

Hopp om förbättring av överlevnad i ovarialcancer

Överlevnaden i ovarialcancer är relativt hög i Sverige jämfört med andra länder, men på en låg nivå. Benägenheten att söka och tillgången till vård kan påverka överlevnaden. Framöver finns hopp om skraddarsydda behandlingar.

THOMAS HÖGBERG, docent, avdelningen för cancerepidemiologi, Skånes universitetssjukhus, Lund
thomas.hogberg@med.lu.se
KJELL BERGFELDT, med dr, överläkare, Regionalt cancercentrum Stockholm–Gotland, Stockholm
CHRISTER BORGFELDT, docent, överläkare, kvinnokliniken,

Skånes universitetssjukhus, Lund
ERIK HOLMBERG, fil dr, statistiker, Regionalt cancercentrum Väst, Göteborg
ELISABETH ÅVALL LUNDQVIST, professor, överläkare, onkologiska kliniken, institutionen för klinisk och experimentell medicin, Linköpings universitet

Ovarialcancer är den allvarligaste gynekologiska cancersjukdomen med den högsta mortaliteten. Detta beror framför allt på att diagnosen oftast ställs i ett avancerat stadium med spridd tumörsjukdom i buken samt på sjukdomens benägenhet att utveckla resistens mot dagens behandlingar. Hittills har studier som utvärderar screening av asymtomatiska postmenopausala kvinnor med analys av en tumörmarkör för ovarialcancer (CA125) i serum och ultraljudsundersökning inte minskat mortaliteten och inte heller minskat andelen med avancerat stadium [1]. Resultaten från den största randomiserade screeningstudien (den engelska UKCTOCS-studien), omfattande 200 000 kvinnor, kommer rapporteras senare i år.

Man har beräknat det globala antalet kvinnor som drabbas av ovarialcancer till cirka 240 000 år 2012. Samma år registrerades 150 000 dödsfall [2]. I Sverige registrerades 674 nysjuknade och 538 dödsfall i maligna ovarialtumörer år 2013. Den åldersstandardiserade incidensen var 14,0 fall/100 000 kvinnoår [3]. Incidensen för ovarialcancer hade en topp under 1970-talet och har sedan stadigt minskat. Den beräknade årliga förändringstakten under de senaste 10 åren är -2,9 procent [4]. En förklaring till minskningen är den skyddande effekten av kombinerade p-piller [5]. Mortalitetsskurvan visar en likartad utveckling med en beräknad årlig förändringstakt på -2,1 procent [4]. År 2012 beräknades antalet kvinnor som levde med eller som botats från ovarialcancer till 8 624, jämfört med 7 814 år 1990 [4]. Framtidsprognosen är att antalet fall av ovarialcancer år 2023–27 kommer ha minskat något jämfört med 2012 trots ändrad åldersfördelning i befolkningen [4].

Överlevnaden i en specifik cancersjukdom kan studeras på olika sätt [6]. Populationsbaserade cancerregister med hög täckningsgrad representerar hela populationen av patienter med den studerade sjukdomen. I populationsbaserade studier används oftast relativ överlevnad som mått på överlevnad (Fakta 1). Den åldersstandardiserade relativa överlevnaden är den lämpligaste metoden att använda för att jämföra överlevnad mellan länder, där det är önskvärt att korrigera för skillnader i icke-cancerrelaterad mortalitet [7]. I internationella populationsbaserade jämförelser av canceröverlevnad [4, 8, 9] placeras

sig Sverige vad gäller ovarialcancer högt (ofta som nummer ett). För jämförelse mellan de nordiska länderna, se Figur 1.

EUROCARE är den största studien av populationsbaserad canceröverlevnad i Europa och omfattar 29 länder. I den senaste rapporten, EUROCARE-5, inkluderades patienter diagnostiserade 2000–2007 med uppföljning till år 2008 [9]. Den relativa femårsöverlevnaden för kvinnor med ovarialcancer var för hela Europa 37,6 procent (95 procents konfidensintervall [KI] 37,1–38,0) med markant sämre överlevnad för de äldsta patienterna (70,9 procent i åldersgruppen 15–44 år; 20,1 procent för kvinnor ≥ 75 år). Det förelåg stora geografiska skillnader med högst överlevnad för Sverige (44,1 procent) och lägst för Storbritannien (31,0 procent). Överlevnaden var också låg i Danmark (35,5 procent).

