

TAKSIGELSER: ADAG-studiet er gennemført med forskningsbevillinger fra *the American Diabetes Association* og *European Association for the Study of Diabetes*. Yderligere økonomisk støtte er givet af *Abbott Diabetes Care*, *Bayer Healthcare*, *GlaxoSmithKline*, *Sanofi-Aventis Netherlands*, *Merck & Company*, *Lifescan, Inc.* og *Medtronic Minimed*. Ligeledes er der modtaget materialer og måleudstyr fra *Medtronic Minimed*, *Lifescan, Inc.* og *Hemocue*.

LITTERATUR

- Koenig RJ, Peterson CM, Jones RL et al. Correlation of glucose regulation and hemoglobin A1c in diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1976;295:417-20.
- Svendsen PA, Lauritzen T, Søgaard U et al. Glycosylated haemoglobin and steady-state mean blood glucose concentration in Type 1 (insulin-dependent) diabetes. *Diabetologia* 1982;23:403-5.
- Rohlfing CL, Wiedmeyer HM, Little RR et al. Defining the relationship between plasma glucose and HbA(1c): analysis of glucose profiles and HbA(1c) in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes care* 2002;25:275-8.
- Saudek CD, Derr RL, Kalyani RR. Assessing glycemia in diabetes using self-monitoring blood glucose and hemoglobin A1c. *JAMA* 2006;295:1688-97.
- Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998;352:837-53.
- The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *N Engl J Med* 1993;329:977-86.
- Little RR, Rohlfing CL, Wiedmeyer HM et al. The national glycohemoglobin standardization program: a five-year progress report. *Clin Chem* 2001;47:1985-92.
- Jeppsson JO, Kobold U, Barr J et al. Approved IFCC reference method for the measurement of HbA1c in human blood. *Clin Chem Lab Med* 2002;40:78-89.
- Nathan DM, Kuenen J, Borg R et al. Translating the A1C Assay Into Estimated Average Glucose Values. *Diabetes care* 2008;31:1473-8.
- Kahn R, Hicks J, Muller M et al. Consensus statement on the worldwide standardization of the hemoglobin A1C measurement: The American diabetes association, European association for the study of diabetes, international federation of clinical chemistry and laboratory medicine, and the international diabetes federation. *Diabetes care* 2007;30:2399-400.
- International Expert Committee Report on the Role of the A1C Assay in the Diagnosis of Diabetes. *Diabetes care* 2009;32:1327-34.

Interval mellem operation for ovariecancer og kemoterapi – sekundærpublikation

Stud.med. Erling Peter Larsen & overlæge Jan Blaakær

RESUME

Der anvendes mange resurser på behandlingen af kvinder med epitelial ovariecancer (EOC) såvel operativt som medicinsk. Der findes ingen evidens i litteraturen for det optimale tidsinterval (TI) mellem kirurgi og påbegyndelse af kemoterapi, men i eksperimentelle studier synes intervallet at være af stor betydning. I kræftpakkerne rekommanderes et TI på to uger, men det vides ikke, om dette er et optimalt tidspunkt i relation til prognosen.

Epitelial ovariecancer (EOC) er den mest letale gynækologiske cancer med en dårlig prognose og en femårs overlevelse på omkring 50% for alle stadier (Figur 1). Der investeres mange resurser på behandlingen af disse patienter, der nu er skemalagt i pakkeforløb. Der er i Danmark sket en centralisering af behandlingen på de fem gynækologisk-onkologiske centre, og de kirurgiske procedurer er under stadig udvikling i retning af mere avanceret og ekstensiv kirurgi. Patienterne tilbydes kemoterapi, og ved recidiv behandles på ny.

Kan den lave overlevelse skyldes, at vi rent faktisk ikke ved, hvor langt tidsintervallet (TI) bør være fra operation til påbegyndt medicinsk behandling?

METODE OG RESULTATER

En litteratursøgning for perioden 1990-2009 blev udført i internetdatabasen PubMed med *medical subject headings*-termerne: *ovarian cancer*, *chemotherapy*, *surgery*, *prognosis* and *survival*. Ved hjælp af denne

søgning fandtes kun syv publikationer om den prognostiske betydning af TI. De syv publikationer er sammenfattet i Tabel 1.

