

## 5. Ikke-kirurgisk behandling af epiteliale tumorer

### 5.1 Optimalt tidspunkt for påbegyndelse af kemoterapi.

Det har været intuitivt antaget, at tidlig start på cytostatisk behandling efter operation var at foretrække for at undgå tumorprogression i intervallet mellem kirurgisk og cytostatisk behandling. Imidlertid er der intet i litteraturen, der støtter en sådan strategi, som det fremgår af nedenstående studier. Der findes dog ikke randomiserede undersøgelser af emnet.

En retrospektiv undersøgelse af 218 patienter fra MAYO klinikken i USA [1] viste ingen sammenhæng mellem intervallet mellem operation og start af kemoterapi på overlevelsen, hverken for makroradikalt opererede eller suboptimalt debulkede patienter: Gennemsnitsintervallet var 26 dage (7-79), og heller ikke start på behandling indenfor 17 dage gav bedre overlevelse.

En engelsk retrospektiv undersøgelse af 394 patienter i st. III [2] viste ingen forskel i overlevelsen. Patienterne blev inddelt i grupper alt efter, om de havde modtaget behandling < 4 uger, 4-8 uger eller > 8 uger efter operation.

I et studie fra Det Norske Radiumhospital [3] blev 371 patienter, overvejende med epitelial ovariecancer st. IIC-IV, fulgt prospektivt. Der var ingen forskel i overlevelsen, hvad enten patienterne blev behandlet 0-14 dage, 15-29 dage, 30-39 dage eller 40+ dage efter operation.

I et italiensk studie med 313 ovariecancerpatienter [4] fandtes ingen sammenhæng mellem tid til start på kemoterapi og respons eller overlevelse.

I ovenstående arbejder finder man de sædvanlige prognostiske faktorer for overlevelse, såsom residual sygdom efter operation, performance status, ascitesmængde og stadium.

Da der ikke er evidens for, at postoperativ kemoterapi skal starte indenfor snævre tidsrammer, kan arbejdsgruppen ikke give anbefalinger herfor.

Ifølge Sundsstyrelsens retningslinjer for pakkeforløb skal alle patienter dog påbegynde kemoterapi, hvis denne er den initiale behandling (neoadjuverende) inden for 11 dage fra afslutning af udredning. [[Pakkeforløb for kræft i æggestokkene 2016](#)]

| Evidens:                                                                         | Evidensgrad |
|----------------------------------------------------------------------------------|-------------|
| Tid til opstart af kemoterapi efter diagnose kan ikke relateres til overlevelse. | 2b          |

| Anbefalinger:                                                                                                                                                                 | Grad af anbefaling |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|
| Der er ikke evidens for, at kemoterapi skal starte inden for snævre tidsgrænser. Alligevel opfordrer arbejdsgruppen til, at man overholder Sundhedsstyrelsens retningslinjer. | B                  |

## **5.2 Anbefaling for stadium IA – IIA**

To vigtige europæiske studier for tidlig stadie ovariecancer ICON 1 (1984-2006)[5], og ACTION (1990-2000) [6] har undersøgt i alt 912 patienter med tidlig ovariecancer, der i årene 1984-2006 blev randomiseret til kontrol eller postoperativ platinholdig kemoterapi. Indtil 1997 blev der givet cisplatin/cyclofosamid og derefter carboplatin/taxan. Man fandt en overlevelsesegevinst på 7 % for dem, der modtog kemoterapi i forhold til dem, der ikke gjorde. For patienter med komplet stadieinddelt (lymfeknudedissektion) grad 1 tumorer i st. IA var der ingen forskel, hverken i total eller recidivfri overlevelse, mellem de patienter, som modtog adjuverende kemoterapi, og de, der ikke gjorde. Overlevelsen i den kontrolgruppe, der var kirurgisk komplet stadieinddelte, svarer helt til overlevelsen i den gruppe, der fik adjuverende kemoterapi [7]. Imidlertid udgør den komplette kirurgiske stadieinddelte gruppe kun ca. 1/6 af hele patientmaterialet, og data skal derfor tolkes med forsigtighed, men de falder dog helt i tråd med resultaterne fra GOG [8] og CICOG [9], hvor alle blev komplet kirurgisk stadieinddelt og underbygges endvidere af en Cochrane-opgørelse [10].

Et retrospektivt spansk studie med 158 patienter med stadium 1C-2A fra 1984-2006 støtter ligeledes dette, endvidere kan man ikke finde overlevelsesegevinst ved at tillægge paclitaxel til carboplatin [11].

Der er stadig for få patienter med stadium 1B low grade til, at man kan drage nogle konklusioner, man må derfor veje ulemper og fordele ved adjuverende platinholdig kemoterapi i hver enkelt sag.

Overlevelsen for patienter med mucinøse karcinomer i disse undersøgelser var bedst, derefter fulgte med faldende overlevelse, patienter med endometrioidt karcinom, serøst karcinom og clear cell karcinom. Udifferentieret karcinom havde den dårligste overlevelse. Forskellene var dog små, med 5 års overlevelse mellem 60 og 90 %.

En subgruppeanalyse fra et andet stort randomiseret europæisk studie af stadium IA-IIB ovariecancer viser dog, at clearcelle karcinomer i de små stadier ikke har en dårligere prognose end serøse karcinomer [12], og et lille japansk retrospektivt studie viser, at adjuverende kemoterapi ikke har nogen effekt på overlevelsen for stadium I clearcelle ovariekarcinom [13].

Et Cochrane review [10], oprindeligt publiceret i 2009, har gennemgået 5 randomiserede studier inkluderende i alt 1.277 kvinder med FIGO stadie I-IIa epithelial ovariecancer. I en opdatering fra 2015 [14] har man ikke fundet nye studier, men har inkluderet mature data på 10 års follow up fra det tidligere beskrevne ICON1 studie. Her finder man, at såvel OS som PFS er bedre hos patienter, der modtog adjuverende kemoterapi end hos observationsgruppen, også når man kigger på 10 års follow-up. Efter 5 års follow-up var 30 % færre patienter døde i gruppen, der blev behandlet med adjuverende kemoterapi sammenlignet med observationsgruppen.

Patienter, der var suboptimalt opererede, og patienter med risikoparametre (histologi/grad/stadie) havde mest effekt af adjuverende kemoterapi, hvorimod man i subgruppe analyser hverken kan be- eller afkræfte effekten af adjuverende kemoterapi til optimalt stadieinddelte patienter eller patienter med kun få risikoparametre (histologi/grad/stadie) [14].

Den tyske guideline (AGO) anbefaler, at patienter med stadie 1A low-grade, som er optimalt kirurgisk stadieinddelte, ikke tilbydes adjuverende kemoterapi, mens patienter med stadie 1C eller 1A/B high-grade skal tilbydes 6 serier platinholdigt kemoterapi. [The German Guideline Programme in Oncology (German Cancer Society, German Cancer Aid, AWMF): S3-Guideline on Diagnostics, Therapy and

Follow-up of Malignant Ovarian Tumors, short version 1.0 (2013), AWMF registration number: 032-0350L, <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Leitlinien.7.0.html>]

Enslydende anbefalinger kan findes i NICE guidelines fra 2011 og anbefaler, at patienter med high-risk stadie 1 sygdom (grad 3 eller stadie 1c) tilbydes 6 serier adjuverende carboplatin, hvorimod man ikke anbefaler adjuverende kemoterapi til patienter, som er optimalt kirurgisk stadieinddelte, og som har lavrisiko sygdom (grad 1,2, stadie 1a eller 1b) [<https://www.nice.org.uk/guidance/cg122>].