International Cancer Benchmarking Partnership (ICBP) som etablerades år 2010 utreder möjliga orsaker till skillnader i canceröverlevnad mellan sex höginkomstländer (Australien, Kanada, Danmark, Norge, Storbritannien och Sverige) och använder populationsbaserade cancerregister. Gruppen har jämfört överlevnad för patienter diagnostiserade med kolorektal-, lung-, bröst- och ovarialcancer mellan 1995 och 2007 [10]. Tyvärr deltog Sverige inte med data för ovarialcancer, men resultaten från de studier som publicerats och tolkningen av dessa kan ha bäring för svenska förhållanden. Data från 20 073 kvinnor med ovarialcancer (inkluderande cancer i äggstock, äggladare och breda livmoderbanden) 2004–2007 analyserades och stadiefördelningen, liksom den stadiespecifika ettårsöverlevnaden, jämfördes mellan länderna [11]. Resultaten visade att skillnader i stadiefördelning delvis förklarade skillnader i canceröverlevnad, såtillvida att fler kvinnor diagnostiserades med avancerad ovarialcancer (FIGO-stadium III–IV) i Danmark (74 procent) jämfört med övriga länder (60–70 procent). Variationer i tumörbiologi, stadiumallokering och fördröjning av diagnostik kan bidra till dessa skillnader. Data från Svenska kvalitetsregistret för gynekologisk cancer visar att 60 procent av kvinnor med ovarialcancer diagnostiserades med stadium III–IV åren 2008–2012 i Sverige. I ICBP-studien observerades också skillnader i canceröverlevnad inom samma stadium: överlevnaden vid avancerat stadium var lägre i Storbritannien jämfört med övriga länder, vilket antyder ojämlig tillgång till optimal behandling [11]. Fördröjd diagnostik kan även bidra till sämre överlevnad vid avancerat stadium, om patientens allmäntillstånd försämrats så pass att val av behandling påverkas. Ettårsöverlevnaden i

SAMMANFATTAT

Ovarialcancer har högst mortalitet bland gynekologiska cancersjukdomar. I Sverige insjuknar årligen ca 700 patienter. Överlevnaden är bland de högsta i Europa, men på en låg nivå, 46 procent.

Nästan 90 procent av kvinnorna har symtom även i tidigt stadium.

Symtom som ska väcka misstanke om ovarialcancer är ihållande utspänd buk, tidig mättnadskänsla, bäcken- eller buksmärta,

ökande urinträngningar och postmenopausal blödning. **Kvinnors benägenhet att söka** sjukvård och sjukvårdens organisation bidrar till canceröverlevnad.

Ovarialcancer sammanfattar flera sjukdomar med skilda tumörkaraktäristika och prognos. Individualiserad behandling och preventiva åtgärder utifrån denna nyvunna kunskap kan komma att inverka positivt på överlevnaden.

FAKTA 1. Relativ överlevnad

Vid cancersjukdomar är totalöverlevnad (alla dödsorsaker räknas) efter diagnos en viktig utvärderingsvariabel, men totalöverlevnaden påverkas också av dödlighet som inte är relaterad till den studerade sjukdomen. En lösning är att använda sjukdomsspecifik dödlighet (endast dödsfall orsakade av den studerade sjukdomen räknas), men detta kräver en noggrann klassifikation av varje dödsfall, vilket är en omöjlighet i stora epidemiologiska studier. Vanligen

används överdödligheten i den studerade sjukdomen (relativ överlevnad), som är kvoten mellan den observerade överlevnaden i patientgruppen och den förväntade överlevnaden, vilken beräknas med hjälp av mortaliteten från befolkningsstatistik. Om den relativa överlevnadskurvan planar ut och blir parallell med x-axeln innebär det att sjukdomen inte längre orsakar någon överdödlighet och patientgruppen statistiskt sett är botad.

ICBP-studien var 69 procent i Storbritannien, 72 procent i Danmark och 74–75 procent i övriga länder. Den relativa ettårsöverlevnaden för ovarialcancer i Sverige är 82 procent enligt öppna jämförelser [12].