Et followupstudie af Sorbe [1] inkluderede 1.200 patienter, som befandt sig i *International Federation of Gynecology and Obstetrics* (FIGO)-stadie I til IV. Behandlingen med kemoterapi bestod af enten carboplatin eller cisplatin som kombinationsterapi med doxorubicin eller cyklofosfamid. Information om patienterne blev hentet fra en database med patienter, der var behandlet for ovariecancer i perioden 1975-1993. Der blev påvist en bedre overlevelse for de patienter, som fik kemoterapi 26-75 dage efter operation i forhold til de patienter, som modtog kemoterapi 0-25 dage efter operation. TI havde ingen signifikant betydning for ovariecancer i et tidligt stadie, men de statistiske analyser omfattede alene tumorstadie, histologi, tumorgradering og mængden af residualt tumorvæv.

Flynn et al [2] inkluderede 472 patienter, som

SEKUNDÆR-PUBLIKATION

Århus Universitets-hospital, Gynækologisk Obstetrisk Afdeling

FIGUR 1

Femårsoverlevelse for patienter med epitelial ovariecancer i henhold til <i>International Federation of Gynecology and Obstetrics</i> -stadium	Stadie	Procent
	I	ca. 85
	II	ca. 65
	III	ca. 40
	IV	ca. 20

TABEL 1

Sammendrag af syv tilgængelige publikationer om tidsintervallet mellem operation og påbegyndelse af postoperativ kemoterapi for epitelial ovariecancer.

Publikation	Antal år med materialeopsamling	Antal patienter	FIGO-stadie	Behandling	Overlevelse	Signifikante prognostiske faktorer
Sorbe [1] 2004	18	1.220	I-IV	Carboplatin eller cisplatin i kombination med cyklofosfamid eller doxitaxel	Bedre overlevelse for patienter med TI = 26-75 dage sammenlignet med TI = 0-25 dage Multivariabel analyse = TI havde ingen betydning	Histologi, tumorgrad og mængde af residualt tumorvæv
Flynn <i>et al</i> [2] 2002	11,5	472	I-IV	Carboplatin eller cisplatin i kombination med cyklofosfamid, eller taxotere	Univariabel analyse viste bedre overlevelse med TI < 22 dage Multivariabel analyse = TI havde ingen betydning	Stadie, mængde af residualt tumorvæv, almentilstand
Paulsen <i>et al</i> [3] 2006	2	349	IIC-IV	Platinbaseret: kombineret med paclitaxel eller gemcitabin; Platin alene	Patienter uden residualt tumorvæv og TI > 6 uger = dårligere overlevelse sammenlignet med patienter med TI < 6 uger	Stadie, alder, almentilstand, mængde af residualt tumorvæv, ascites
Gadduci <i>et al</i> [4] 2005	9	313	IIC-IV	Seks forskellige kemoterapi-regimer med paclitaxel, carbo-platin og andre cytostatika	Ingen signifikant betydning af TI Mindre for patienter i stadie IV end i stadie II	Ascites, mængde af residualt tumorvæv
Rosa <i>et al</i> [5] 2006	7	394	III	Carboplatin som monoterapi eller platinbaseret flerstoffkemoterapi	Multivariabel analyse = ingen forskel i overlevelse hvad enten kemoterapi blev påbegyndt før eller efter fire uger	Type af kirurgi, almentilstand postoperativ CA-125-koncentration, mængde af residualt tumorvæv
Aletti <i>et al</i> [6] 2006	5	218	IIIC-IV	Enkeltstofs platinbaseret kemoterapi eller i kombination med paclitaxel eller cyklofosfamid	TI havde ikke signifikant betydning	Mængde af residualt tumorvæv
Wright <i>et al</i> [7] 2008	12	2.558	III-IV	Ingen information om typen af kemoterapi	Signifikant bedre overlevelse hvis kemoterapi blev påbegyndt < 6 uger for kvinder ≥ 65 år	Høj alder, mørk race, ugift status, øget komorbiditet

FIGO = International Federation of Gynecology and Obstetrics.