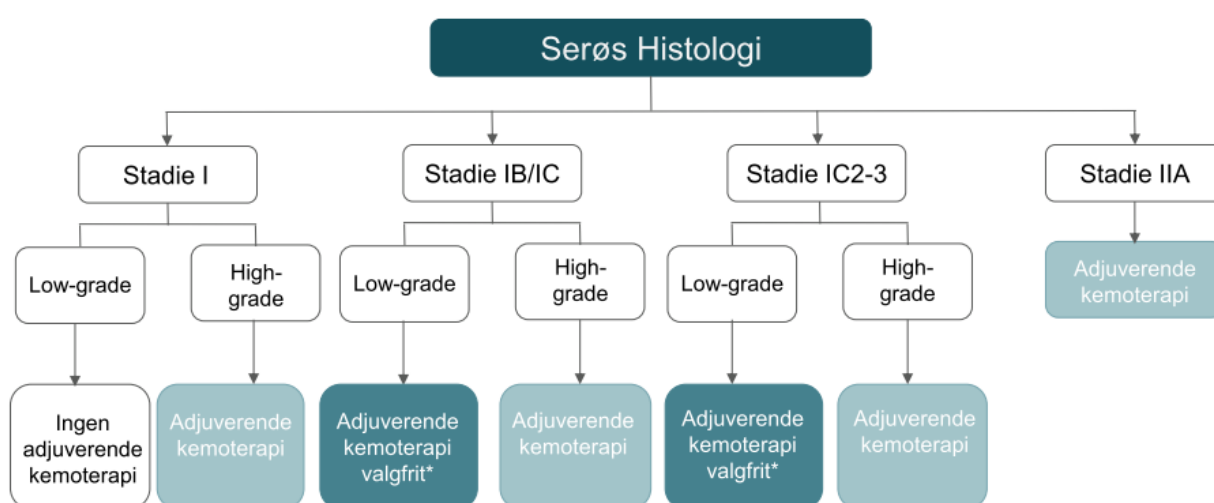
Der er nyere randomiserede studier, der tyder på, at 6 serier platinholdig kemoterapi øger overlevelsen af tidlig ovariecancer [15] og [16].

| <b>Evidens:</b>                                                                                                                                                                                                                                                        | <b>Evidensgrad</b> |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|
| Platinbaseret kemoterapi øger ikke overlevelsen ved komplet kirurgisk stadie inddelt st. 1A low-grade ovariecancer.                                                                                                                                                    | 1b                 |
| Adjuverende platinbaseret kemoterapi øger progressionsfri overlevelse og over-all survival hos de fleste patienter med tidlig ovariecancer, dog med en større gevinst ved høj-risiko (histologi/high-grade/højere stadie) patienter og ved suboptimalt stadieinddelte. | 1a                 |
| Progressionsfri overlevelse øges ved 6 serier platinholdig kemoterapi sammenlignet med 3 serier til stadie I-IIa serøs ovariecancer.                                                                                                                                   | 2b                 |
| Der er umiddelbart ingen effekt af adjuverende kemoterapi ved clearcelle cancer st IA og IB, men formodentlig effekt ved stadium IC.                                                                                                                                   | 2b                 |

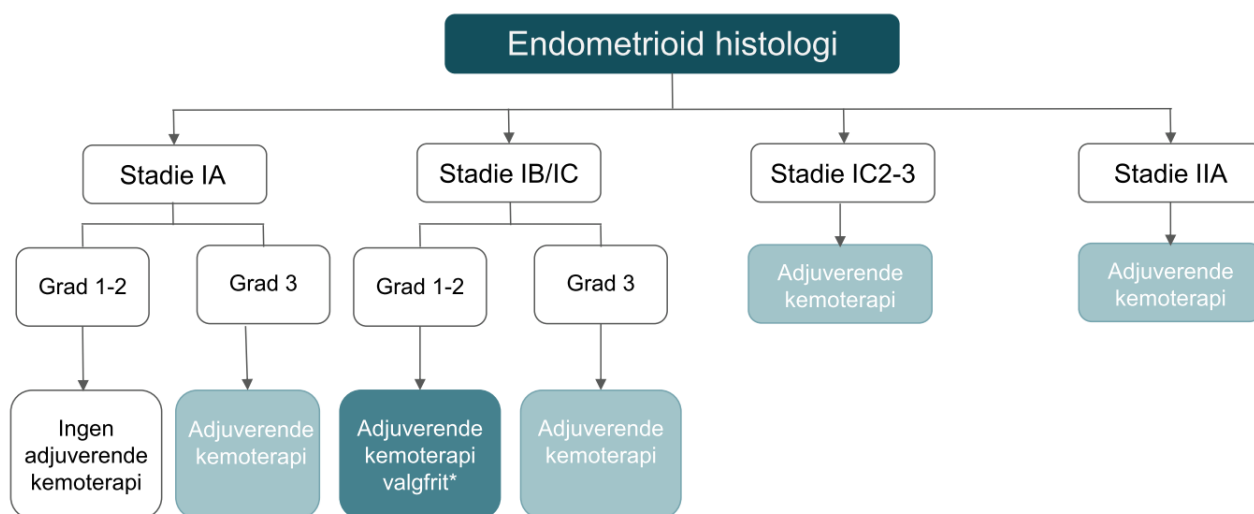
| <b>Anbefalinger:</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | <b>Grad af anbefaling</b> |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|
| Adjuverende kemoterapi bør tilbydes patienter med tidlig stadium ovariecancer (stadie I-IIA) med undtagelsen fuldt stadieinddelte patienter med følgende karakteristika: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Stadie IA, low-grade serøs</li> <li>• Stadie IA, grad 1 og 2 endometrioid</li> <li>• Stadie IA, grad 1 og 2 mucinøs (ekspansiv invasion)</li> </ul>                                                                    | A                         |
| Gevinst ved adjuverende kemoterapi er usikker for patienter med følgende karakteristika og bør diskuteres på individuel basis: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Stadie IA og IB/C1 clear celle karcinom</li> <li>• Stadie IB /C, grad 1 og 2 endometrioid</li> <li>• Stadie IB/C low-grade serøst</li> <li>• Stadie IC, grad 1 og 2 mucinøs (ekspansiv invasion)</li> <li>• Stadie IA, mucinøs (infiltrativ invasion)</li> </ul> | C                         |
| Til patienter med tidlig stadier, der kræver adjuverende kemoterapi er acceptable behandlingsregimer: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Carboplatin monoterapi eller</li> <li>• Carboplatin/Taxan kombinationsterapi</li> </ul>                                                                                                                                                                                                   | A                         |
| For patienter, der får modtager adjuverende monoterapi carboplatin anbefales 6 serier                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | A                         |

|                                                                                                                                                                                                             |   |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
| For patienter, der behandles med kombinationen af carboplatin/taxan anbefales mindst 3 serier undtagen for high-grade serøs histologi eller stadium IC (uanset histologisk subtype) hvor 6 serier anbefales | B |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|