Öppna jämförelser har även visat stor skillnad i överlevnad mellan olika socioekonomiska grupper, där mer privilegierade har bättre resultat [12]. Denna skillnad finns också i andra länder, och kan i vissa länder vara större, vilket kan bidra till våra relativt goda resultat. En amerikansk populationsbaserad studie visade ett starkt samband mellan socioekonomisk status och överlevnad i en kohort på drygt 5 000 amerikanska kvinnor med ovarialcancer [13]. Det finns också data som pekar på att levnadsvanor som är mer eller mindre starkt kopplade till risk för ovarialcancer kan vara mindre uttalade i Sverige än i flertalet jämförbara länder [14].

Myt att symtom saknas

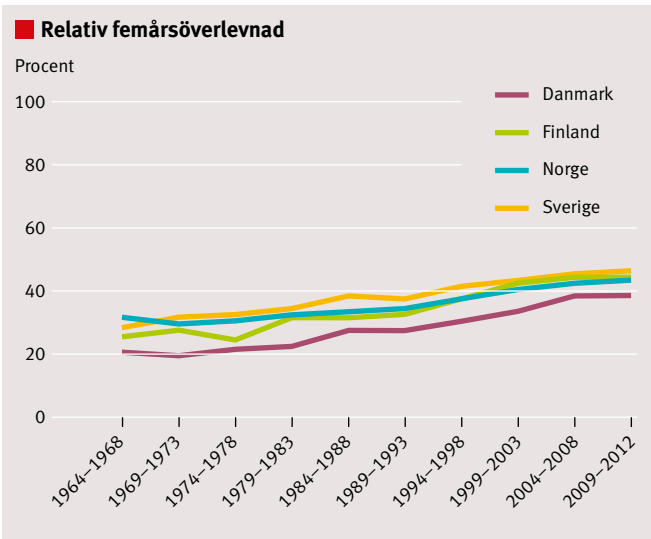
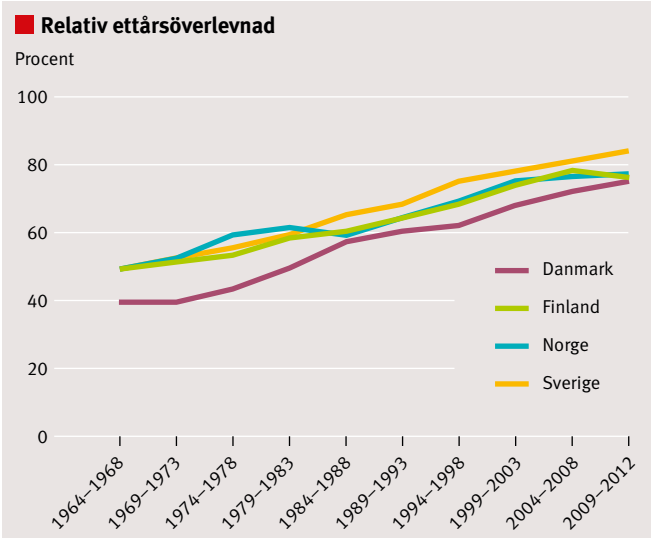
Nästan 90 procent av patienter med ovarialtumörer (benigna och maligna) har symtom, även de med cancer i tidigt stadium, men symtomen är ospecifika och för ofta tankarna till andra tillstånd. Diagnosen kan därför fördröjas betydligt om kvinnan ignorerar sina symtom eller om vårdgivaren inte tidigt har ovarialcancer i åtanke och initierar en utredning för att utesluta ovarialcancer. De symtom som främst ska väcka misstankar om ovarialcancer är [15, 16]

- ihållande utspänd buk
- tidig mättnadskänsla eller aptitförlust
- bäcken- eller buksmärta
- ökande urinträngningar
- postmenopausal blödning
- progredierande/förvärrade symtom

Studier utförda av ICBP har påvisat skillnader i befolkningens benägenhet att söka sjukvård [17], där svenska patienter har hög kunskap om symtom och högre benägenhet att söka sjukvård jämfört med till exempel patienter i Storbritannien [18]. Ett annat exempel som pekar i samma riktning är följsamhet till allmänna rekommendationer för bättre hälsa, vilket illustreras i en OECD-rapport [14] som visar att andelen rökare har blivit betydligt lägre i Sverige jämfört med andra länder.