TI = om tidsintervallet mellem operation og påbegyndelse af postoperativ kemoterapi for epitelial ovariecancer.

modtog kemoterapi med carboplatin og/eller cisplatin. Tumorstadie var mellem FIGO-stadie I og IV. Den multivariable analyse tog hensyn til prognostiske faktorer som FIGO-stadie, mængden af residualt tumorvæv, almentilstand og TI. Der blev ikke påvist nogen forskel i overlevelsen, hvad enten patienterne modtog kemoterapi inden for eller efter 22 dage.

Et norsk studie [3] bestod af 349 patienter med ovariecancer i FIGO-stadie IIC-IV. Gruppen af patienter uden resttumorvæv og med TI af mere end seks ugers varighed havde en dårligere overlevelse end patienter med TI af mindre end seks ugers varighed, men forskellen var ikke signifikant. Patienter med TI mindre end seks uger var yngre og havde en bedre almentilstand end patienter, som påbegyndte kemoterapi efter seks uger. Gadduci *et al* [4] fandt i et retrospektivt studie med 313 patienter, som fik taxane- og

platinumbaseret kemoterapi, at TI ikke havde signifikant betydning.

Rosa *et al* [5] inkluderede 394 patienter med ovariecancer i FIGO-stadie III. 37% fik kemoterapi med carboplatin som enkeltstoffbehandling, mens 63% modtog platinbaseret kemoterapi. Den multivariable analyse viste ingen forskel i overlevelse, hvad enten patienterne påbegyndte kemoterapi inden for eller efter fire uger.

Aletti *et al* [6] undersøgte 218 patienter, som enten befandt sig i FIGO-stadie IIIC eller IV, hvoraf 206 patienter modtog postoperativ kemoterapi med platin i kombination med enten paclitaxel eller cyklofosfamid. Resultaterne viste ingen forskel i overlevelsen, hvad enten patienterne fik kemoterapi inden for 17 dage, mellem 18 og 33 dage, eller efter 34 dage.

I en nylig publikation af Wright *et al* [7] under-

søgte forholdet mellem overlevelse og TI fra *debulking* til påbegyndelse af kemoterapi, samt varigheden af kemoterapi. Patienterne var mere end 65 år gamle med stadie-III/IV EOC og forsinket påbegyndelse og tidlig afslutning af kemoterapi var almindeligt og associeret med en signifikant øget mortalitet. Påbegyndelse af postoperativ kemoterapi inden for fire uger var ikke fordelagtig for overlevelsen.

DISKUSSION

Mængden af litteratur om dette emne er overraskende begrænset. Publikationerne inkluderede patienter, som blev behandlet gennem forskellige tidsperioder og med forskellige kemoterapiregimer. Endvidere er definitionen af optimal *debulking* forskellig publikationerne imellem. I enkelte publikationer inkluderedes patienter i alle stadier af EOC, mens man i andre undersøgte patienter med fremskreden EOC. Studierne var metodologisk forskellige, og der eksisterer ikke en metode til at opgøre mængden af resttumor.

Den dominerende antagelse er, at TI for EOC ikke har nogen prognostisk betydning. Eftersom mængden af litteratur om emnet er sparsom, og de forskellige publikationer er vidt forskellige, er det rimeligt at betvivle denne antagelse.

Desværre inkluderede få publikationer almentilstanden præ- eller postoperativt, idet en god almentilstand indikerer en god helbredstilstand, som ikke er ledsaget af andre konkurrerende kroniske sygdomme. Treoghalvtreds procent af patienterne i studiet af *Sorbe* [1] døde af ovariecancer, mens 10% døde af andre sygdomme. Denne information bør tages hensyn til i bestemmelsen af den samlede overlevelse. Uheldigvis blev vigtige prognostiske faktorer som alder, udvikling af ascites, varigheden af operationen og eventuelle postoperative komplikationer ikke inkluderet i analyserne. Dette var en generel mangel i de fleste publikationer.