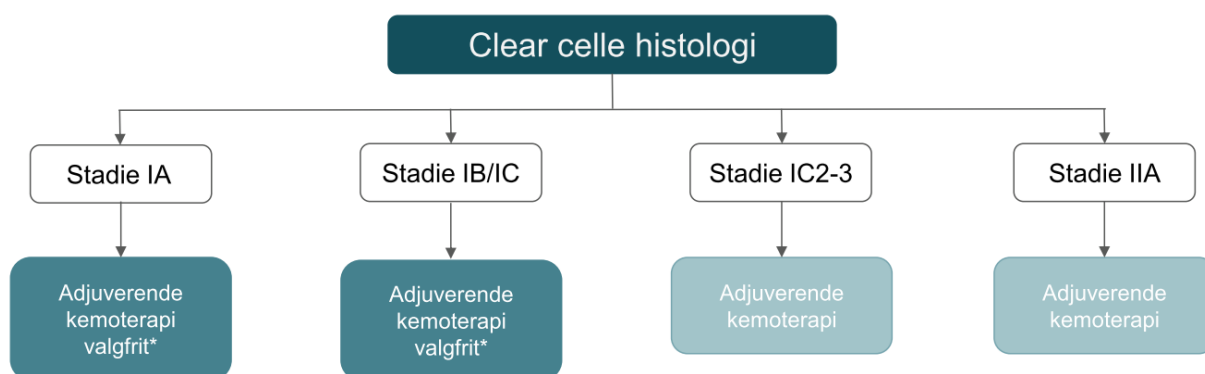
En konsensuskonference om ovariecancer behandling foranlediget af European Society of Gynecological Oncology (ESGO) og European Society of Medical Oncology (ESMO) fandt sted i april 2018 med deltagere fra 20 lande. Resultaterne af konsensuskonferencen forventes offentliggjort i slutningen af 2018 og blev præsenteret ved ESGO-konferencekonferencen i Lyon (4.-6. oktober 2018) og på ESMO-kongressen i München (19.-23.oktober). Nedenfor er der indsat de behandlingsalgoritmer, som er anbefalet som resultatet af denne konsensuskonference.



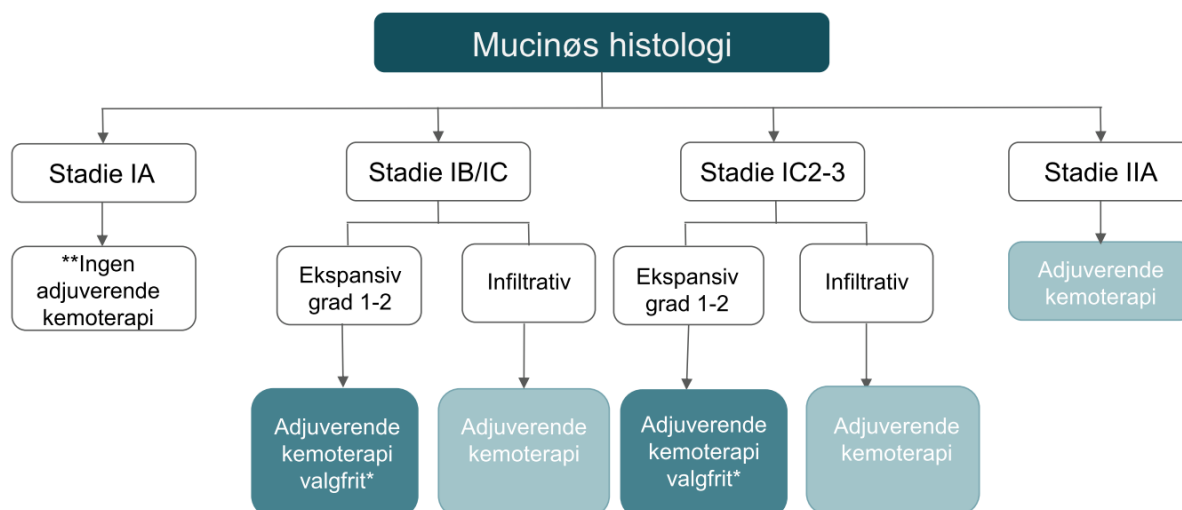
\* Overvej kun ingen adjuverende kemoterapi til patienter med komplet kirurgisk stadietinddeling



\* Overvej kun ingen adjuverende kemoterapi til patienter med komplet kirurgisk stadieinddeling



\* Overvej kun ingen adjuverende kemoterapi til patienter med komplet kirurgisk stadieinddeling



\* Overvej kun ingen adjuverende kemoterapi til patienter med komplet kirurgisk stadietildeling

\*\* Valgfri kemoterapi for patienter med stadie IA mucinøs infiltrativ invasion

### **5.3 Anbefaling for stadium IIB-IV**

Der er internationalt konsensus om, at standardbehandlingen (baseline) af radikalt opererede ovariecancer st. IIB-IV, som ikke indgår i protokollerede undersøgelser, er kombinationskemoterapi med carboplatin og paclitaxel [17]. Alle patienter bør modtage mindst 6 behandlingsserier, med mindre der opstår progression eller uacceptabel toksicitet. De oftest benyttede standardregimer er carboplatin (AUC5-6) i kombination med enten paclitaxel (175mg/m<sup>2</sup> over 3 timer).

I SCOTROC studiet undersøgte man kombinationsbehandling med carboplatin og paclitaxel eller docetaxel. Kombinationen med docetaxel er lidt mere knoglemarvstoksisk og lidt mindre neurotoksisk end med paclitaxel [18].

MITO-2 undersøgelsen sammenlignede carboplatin/peglyeret liposomalt doxorubicin med carboplatin/paclitaxel som primærbehandling og fandt forskellig toksicitetsprofil [19].

Der er i øjeblikket ingen dokumentation for, at vedligeholdelseskemoterapi har gavnlig effekt. Højdosiskemoterapi har endvidere været forsøgt i en række ikke-randomiserede undersøgelser. Alle disse undersøgelser har vist uacceptabel toksicitet, og intet tyder på bedre behandlingsresultater.

Medikamenter som liposomalt doxorubicin, topotecan, gemcitabin, etoposid og epirubicin i kombination med carboplatin og paclitaxel har været undersøgt i randomiserede undersøgelser. Ingen 3-stofskombinationer har til dato vist bedre effekt end Carboplatin og Paclitaxel. Eneste forskel har været øget toksicitet.

Hvis patienten ikke tåler taxan, kan kombination af carboplatin og liposomalt doxorubicin eller gemcitabin anvendes.

En japansk randomiseret undersøgelse har vist bedre progressionsfri og overall overlevelse i en gruppe behandlet med ugentlig paclitaxel og carboplatin hver 3. uge i stedet for konventionel behandling med paclitaxel hver 3. uge [20, 21]. Dette dose-dense princip har dog også været testet i en række nylige (MITO-7) og igangværende studier (ICON8 og GOG0262), hvor man indtil videre ikke har kunnet genfinde bedre overlevelse ved dose-dense behandling [22, 23].

Nye biologiske lægemidler til behandling af ovariecancer er under stadig udvikling. Det første af disse stoffer, der nu er godkendt til behandling af ovariecancer, er i gruppen af angiogenese-hæmmere, som blandt andet modvirker dannelsen af nye blodkar til maligne tumorer.

Bevacizumab er et rekombinant, humaniseret monoklonalt antistof, som via binding til vascular endothelial growth factor (VEGF) virker anti-angiogenetisk. Behandling med bevacizumab i kombination med kemoterapi har medført signifikant forlænget progressionsfri overlevelse (PFS) i to forsøg: GOG-0218 og ICON7. Der er tale om store randomiserede fase III forsøg, som begge evaluerede effekten af tillæg af bevacizumab til standard 1. linje behandling af ovariecancer med carboplatin og paclitaxel. GOG-0218 studiet [24] inkluderede kvinder med nydiagnosticeret, tidligere ubehandlet og histologisk verificeret epitelial ovariecancer, primær peritoneal eller tubacancer. De inkluderede patienter havde alle FIGO stadie IIB, IIC sygdom med makroskopisk residualsygdom ( $\leq 1$  cm residualtumor), sub-optimalt tumorreducerede ( $> 1$  cm residualtumor) eller enhver FIGO stadie IV. Sammenlagt blev 1.873 patienter randomiseret til tre lige store arme:



- CPP-arm: Fem serier af placebo (startende i serie 2) i kombination med carboplatin (AUC 6) og paclitaxel (175 mg/m<sup>2</sup>) i 6 serier, efterfulgt af placebo alene, i op til sammenlagt 15 måneders behandling
- CPB15-arm: Fem serier af bevacizumab (15 mg/kg hver 3. uge startende i serie 2) i kombination med carboplatin (AUC 6) og paclitaxel (175 mg/m<sup>2</sup>) i 6 serier, efterfulgt af placebo alene, i op til sammenlagt 15 måneders behandling
- CPB15+-arm: Fem serier af bevacizumab (15 mg/kg hver 3. uge startende i serie 2) i kombination med carboplatin (AUC 6) og paclitaxel (175 mg/m<sup>2</sup>) i 6 serier, efterfulgt af fortsat behandling med bevacizumab (15 mg/kg hver 3. uge) som monoterapi, i op til sammenlagt 15 måneders behandling.

