prognostic factors for outcome of and survival after second look laparotomy in patients with advanced ovarian carcinoma. *Obstet Gynecol* 1990; 76: 617 – 22.
70. Podczaski E, Manetta A, Kaminski P, Ricelli A, Larson J, De Geest K et al. Survival of patients with ovarian epithelial carcinomas after second-look laparotomy. *Gynecol Oncol* 1990; 36: 43 – 7.
71. Bertelsen K, Hansen KK, Pedersen PH, Larsen G, Nyland M, Jacobsen M et al. The prognostic and therapeutic value of second-look laparotomy in advanced ovarian cancer. *Br J Obstet Gynecol* 1988; 95: 1231 – 6.
72. Makar AP, Kristensen GB, Børmer OP, Tropé CG. CA 125 measured before second-look laparotomy is an independent prognostic factor for survival in patients with epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1992; 45: 323 – 8.
73. Berek JS, Tropé CG, Vergote I. Surgery during chemotherapy and or relapse of ovarian cancer. *Ann Oncol* 1999; 10: 53 – 7.
74. Hoskins WJ, Rubin SC, Dulaney E. Influence of secondary cytoreduction at the time of second-look laparotomy on survival of patients with ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1989; 34: 365 – 71.
75. Schwartz PE, Smith JP. Second-look operations in ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol* 1980; 138: 1124 – 30.
76. Raju KS, Mckinna JA, Barker GH. Second-look operations in the planned management of ovarian carcinoma. *Am J Obstet Gynecol* 1982; 144: 650 – 4.
77. Berek JS, Hacker NF, Lagasse LD. Survival of patients following secondary cytoreductive surgery in ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 1983; 61: 1989 – 93.
78. Luesley D, Lawton F, Blackledge G, Kelly K. Failure of second-look laparotomy to influence survival in epithelial ovarian cancer. *Lancet* 1988; 2: 599 – 603.
79. Dauplat J, Ferriere JP, Gorbinet M. Second-look laparotomy in management epithelial ovarian carcinoma. *Cancer* 1986; 57: 1627.

80. Lippman SM, Albertts DS, Slymen DJ. Second-look laparotomy in epithelial ovarian carcinoma. Prognostic factors associated with survival duration. *Cancer* 1988; 61: 2571 – 7.
 81. Morris M, Gershenson DM, Wharton JT. Secondary ovarian cancer: non responders to first-line therapy. *Gynecol Oncol* 1989; 33: 1 – 5.
 82. Podratz KC, Schray MF, Wieand HS. Evaluation of treatment and survival after positive second-look laparotomy. *Gynecol Oncol* 1988; 31: 9 – 24.
 83. Hoskins WJ, Rubin SC, Dulaney E. Influence of secondary cytoreduction at the time of second-look laparotomy on survival of patients with epithelial ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol* 1989; 34: 365 – 71.
 84. Michel G, Zarca D, Castaigne D, Prade M. Secondary cytoreductive surgery in ovarian cancer. *Eur J Surg Oncol* 1989; 15: 201 – 4.
 85. Rubin SC, Hoskins WJ, Benjamin I. Palliative surgery for intestinal obstruction in advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1989; 34: 16 – 9.
 86. Helmkamp BF, Kimmel J. Conservative management of small bowel obstruction. *Am J Obstet Gynecol* 1985; 152: 677 – 9.
 87. Krebs H-B, Goplerud DR. Surgical management of bowel obstruction in advanced ovarian carcinoma. *Obstet Gynecol* 1983; 61: 327 – 30.
 88. Bastounis E, Hadjinikolaou L, Ioannou N, Papastmatiou M, Toumbis E, Makri G. Somatostatin as adjuvant therapy in the management of obstructive ileus. *Hepatology* 1989; 36: 538 – 9.
-

Publisert: 20. mars 2000. Tidsskr Nor Legeforen.

© Tidsskrift for Den norske legeforening 2026. Lastet ned fra tidsskriftet.no 7. juli 2026.