I Danmark och Storbritannien har ansträngningar gjorts och olika åtgärder vidtagits för att förbättra överlevnaden, till exempel en trepunktsplan som innebär optimal service för det enkla, snabbspår för det uppenbara och diagnostiska centrum för det svåra [19].

Den icke-kirurgiska behandlingen av ovarialcancer har i Sverige traditionellt varit centraliserad till de gynonkologiska enheterna vid universitetssjukhusen, medan den kirurgiska behandlingen däremot varit spridd till olika kvinnokliniker. Norge och Danmark har tidigare än Sverige centraliserat tu-



Figur 1. Tidstrender för åldersstandardiserad relativ ett- och femårsöverlevnad för ovarialcancer, tubarcancer och cancer i breda livmoderbanden i de skandinaviska länderna [4].

mörkirurgin för ovarialcancer och bättre resultat har dokumenterats [20, 21] (se artikel om behandling av ovarialcancer i detta tema).

Det är svårt att ange vad i den svenska sjukvårdens organisation som är av betydelse för bättre överlevnad, men god tillgång till både primärvård och specialistvård kan ge bättre resultat; exempelvis har Sverige fler läkare och sjuksköterskor per invånare än många andra länder [14]. Följsamhet till evidensbaserade riktlinjer och vårdprogram kan också vara en faktor som bidrar till en bättre överlevnad i Sverige än i många andra länder. En annan faktor värd att beakta är förhållandevis låga kostnader för läkarbesök och behandling.

Optimism om förbättrad överlevnad

Orsaken till att överlevnaden i ovarialcancer är högre i Sverige jämfört med många andra länder är multifaktoriell. Kvinnors benägenhet att söka sjukvård, tillgång till vårdgivare och sammanhållen sjukvårdsorganisation avseende gynekologiska cancersjukdomar spelar sannolikt roll. Den tumörkirurgiska kompetensen har de senaste åren förbättrats i Sverige och tumörkirurgin centraliserats, vilket medför att allt fler patienter med avancerad ovarialcancer kan genomgå radikal kirurgi. Förhoppningsvis kommer detta också att bidra till

förlängd överlevnad, men effekten förväntas kunna ses först inom några år.

Det som framför allt kan komma att förändra panoramat och prognosen för kvinnor med ovarialcancer är emellertid vår ökande förståelse av tumörbiologin och den snabba tekniska utvecklingen som möjliggör karakterisering av enskilda tumörer (se artikel om behandling av ovarialcancer i detta tema). Ovarialcancer är ett samlingsnamn för olika sjukdomar som skiljer sig avseende molekylära karakteristika och kliniskt förlopp (se artikel om heterogenitet hos ovarialcancer i detta tema). Denna nya kunskap har ökat förutsättningarna för att utveckla framgångsrika förebyggande åtgärder och behandlingar. För att kunna följa resultaten av dessa mer skräddarsydda åtgärder bör överlevnaden i ovarialcancer framöver även redovisas separat för de olika undergrupperna.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Elisabeth Åvall Lundqvist har erhållit arvode för konsultuppdrag och föreläsning från Roche, Boehringer Ingelheim, Merck Sharp & Dohme och AstraZeneca.*