Det primære endepunkt, investigator vurderet PFS, viste signifikant forlængelse af PFS fra 10,6 til 14,7 måneder (HR=0,717; p<0,001) for CPB15+-armen sammenlignet med CPP-armen. Der var ingen klinisk betydningsfuld forskel på CCP armen sammenlignet med CPB15-armen eller CPB15-armen sammenlignet med CPB15+ armen. Der var ingen umiddelbar overlevelsesegevinst, men dataanalysen for overlevelse er endnu med for få events til endelig analyse. ICON7 studiet [25] inkluderede ligeledes kvinder med nydiagnosticeret, tidligere ubehandlet og histologisk verificeret epitelial ovariecancer, primær peritoneal eller tubacancer. I modsætning til GOG-0218 inkluderede studiet patienter med "high risk" FIGO stadie I og IIA (clear-celle eller grad 3 tumorer) og FIGO stadie IIB til IV epitelial ovariecancer både med og uden residualtumor efter primær kirurgi. I ICON7 var der prædefineret en patientgruppe (n=465) af særlig interesse - patienter med tumor eller rest-tumor efter primær kirurgi - idet denne gruppe er karakteriseret ved høj risiko for tilbagefald og dermed en dårlig prognose. Sammenlagt blev 1.528 patienter randomiseret til to lige store arme:

- CP-arm: Carboplatin (AUC 6) og paclitaxel (175 mg/m<sup>2</sup>) i 6 serier af 3 ugers varighed
- CPB7,5+-arm: Carboplatin (AUC 6) og paclitaxel (175 mg/m<sup>2</sup>) i 6 serier af 3 ugers varighed plus bevacizumab (7,5 mg/kg hver 3. uge) i op til 12 måneder.

Det primære endepunkt, investigator vurderet PFS viste forlængelse af PFS fra 17,3 til 19,0 måneder (HR=0,81; p=0,004) for CPB7,5+-armen sammenlignet med CP-armen. En opdateret PFS analyse bekræftede disse tal: 17,4 vs 19,8 måneders PFS (HR=0,87; p=0,04). For den prædefinerede høj-risiko gruppe, som er mere sammenlignelig med den amerikanske studiegruppe, var gevinsten af tillæg af bevacizumab væsentligt større, idet man fandt PFS på 10,5 måneder i standardkemoterapi-armen sammenlignet med 15,9 måneder i CPB7,5+-armen (HR=0,68; p<0,001). En post-hoc OS analyse for høj-risikopatienter (FIGO stadie IV sygdom eller FIGO stage III sygdom med >1.0 cm resttumor efter kirurgisk intervention) viste en overlevelsesegevinst på 7,8 måneder (28,8 måneder i CP armen versus 36,6 måneder i CPB7,5+-armen, HR=0,64; p=0,002). En nylig opdatering af ICON7 overlevelsese-data har vist en overlevelsesegevinst på 4,8 måneder (34,5 måneder med standard kemoterapi vs 39,3 måneder med bevacizumab; log-rank p=0,03) i denne præ-definerede høj-risiko gruppe, mens der ikke er overlevelsesegevinst, når man ser på hele studiet inkl. low-risk gruppen, p=0.85 [26].

Der er betydende forskelle på GOG-0218 og ICON7, hvad angår patientpopulation, bevacizumab dosering og varighed af bevacizumab behandling. Tager man højde for disse forskelle ved fortolkning af

studiernes resultater, er der evidens for, at tillæg af bevacizumab i første linje behandlingen af ovarie-cancer forbeholdes patienter med FIGO st. IIIC med resttumor efter primær kirurgi eller st. IV.

På baggrund af de to ovennævnte undersøgelser har Sundhedsstyrelsen efter ansøgning fra DGCG d. 25. juni 2012 godkendt bevacizumab 15 mg/kg hver 3. uge givet fra 2. serie og sammenlagt 15 måneders behandling som 1. linje behandling til ovariecancer patienter med restsygdom. På grundlag af GOG218 og ICON7 studierne som anført ovenfor, og i lyset af, at ICON7 studiet med dosering på 7½ mg har vist en overlevelsesgevinst på 7,8 måneder hos patienter med resttumor efter primær kirurgi (post hoc analyse), er det ovariecancergruppens opfattelse, at 7½ mg/kg og 15 mg/kg er ligeværdige doseringer, og at basisbehandling af patienter med restsygdom kan bestå i carboplatin, taxan og bevacizumab.

Ved behandling med bevacizumab bør der være min. 4 ugers interval mellem større kirurgiske indgreb (laparotomi/skopi, anlæggelse af stomi), mens mindre kirurgiske indgreb, f. ex. anlæggelse af katetre, tandekstraktioner mm. kan foregå med 7 dages interval før og efter bevacizumab.

PARP hæmmeren olaparibs effekt er blevet undersøgt i et randomiseret, dobbeltblindet fase 3 forsøg hvor man evaluerede olaparibs effekt som vedligeholdelsesbehandling hos patienter med nyligt diagnosticeret avanceret high-grade serøs eller endometrioid ovariecancer/tuba eller primær peritoneal cancer, med BRCA mutation og som havde opnået partielt eller komplet klinisk respons efter platinbaseret kemoterapi [27]. Patienterne blev randomiseret 2:1 til at modtage olaparib tabletter (300 mg to gange dagligt) eller placebo. Det primære endepunkt var progressionsfri overlevelse. 391 patienter blev randomiseret - 388 patienter havde germline BRCA1/2-mutation, og 2 patienter havde en somatisk BRCA1/2-mutation. Efter en median opfølgning på 41 måneder var risikoen for sygdomsprogression eller død 70% lavere med olaparib end hos placebogruppen. Den progressionsfri overlevelseshastighed var således hhv 60% vs. 27% ved 3 års. Hazard ratio 0,30; 95% konfidensinterval, 0,23 til 0,41; P <0,001.