Flynn et al [2] inkluderede både patienter, der blev behandlet med monoterapi og med kemoterapi i kombinationsterapi, men angav ikke årsagen til at inkludere forskellige kemoterapiregimer. Som en konsekvens heraf var der ingen information om betydningen af TI for behandlingsregimerne. *Paulsen et al* [3] fandt frem til en bedre overlevelse for de patienter, hvis postoperative kemoterapi blev påbegyndt inden for seks uger, end hos patienter uden resttumor som modtog kemoterapi efter seks uger. Patienter i dette studie, som havde en svækket almentilstand, havde en dårligere samlet overlevelse end patienter med en god almentilstand.

Gadduci et al [4] angav, at patienter med en resttumor på mindre end 1 cm og patienter, som modtog

kemoterapi efter 21-31 dage, havde en bedre samlet overlevelse end patienter med en resttumor mindre end 1 cm og påbegyndelse af kemoterapi inden for 21 dage. Dette giver et indtryk af, at tidlig påbegyndelse af kemoterapi må føre til en nedsat samlet overlevelse. Almentilstanden blev ikke vurderet som en prognostisk faktor. Gruppen af patienter, som modtog tidlig kemoterapi, omfattede en stor andel af patienter med ovariecancer i FIGO-stadie IV, hvilket i sig selv forårsagede en nedsat samlet overlevelse. I studierne fik nogle patienter monoterapi, mens andre fik kemoterapi som kombinationsterapi og med forskellige cytostatika. I studierne er der ingen forklaring på denne forskel, men en mulig forklaring kan være, at nogle patienter tålte kemoterapien dårligt på grund af en nedsat almentilstand og høj alder. Der er ingen guldstandard, i hvilken man anbefaler det optimale tidsinterval mellem operation og postoperativ kemoterapi. Den bedste tilgængelige vejledning er fra *Wright et al* [7], som antager, at det optimale tidsinterval er fra fire til seks uger.

Eksperimentelle studier på mus [8-10] har vist, at der er grund til at tage TI i betragtning med hensyn til prognosen. Hvis det er rimeligt at relatere resultaterne fra disse eksperimenter til behandling af ovariecancer hos mennesker, må det indikere, at postoperativ kemoterapi skal påbegyndes tidligere. Resultater fra to af disse studier [8, 9] med et mammaadenokarcinom viste, at fjernelse af en primær



Hvad betyder tiden fra operation til efterbehandling?

tumor forårsagede vækstacceleration i de resterende tumorceller, hvilket kunne være undgået ved at påbegynde kemoterapi tidligt. Et forsøg af Fisher *et al* [8] viste, at kemoterapi, der blev iværksat på operationsdagen og på tredje dag efter operationen, forbedrede overlevelsen i forhold til når kemoterapi blev påbegyndt syv dage efter operationen. Mortaliteten i de første fire uger efter påbegyndelsen af kemoterapi var betydeligt lavere, når kemoterapi blev indgivet før eller umiddelbart efter fjernelsen af den primære tumor. Den samlede overlevelse faldt, efterhånden som tidsintervallet mellem fjernelsen af den primære tumor og påbegyndelse af postoperativ kemoterapi blev længere. Gunduz *et al* [9] påviste en accelereret vækst i de resterende tumorceller en uge efter operationen. Denne vækst var mere udtalt, end hvis den primære tumor ikke var blevet fjernet. Endvidere påviste Schiffenbauer *et al* [10] en sammenhæng mellem induktion af angiogenese og vækst af ovariecancer-celler efter ovariektomi. Efter implantation af humane ovarietumorer i mus kunne der ses en betydelig progression i væksten af disse celler efter ovariektomi. Schiffenbauer *et al* [10] angav, at induktion af tumorangiogenese efter ovariektomi ikke forekommer generelt for alle processer med karvækst, men at det er et unikt træk ved ovariecancer.

KONKLUSION

Der er i litteraturen ingen evidens for, hvornår kemoterapi bør påbegyndes efter operation for EOC. Vi har en fornemmelse af, at det optimale TI er i størrelses-

ordenen fire til seks uger, men dette er kun påvist for kvinder med en alder på > 65 år. Det TI, der rekommanderes i kræftpakkerne, er der ingen evidens for.