REFERENSER

1. Reade CJ, Riva JJ, Busse JW, et al. Risks and benefits of screening asymptomatic women for ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis. *Gynecol Oncol.* 2013;130:674-81.
2. GLOBOCAN. <http://www-dep.iarc.fr>
3. Sveriges officiella statistik. Cancerincidens i Sverige 2013. Nydiagnosticerade cancerfall år 2013. Stockholm: Socialstyrelsen; 2014. Artikelnr 2014-12-10.
4. NORDCAN. <http://www-dep.iarc.fr/NORDCAN/SW/frame.asp>
5. Beral V, Doll R, Hermon C, et al. Ovarian cancer and oral contraceptives: collaborative reanalysis of data from 45 epidemiological studies including 23,257 women with ovarian cancer and 87,303 controls. *Lancet.* 2008;371:303-14.
6. Dickman PW, Adami HO. Interpreting trends in cancer patient survival. *J Intern Med.* 2006;260:103-17.
7. Eloranta S, Adolfsson J, Lambert PC, et al. How can we make cancer survival statistics more useful for patients and clinicians: an illustration using localized prostate cancer in Sweden. *Cancer Causes Control.* 2013;24(3):505-15.
8. Allemani C, Weir HK, Carreira H, et al. Global surveillance of cancer survival 1995-2009: analysis of individual data for 25 676 887 patients from 279 population-based registries in 67 countries (CONCORD-2). *Lancet.* 2015;385(9972):977-1010.
9. De Angelis R, Sant M, Coleman MP, et al. Cancer survival in Europe 1999-2007 by country and age: results of EURO-CARE-5 - a population-based study. *Lancet Oncol.* 2014;15:23-34.
10. Coleman MP, Forman D, Bryant H, et al. Cancer survival in Australia, Canada, Denmark, Norway, Sweden, and the UK, 1995-2007 (the International Cancer Benchmarking Partnership): an analysis of population-based cancer registry data. *Lancet.* 2011;377:127-38.
11. Maringe C, Walters S, Butler J, et al. Stage at diagnosis and ovarian cancer survival: evidence from the International Cancer Benchmarking Partnership. *Gynecol Oncol.* 2012;127:75-82.
12. Cancer i Sverige. Insjuknande och överlevnad utifrån regional och socioekonomisk indelning. Stockholm: Socialstyrelsen; 2011. Artikelnr 2011-3-26.
13. Bristow RE, Powell MA, Al-Hammadi N, et al. Disparities in ovarian cancer care quality and survival according to race and socioeconomic status. *J Natl Cancer Inst.* 2013;105:823-32.
14. OECD. Health at a glance: Europe 2014. Paris: OECD Publishing; 2014. http://dx.doi.org/10.1787/health_glance_eur-2014-en
15. Bankhead CR, Collins C, Stokes-Lampard H, et al. Identifying symptoms of ovarian cancer; a qualitative and quantitative study. *BJOG.* 2008;115:1008-14.
16. Goff B, Mandel L, Melancon CH, et al. Frequency of symptoms of ovarian cancer in women presenting to primary care clinics. *JAMA.* 2004;291:2705-12.
17. Brain KE, Smits S, Simon AE, et al; ICBP Module 2 Working Group. Ovarian cancer symptom awareness and anticipated delayed presentation in a population sample. *BMC Cancer.* 2014;14:171.
18. Forbes LJ, Simon AE, Warburton F, et al. Differences in cancer awareness and beliefs between Australia, Canada, Denmark, Norway, Sweden and the UK (the International Cancer Benchmarking Partnership): do they contribute to differences in cancer survival? *Br J Cancer.* 2013;108:292-300.
19. Nilbert M. Canceröverlevnaden på väg uppåt i Danmark efter 3-punktsplan. Snabb utredning vid misstänkt cancersjukdom är en grund. *Läkartidningen.* 2014;111:CIIP.
20. Aune G, Torp SH, Syversen U, et al. Ten years' experience with centralized surgery of ovarian cancer in one health region in Norway. *Int J Gynecol Cancer.* 2012;22:226-31.
21. Fagø-Olsen CL, Høgdall C, Kehlet H, et al. Centralized treatment of advanced stages of ovarian cancer improves survival: a nationwide Danish survey. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2011;90:273-9.

SUMMARY

Ovarian cancer is the most common cause of death from a gynecologic cancer. Every year around 700 women contracts ovarian cancer in Sweden. The overall survival is among the highest in Europe, but still long term relative survival is only 46%. It is a long-held myth that ovarian cancer is a disease without symptoms. Almost 90% of women have symptoms, even in the early stages. Symptoms that should arouse suspicion of ovarian cancer and initiate diagnostic work-up are continuous abdominal extension, early feeling of satiety, pelvic or abdominal pain, urinary urge and postmenopausal bleeding. Women's awareness of symptoms and willingness to seek medical advice and the organization of the health care system are important factors determining cancer survival. Ovarian cancer is a heterogeneous group of diseases with different tumor traits and prognosis. Personalized medicine and preventive measures recognizing recent knowledge about tumor biology will positively affect survival.