| <b>Evidens:</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | <b>Evidensgrad</b> |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|
| Primærbehandling med kemoterapi af patienter med ovariecancer, der er radikalt opererede er 6 serier kemoterapi med carboplatin og et taxan.                                                                                                                                                                                      | 1a                 |
| Paclitaxel, docetaxel og liposomalt doxorubicin er i kombination med carboplatin ligeværdige i primærbehandlingen af ovariecancer.                                                                                                                                                                                                | 1b                 |
| Bevacizumab giver signifikant øget PFS, hvis det tillægges standardbehandlingen til patienter med avanceret ovariecancer med restsygdom hos patienter med FIGO st. III eller til patienter med FIGO st. IV.                                                                                                                       | 1b                 |
| Anvendelse af vedligeholdelses behandling med olaparib giver en betydelig fordel med hensyn til progressionsfri overlevelse hos kvinder med high-grade serøs/endometrioid avanceret ovarie cancer og en BRCA1/2-germline/somatisk mutation med en 70% lavere risiko for sygdomsprogression eller død med olaparib end med placebo | 1b                 |

| Anbefalinger:                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Grad af anbefaling |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|
| For patienter med FIGO stadium II-IV ovarie-, tuba-, eller peritonealcancer efter makroradikal operation anbefales 6 serier kombinationskemoterapi med carbo-platin og et taxan.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | A                  |
| <p>Som behandling efter primærkirurgi anbefales bevacizumab sammen med carbo-platin og paclitaxel til patienter med FIGO st. III med efterladt makroskopisk tumorvæv &gt; 1 cm eller stadium IV. Bevacizumab bør fortsætte i alt 15 mdr. (16 serier vedligeholdelses monoterapi) eller til progression hvis dette indtræffer før 15 måneder. Dosis er 7.5 mg/kg eller 15 mg/kg hver 3. uge*</p> <p>Til primært inoperable patienter med st. III og IV sygdom, hvor intervalekirurgi planlægges, anbefales start af bevacizumab efter ikke-makroskopisk radikal intervalekirurgi. Dosis er 7.5 mg/kg eller 15 mg/kg hver 3. uge, i alt 15 mdr. eller til progression. Bevacizumab kan påbegyndes 4 uger efter kirurgi.</p> <p>Hos patienter, hvor intervalekirurgi har været ønsket, men ikke mulig, gives bevacizumab fra og med serie 4, forudsat, at patienten ikke har været igennem et kirurgisk indgreb.</p> | A                  |
| <p>Patienter med avanceret high-grade serøs/endometrioid cancer og en BRCA1/2 germline/somatisk og som opnår partiel eller komplet respons på platinbaseret kemoterapi kan tilbydes vedligeholdelsesbehandling med PARP hæmmer olaparib i 2 år eller indtil til progression, toksicitet eller patientens ønske om ophør, hvis dette optræder tidligere end 2 år efter behandlingsstart**</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | A                  |

\* Der foreligger 2 studier ICON7 og GOG218 - det ene studie med dosering 7½ mg/kg og det andet studie med dosering på 15 mg/kg. Begge studier opnåede deres primære endepunkt: Forskel i PFS. ICON7 (7½ mg/kg) kunne vise forskel i overlevelse (OS) i en post hoc analyse, mens GOG218 med 15 mg/kg ikke kunne påvise forskel i overlevelse (OS). EMA har godkendt 15 mg/kg. Omvendt har EMA hos både lungecancer og hos kolorektal cancer til samme indikation godkendt 2 doseringer: 7½ mg/kg og 15 mg/kg. I denne situation er det ovariecancer gruppens opfattelse, at 7½ mg/kg og 15 mg/kg begge er acceptable doseringer.

\*\*Olaparib til denne indikation afventer både EMA godkendelse og evt. Medicinerråds godkendelse.

#### **5.4 Kemoterapi af ældre patienter.**

Medianalderen for sygdomsdebut er ca. 63 år, ca. 30 % af patienterne er over 70. Andelen af ældre med ovariecancer vil vokse i fremtiden jf. den demografiske udvikling, men viden om, hvilken behandling, der tjener gruppen bedst, er sparsom, idet gruppen er dårligt repræsenteret i kliniske, prospektive undersøgelser. Ældre patienter har, som forventet, kortere OS men også kortere PFS. Det vides ikke, om dette skyldes fravalg af intensiv behandling af patienterne selv eller lægerne, om behandlingen oftere må stoppes eller gives i reduceret dosis, og endelig hvordan komorbiditet influerer på valg af behandling og hvilke komorbiditeter, der er bestemmende for den ældres tolerance overfor intensiv behandling.

I et prospektivt studie [28] af 275 patienter FIGO st. II-IV fra 5 europæiske ekspert-centre, var medianalderen for sygdomsdebut 58 år (18–85); kun 47 patienter (17,1 %) var  $\geq 70$  år. Patienter  $\geq 70$  år fik sjældnere optimal behandling med kirurgi og platinholdig kombinationskemoterapi end yngre patienter (40,4 % vs. 70,1 %,  $p < 0,001$ ), og såvel PFS som OS var signifikant kortere for de ældre. Performance status, men ikke alder, var en selvstændig prognostisk faktor for PFS, mens alder, ikke overraskende, havde signifikant indflydelse på OS. Grupperne  $\geq$  og  $< 70$  år var vel balancerede mht. stadie, histologi, gradering, og ascites eller peritoneal karcinomatose, men signifikant flere ældre havde ECOG performance status  $\geq 2$  (10,6 % vs 3,1 %). Alle patienter modtog platinbaseret kemoterapi, men flere ældre modtog kun platin alene (21,3 % vs. 2,2 %  $p < 0,001$ ). 78,5 % af de yngre patienter opnåede klinisk respons på primær kemoterapi mod 57,4 % af de ældre ( $p = 0,003$ ). For gruppen af ældre som modtog optimal kirurgisk og onkologisk behandling, nærmede behandlingsresultaterne sig den yngre gruppes uden at nå disse.

To studier fra den danske gynækologiske cancerdatabase har vist, at ældre sjældnere modtager optimal behandling. Komorbiditet var en selvstændig dårlig prognostisk faktor i begge studier, mens alderseffekten var usikker [29, 30].

I et retrospektivt GOG studie fra 2007 [31] med 1.895 patienter i FIGO st. III behandlet med primær kirurgi fulgt af carboplatin-paclitaxel var stigende alder lineært forbundet med risiko for recidiv og død; for hver 10 års stigning i alder, steg risiko for progression og død med hhv. 6 og 12 %. Patienter med GOG PF 1-2 havde signifikant øget risiko for progression og død sammenlignet med patienter med PF 0. Nogen analyse af ældres tolerance overfor behandling sammenholdt med PFS er ikke gjort.

GINECO har gennemført to undersøgelser af ældre patienter i PS $\leq 3$ , med fravær af alvorlig komorbiditet og med evne til at forstå principperne i behandlingen [32, 33]. Den første kohorte modtog carboplatin og cyclophosphamid, den næste carboplatin og paclitaxel. Hhv. 72 og 68,5 % gennemførte 6 behandlingsserier. Prædiktivt for ikke at gennemføre behandling var depression og indtagelse af mere end 6 medikamenter dagligt. Ved pooling af alle 155 patienter fandtes overlevelsen ens i de to grupper til trods for, at paclitaxelgruppen var lidt yngre, oftere blev kirurgisk debulket og havde bedre performance status. Overraskende fandtes brug af paclitaxel at være en uafhængig dårlig prognostisk faktor.

Et tredje GINECO studie (FAG3/EWOT-3) viste, at patienter med GVS score (Geriatric Vulnerability Score)  $\geq 3$  havde signifikant dårligere overlevelse end ældre med lavere score (11,3 mdr. vs. 21,7 mdr., og de havde sværere ved at gennemføre behandlingen) [34]. Muligvis er der således en gruppe ældre, som ikke profiterer af intensiv behandling, men tværtimod får et dårligere udkomme.

En kommende, international protocol (EWOC) for ældre, skrøbelige patienter med st. III-IV og GVS  $\geq 3$  vil randomisere mellem tre forskellige kemoterapi regimer [35]; konventionel carboplatin-paclitaxel vs. ugentlig behandling vs. carboplatin alene mhp. at afgrænse en eventuel gruppe af patienter, som er bedst tjent med mindre aggressiv behandling.

Vurdering af, om en skrøbelig ældre patient kan behandles intensivt eller mere lempeligt, må således baseres på en individuel vurdering, indtil validerede instrumenter haves.