Vi anbefaler derfor, at der tages forskningsmæssige initiativer med henblik på at opnå den fornødne evidens.

KORRESPONDANCE: Jan Blaaekær, Skæring Egager 20, DK-8250 Egå.

E-mail: jab@dadlnet.dk

ANTAGET: 21. april 2009

INTERESSEKONFLIKTER: Ingen

This article is based on a study first reported in Acta Obstet Gynecol Scand 2009;88:373-7.

LITTERATUR

1. Sorbe B. Prognostic importance of the time interval from surgery to chemotherapy in treatment of ovarian carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 2004;14:788-93.
2. Flynn P, Paul J, Cruickshank DJ. Does the interval from primary surgery to chemotherapy influence progression-free survival in ovarian cancer? *Gynecol Oncol* 2002;86:354-7.
3. Paulsen T, Kærn J, Kjørheim K. Influence of interval between primary surgery and chemotherapy on short-term survival of patients with advanced ovarian, tubal or peritoneal cancer. *Gynecol Oncol* 2006;102:447-52.
4. Gadduci A, Sartori E, Landoni F *et al*. Relationship between interval from primary surgery to the start of taxane – plus platinum-based chemotherapy and clinical outcome of patients with advanced epithelial ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:751-8.
5. Rosa DD, Clamp A, Mullamitha S *et al*. The interval from surgery to chemotherapy in the treatment of advanced epithelial ovarian carcinoma. *Eur J Surg Oncol* 2006;32:588-91.
6. Aletti GD, Long HJ, Podratz KC *et al*. Is time to chemotherapy a determinant of prognosis in advanced stage ovarian cancer? *Gynecol Oncol* 2007;104:212-6.
7. Wright JD, Doan T, McBride R *et al*. Variability in chemotherapy delivery for elderly women with advanced stage ovarian cancer and its impact on survival. *Br J Cancer* 2008;98:1197-1203.
8. Fisher B, Gunduz N, Saffer EA. Influence of the interval between primary tumour removal and chemotherapy on kinetics and growth of metastases. *Cancer Research* 1983;43:1488-92.
9. Gunduz N, Fisher B, Saffer EA. Effect of surgical removal on the growth and kinetics of residual tumour. *Cancer Res* 1979;39:3861-5.
10. Schiffenbauer YS, Abramavitch R, Meir G *et al*. Loss of ovarian function promotes angiogenesis in human ovarian carcinoma. *Proc Natl Acad Sci* 1997;94:13203-8.

Risiko for affektion af centralnervesystemet ved brug af mobiltelefon – sekundærpublikation

Afdelingsleder Joachim Schüz, professor Gunhild Waldemar, forskningschef Jørgen H. Olsen & professor Christoffer Johansen

SEKUNDÆR-PUBLIKATION

Kræftens Bekæmpelse og Rigshospitalet, Neurologisk Klinik, Nationalt Videncenter for Demens

RESUME

I en stor kohorte af personer, der havde et mobiltelefonabonnement i perioden 1982-1995, fandt vi en øget forekomst af indlæggelser for migræne og vertigo på 10-30%. Vi fandt ingen øget risiko for indlæggelse med diagnoserne amyotrof lateral sklerose, dissemineret sklerose eller epilepsi blandt kvinder. Blandt mænd var risikoen for demens, Parkinson og epilepsi 30-40% nedsat. Det kan ikke afvises, at der er metodologiske årsager, som forklarer disse resultater, der under alle omstændigheder kræver videre udforskning.

Milliarder af mennesker anvender mobiltelefoner samtidig med, at der er en vedvarende bekymring for, at disse telefoner kan udgøre et helbredsproblem [1]. De fleste videnskabelige undersøgelser har fokuseret på, om der var en øget risiko for hjernetumorer blandt brugere af mobiltelefoner, og hovedfundet i disse undersøgelser er, at der ikke kan identificeres en sådan øget risiko hos brugere, der har anvendt mobiltelefoner i ti år eller mere, men det kan ikke udelukkes, at der faktisk er en øget risiko ved langtidsbrug ud over disse ti år [2]. Det har i en række oversigtartikler væ-