Alt i alt kan det konkluderes, at ældre patienter i god performance status tåler behandling udmærket, men udvælgelsen af skrøbelige ældre til mere eller mindre aggressiv behandling baseres oftest på et individuelt skøn uden præcis viden om hvilke faktorer, der spiller ind på tolerabiliteten af behandlingen.

| <b>Evidens:</b>                                                                                         | <b>Evidensgrad</b> |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|
| Ældre patienter uden væsentlig komorbiditet kan tilbydes platinbaseret kombinationskemoterapi som yngre | 2c                 |

| <b>Anbefalinger:</b>                                                                                    | <b>Grad af anbefaling</b> |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|
| Ældre patienter uden væsentlig komorbiditet kan tilbydes platinbaseret kombinationskemoterapi som yngre | B                         |

### **5.5 Neoadjuverende kemoterapi**

Neoadjuverende kemoterapi (NAK) defineres som cytostatisk behandling før kirurgi. Hypotesen er, at NAK øger andelen af patienter, som efterfølgende kan opereres radikalt, og at kirurgiske komplikationer, blodtab og operationstid nedsættes.

NAK er belyst i 26 undersøgelser med 1.336 patienter. Review af disse undersøgelser konkluderer, at for patienter med så avanceret sygdom, at primær makroradikal operation er urealistisk, kan NAK anvendes, idet denne strategi er behæftet med færre komplikationer [36].

Et randomiseret fase III studie har vist, at der var færre komplikationer ved NAK end ved primær debulking (PD). Ved subgruppe analyse fandt man en ikke-signifikant bedre overlevelse hos patienter med primær operation sammenlignet med NAK+ intervalekirurgi, idet median overall survival for patienter med ingen residual tumor (makroradikalt opererede), med residual tumores mellem 1 og 10 mm i diameter (suboptimal result), og med residual tumor større end 10 mm var hhv. 45, 32 og 26 måneder i gruppen, der fik foretaget primær operation, mod hhv. 38, 27 og 25 måneder i gruppen, der blev behandlet med neoadjuverende kemoterapi og intervalekirurgi [37].

Set i lyset af de bias, EORTC undersøgelsen er kritiseret for, ville man under optimale forhold kunne forvente et mere markant udbytte ved primær operation [38].

Et nylig publiceret engelsk randomiseret fase III studie med 552 pt. (CHORUS studiet) understøtter dette [39].

NAK anbefales derfor til

- patienter, som ved præ-operativ udredning ikke skønnes at kunne få foretaget makroradikal kirurgi dvs. abdominale lymfeknude metastaser over nyreveneniveau, udtalt indvækst i porta-hepatis området eller omkring a. mesenterica superior, ikke resektabel peritoneal carcinose, og/eller ikke-resektabel st. IVB sygdom
- patienter med dissemineret sygdom, der pga. alvorlig komorbiditet og/eller biologisk alder >75-80 år ikke kan tåle et ekstensivt indgreb,

Kriterier for selektion til NAK diskuteres stadig, og bl.a. resultatet af et studie fra AGO (TRUST) afventes.

**Retningslinjer for visitation, diagnostik, behandling og opfølgning af epitelial ovarie-, tuba- og primær peritonealcancer samt borderline tumorer 6. udgave 2019**  
**Kapitel 5 - Version 20 03 2019**

| <b>Evidens:</b>                                                                                                                                                                                        | <b>Evidensgrad</b> |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|
| Primær makroradikal operation giver ikke signifikant bedre overlevelse end NAK+ intervalekirurgi ved st. III og IV ovariecancer.                                                                       | Ib                 |
| Primær suboptimal operation giver ikke signifikant bedre overlevelse end suboptimal intervalekirurgi.                                                                                                  | Ib                 |
| Der er ikke signifikant færre komplikationer, men indgrebets omfang er mindre ved NAK+intervalekirurgi sammenlignet med primær operation. Dette har ikke afspejlet sig i signifikante forskelle i QoL. | Ib                 |

| <b>Anbefalinger:</b>                                                                                                                                 | <b>Grad af anbefaling</b> |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|
| Hvor makroradikal operation ikke kan opnås ved primær kirurgi, kan NAK anvendes.                                                                     | B                         |
| NAK bør påbegyndes hurtigst muligt - også når man afstår fra kirurgi pga. dårlig almentilstand.                                                      | B                         |
| Kirurgi efter NAK (K-NAK) skal optimalt ske efter maksimalt 3 serier kemoterapi.                                                                     | B                         |
| Vurdering og behandling af patienter med st. IV adskiller sig ikke fra behandling af patienter med st. III C.                                        | B                         |
| Anbefalingen er indtil videre, at der stiles mod, at majoriteten af patienterne behandles med primær, makroradikal kirurgi.                          | B                         |
| Der kan ikke gives generelle retningslinjer om start af kemoterapi. Behandlingen kan påbegyndes, når histologi, evt. konklusiv cytologi, foreligger. | B                         |



### **5.6 Intraperitoneal (ip) kemoterapi**

Den mest almindelige form for spredning af ovariecancer er i bughulen. Fordelen ved indgivelse af kemoterapi direkte i bughulen understøttes af prækliniske og farmakokinetiske data. Sammenlignet med intravenøs (IV) behandling giver intraperitoneal (IP) administration en øget koncentrationen af kemoterapi i bughulen.

Tre randomiserede fase III studier har undersøgt intraperitoneal versus intravenøs kemoterapi hos kvinder med ovariecancer eller peritoneal carcinose efter cytoreduktiv kirurgi. I 1996 demonstrerede GOG 104 en signifikant overlevelsesegevinst hos patienter, som fik intraperitoneal kemoterapi (49 mdr. for intraperitoneal vs. 41 mdr. over for intravenøs terapi) [40].

Behandlingsregimet indeholdt dog ikke paclitaxel, som nu anses som første valg i kombination med et platin til behandling af ovariecancer.

Et andet studie, som også blev gennemført af GOG og SWOG (GOG114), blev publiceret i 2001 [41].

I GOG 114 blev patienter randomiseret til enten 6 serier iv paclitaxel og iv cisplatin eller 2 serier iv carboplatin fulgt af 6 serier iv paclitaxel og ip cisplatin. Selvom der var signifikant forskel i progressionsfri overlevelse, var forskellen i total overlevelse kun marginalt signifikant ( $p=0,05$ ) for ip gruppen. Ingen af disse studier førte til paradigmeskift i behandling af ovariecancer.

Behandlingen i det tredje fase III studie (GOG172) bestod af iv paclitaxel/cisplatin eller iv paclitaxel på dag 1 fulgt af ip paclitaxel/cisplatin på dag 8 med i alt 6 serier til patienter med optimal debulket ovariecancer. Studiet viste signifikant gavn af ip behandling mhp. alle effektvariable (responsrate, progressionsfri- og overall overlevelse). Gevinsten var dog forbundet med øget toksicitet, specielt cisplatin-induceret. Forekomst af leukopeni, thrombocytopeni, abdominale smerter, metaboliske eller neurologiske toksiske effekter var signifikant højere end ved behandling med intravenøs kemoterapi [42]. Overlevelsesegevinsten er dog, sammen med den japanske undersøgelse af ugentlig paclitaxal kombineret med carboplatin hver 3. uge den største, der er set i de sidste 30 år i nogen randomiseret undersøgelse, og FDA anbefaler, at udvalgte patienter, maksimalt debulket, med peritoneal udsæd kan være kandidater til ip kemoterapi.

På grund af risiko for alvorlige kateterproblemer bør behandlingen kun foregå på centre med erfaring i at håndtere komplikationer til behandlingen.

Ip cisplatin giver ligesom iv behandling risiko for de sædvanlige komplikationer med nefro-, neuro- og ototoksitet. Der er endnu ingen data på, at man kan erstatte cisplatin med carboplatin, men der er i øjeblikket igangsat en række protokoller verden over til belysning af dette problem.

2006 udkom en Cochraneanalyse [43] med en opdatering i 2011 [44], der viste, at behandlingen med ip kemoterapi hos patienter med primær avanceret ovariecancer øgede den progressionsfrie - og overall overlevelse i forhold til intravenøs standardbehandling (1. linje) hos udvalgte patienter med minimal restsygdom. Data fra de to GOG studier 114 og 172 er for nyligt blevet retrospektivt analyseret efter mere end 10 års opfølgning, og man finder stadig bedre effekt af ip behandling med hensyn til overlevelse. Median overlevelse for ip behandling var 61,8 måneder mod 51,4 måneder for iv behandling,  $p=0.042$  [45].



Der har gennem de sidste 30 år været debat om, hvorvidt ip kemoterapi har en plads i behandlingen eller ej, og behandlingen benyttes på nogle centre i USA.

Som ovenfor anført har både en Cochrane metaanalyse og tre store randomiserede undersøgelser af ip kemoterapi sammenlignet med intravenøs behandling vist statistisk signifikant forbedring af kliniske endemål. På trods af dette har ip behandling ikke vundet udbredt accept hverken nationalt eller internationalt for behandling af ovariecancer.

Flere mindre studier har vist en mulig effekt af HIPEC, dvs. hyperterm intraperitoneal kemoterapi, navnlig ved intervalekirurgi eller recidiv kirurgi [46-51]. En metaanalyse omfattende 9 komparative studier CRS + HIPEC for primær og/eller recidiv af EOC, viste at CRS + HIPEC + iv kemoterapi havde signifikant bedre 1-års overlevelse sammenlignet med CRS + iv kemoterapi alene (OR: 3.76, 95% CI 1.81-7.82). Fordelen ved CRS + HIPEC fortsatte for 2-, 3-, 4-, 5- and 8-års overlevelse sammenlignet med CRS alene (Henholdsvis: OR: 2.76, 95% CI 1.71-4.26; OR: 5.04, 95% CI 3.24-7.85; OR: 3.51, 95% CI 2.00-6.17; OR: 3.46 95% CI 2.19-5.48; OR: 2.42, 95% 1.38-4.24 [52]. Morbiditets- og mortalitetsrater var de samme. Man konkluderede, at tilføjelse af HIPEC til CRS og iv kemoterapi forbedrede overlevelsen for både primært opererede og ved operation for recidiv. Et nyligt publiceret studie fra Holland viste, at gav man HIPEC til patienter ved intervalekirurgi fik de en signifikant længere recidivfri overlevelse og OS end ved kirurgi alene, og det medførte ikke højere risiko for alvorlige bivirkninger [53].

Median recidiv-fri overlevelse var således 10,7 måneder i kirurgigruppen versus 14,2 måneder i kirurgi+HIPEC gruppen og median overall overlevelse var 33,9 måneder i kirurgigruppen versus 45,7 måneder i kirurgi+HIPEC gruppen. Patienterne var på tidspunktet for offentliggørelse af data fulgt i godt 4,5 år og man fandt bedre overlevelse hos patienter som havde modtaget HIPEC+kirurgi (50% i live) versus patienter som alene havde modtaget kirurgi (38% i live). Hazard ratio, 0.67; 95% CI, 0.48 to 0.94; P=0.02).

En anden intraperitoneal administrationsform er pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC), hvor små doser kemoterapi indgives intraperitonealt under tryk. En feasibility undersøgelse [54] har vist, at metoden kan anvendes uden intraktable komplikationer, men resultatet af igangværende undersøgelser må afventes, før man kan afgøre om PIPAC har effekt ved ovariecancer.

| <b>Evidens:</b>                                                                                                                   | <b>Evidensgrad</b> |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|
| Intraperitoneal kemoterapi øger overlevelsen hos udvalgte patienter med avanceret ovariecancer med minimal sygdom efter operation | 1a                 |

| <b>Anbefalinger:</b>                                                                                                                                                | <b>Grad af anbefaling</b> |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|
| Behandling med intraperitoneal kemoterapi anbefales på nuværende tidspunkt ikke som standardbehandling pga. uafklarede spørgsmål om dosering, regime og toksicitet* | C                         |
| Hyperterm intraperitoneal kemoterapi (HIPEC) anbefales ikke som standard 1. linje behandling og det anbefales ikke at give HIPEC udenfor protokol                   | A                         |

\*Behandlingen med ip kemoterapi har været debatteret i både DGCG og NSGO regi, og for nærværende er den overordnede holdning, at der resterer mange uafklarede spørgsmål, og at behandlingen er forholdsvis toksisk. Derfor kan det i øjeblikket ikke tilrådes at give intraperitoneal behandling til ovariecancer udenfor protokol.

### 5.7 Strålebehandling

Strålebehandling anvendes i dag stort set ikke ved ovariecancer i Danmark. Palliativ strålebehandling kan i sjældne tilfælde være aktuelt. Enkelte undersøgelser har dog vist bedre behandlingsresultater hos patientgrupper, der modtager adjuverende strålebehandling mod abdomen [55], men området er ikke endeligt belyst. Primær strålebehandling bør kun gives som led i en protokolleret undersøgelse.

## 5.8 Recidivbehandling

Patienter med recidiv efter primær behandling har generelt en dårlig prognose, og sigtet med videre behandling er principielt palliativt. Prognosen er dog meget variabel, og nogle patienter kan leve meget længe og respondere på mange typer kemoterapi. Behandlingen bør i størst mulige omfang foregå i kontrollerede undersøgelser.

### Platinsensitivitet

Ved recidiv af ovariecancer er en af de vigtigste prognostiske faktorer det platinfrie interval, hvilket betegner tiden fra afslutning på platinbaseret kemoterapi til recidiv. Det platinfrie interval er endvidere en vigtig prædiktiv faktor, idet det er tæt korreleret med ikke kun sandsynlighed for, men også varighed af et eventuelt respons på ny platinbaseret kemoterapi.

Recidiverende ovariecancer anses som værende *platinsensitiv*, når recidivet optræder  $\geq 6$  måneder efter afsluttet platinbaseret behandling, og når behandlingen har haft en primær effekt. Recidiver, der optræder 6-12 måneder efter afslutning på platinbaseret kemoterapi, betegnes som *intermediært platinsensitive*. Ved recidiv  $< 6$  måneder efter afsluttet platinbaseret kemoterapi betegnes sygdommen som *platinresistent*. Ovariecancer, som progredierer under platinbaseret kemoterapi eller indenfor 4 uger efter sidste platindosis, betegnes som *platinrefraktær*. Ved 1. recidiv vil 80-90 % af patienterne betegnes som platinsensitive eller intermediært sensitive.

### 5.8.1 Behandling af platinsensitivt recidiv

Ved platinsensitivt recidiv af ovariecancer er der dokumentation for, at kombinations-kemoterapi er mere effektiv end monoterapi [56, 57].

Med ICON4-undersøgelsen blev reinduktion med paclitaxel + carboplatin etableret som en behandlingsmulighed, der ved sammenligning med carboplatin monoterapi gav en statistisk signifikant forbedret overlevelse [56].

I CALYPSO-undersøgelsen blev patienterne randomiseret til enten carboplatin + paclitaxel eller carboplatin + liposomalt doxorubicin. Den progressionsfrie overlevelse var signifikant bedre i gruppen, der blev behandlet med carboplatin + liposomalt doxorubicin. Samtidig var toksicitetsprofilen ved dette regime favorabel med lavere risiko for alopeci og neurotoksicitet [58].

Der var ingen forskel i overall survival ved den endelige analyse [59]. Mange afdelinger har efter CALYPSO indført kombinationen carboplatin + liposomal doxorubicin som standardbehandling til patienter med platinsensitivt recidiv.

Kombinationen carboplatin + gemcitabin er ligeledes en dokumenteret behandlingsmulighed ved platinsensitivt recidiv af ovariecancer. Kombinationen af gemcitabin og carboplatin forbedrede PFS signifikant idet median PFS var 8,6 måneder for gemcitabin plus carboplatin og 5,8 måneder for carboplatin monoterapi. Hazard ratio (HR) for PFS var 0,72,  $p = 0,0031$ ). Myelosuppression var signifikant mere almindelig i kombinationsbehandlingen. Der kan, bedømt på progressionsfri overlevelse, være tale om en lidt mindre effektiv behandling end de to ovennævnte platinholdige kombinationer. Direkte sammenlignende studier er dog ikke gennemført [57].

Et randomiseret studie af seks til ti serier carboplatin + gemcitabin med eller uden bevacizumab 15 mg/kg til progression (OCEANS) [60] har vist bedre resultater af kombinationen med bevacizumab. Studiet inkluderede 484 patienter med første platinfølsomme recidiv. Der var signifikant forlænget

median PFS fra 8,4 til 12,4 måneder. Der var dog ingen forskel indenfor de sekundære endemål såsom QoL og overlevelse, og en tredje interim-analyse præsenteret på ESMO 2012 viste ingen forskel i overlevelse (33,7 vs. 33,4 måneder), hvilket gør, at studiet står svagere. En mulig forklaring er, at en betydelig del (>30 %) af patienterne i placeboarmen efterfølgende blev behandlet med bevacizumab. Denne undersøgelse førte til EMA godkendelse af bevacizumab i kombination med carboplatin og gemcitabin til patienter med første recidiv af platinsensitivt ovarie/tuba/primær peritoneal cancer, som ikke tidligere har modtaget behandling med bevacizumab eller andre VEGF inhibitorer [61].

Tilføjelsen af bevacizumab til andre kemoterapikombinationer er stadig under afprøvning. En fase II undersøgelse [62] med kombination af liposomal doxorubicin (30 mg/m<sup>2</sup>) og carboplatin (AUC5) dag 1 plus bevacizumab 10 mg/kg dag 1 og dag 15 i hver 28-dages cyklus (max 10 serier) viste median tid til progression på 13,9 måneder. De første data på et igangværende fase III studie, som sammenligner den eksperimentelle arm i OCEANS studiet med liposomal doxorubicin (30 mg/m<sup>2</sup>) og carboplatin (AUC5) dag 1 plus bevacizumab 10 mg/kg dag 1 og dag 15 i hver 28-dages cyklus (max 6 serier) og herefter monoterapi 15 mg/kg iv hver 3. uge indtil progression i sygdom eller uacceptabel toksicitet, er blevet fremlagt ved ESMO 2018, hvor man så, at kombinationen af liposomal doxorubicin, carboplatin og bevacizumab havde signifikant bedre progressions fri overlevelse end det kemoterapi regime som blev brugt i OCEANS studiet [63].

Der er også mulighed for kombinationsbehandling uden carboplatin, hvis dette ikke tolereres. I undersøgelsen OVA-301 blev patienter med recidiv af ovariecancer randomiseret til monoterapi med liposomal doxorubicin versus kombinationsbehandling med trabectedin + liposomal doxorubicin [64]. I subgruppen af patienter med platinsensitivt recidiv var den mediane progressionsfrie overlevelse statistisk signifikant bedre i kombinationsarmen, idet den lå på 9,2 måneder versus 7,5 måneder i monoterapi-armen. Behandlingen er forbundet med acceptabel toksicitet. Risikoen for neutropeni var højere i kombinationsarmen, og trabectedin kan give anledning til forbigående og ikke-kumulativ transaminase-stigning. Der ses også PPE og mucositis, men mindre udtalt end ved behandling med liposomal doxorubicin som monoterapi. På baggrund af subgruppe-analyser [65, 66] vil en kommende fase 3-undersøgelse, INOVATYON, randomisere patienter med intermediært platinsensitivt recidiv (platinfrit interval 6-12 måneder) til behandling med carboplatin + liposomal doxorubicin versus trabectedin + liposomal doxorubicin.

## **PARP hæmmere**

Der er i de senere år publiceret studier med inhibitorer af enzymet poly (ADP-ribose) polymerase (PARP), som er et enzym, der reparerer DNA enkelt-strengs brud.

### **OLAPARIB**

EMA har i december 2014 og KRIS i juni 2015 godkendt brugen af PARP-hæmmeren olaparib (lynparza) som monoterapi vedligeholdelsesbehandling af voksne patienter med platinsensitivt recidiverende BRCA-muteret (germline og/eller somatisk) high-grade serøst epitelial ovariecancer/tuba/primær peritoneal, der udviser respons (komplet respons eller partielt respons) efter platinbaseret kemoterapi.

Godkendelsen er givet på baggrund af et randomiseret fase II studie [67, 68]. Studiet viste, at olaparib-vedligeholdelsesbehandling (400 mg x 2 dgl) signifikant forlængede den progressionsfrie overlevelse sammenlignet med placebo hos patienter med BRCA-muteret ovariecancer (median 11,2 vs. 4,3

måneder; hazard ratio 0,18; 95 % CI 0,10-0,31;  $P < .0001$ ). Lignende resultater blev observeret for patienter uden BRCA mutationer, selv om den gavnlige effekt for denne gruppe var mindre, med PFS på 7,4 [95% CI; 5,5 -10,3] måneder hos patienter der fik olaparib versus 5,5 måneder [95% CI; 3,7-5,6] i kontrolgruppen, HR 0,54 [95% CI; 0,34-0,85];  $p = 0,0075$ .

Patienterne havde tidligere modtaget 2 eller flere platin-baserede behandlingsregimer. Sekundært endemål for studiet var OS. Studiet har ikke vist statistisk signifikant forskel i overlevelsen, heller ikke subgruppen af patienterne med BRCA mutation [69].

Studiepopulationen bestod oprindeligt af 265 patienter, med eller uden BRCA mutation. 136 patienter blev randomiseret til olaparib, 129 til placebo. For den samlede gruppe af alle patienter inkluderet i studiet og uden skelen til BRCA mutations status fandt man statistisk signifikant forlænget median progressionsfri overlevelse for patienter, der fik olaparib sammenlignet med placebo (median PFS 8,4 vs 4,8 måneder; hazard ratio 0.35; 95 % CI; 0,25-0,49;  $P < .001$ ) [68].

EMA har den 22. februar 2018 fremkommet med en positiv udtalelse, der anbefalede en ændring af betingelserne i markedsføringstilladelsen for lægemidlet olaparib, men den endelige godkendelse fra EMA afventes stadig. Den forventede indikationsudvidelse medfører en ny mulighed i administrationsformen, hvor olaparib kan gives i tabletform (300 mg x 2 dagligt) i stedet for kapsler af 50 mg (400 mg x 2 dagligt) og til high-grade cancer (der står ikke længere serøs i udtalelsen). Denne ændring er baseret på et randomiseret fase 3 studie (SOLO-2) publiceret i 2017, hvis formål var at undersøge effekten af olaparib tabletter (300 mg x 2) til patienter med platin sensitiv BRCA-muteret ovariecancer. Patienterne havde tidligere modtaget 2 eller flere platin-baserede behandlingsregimer og blev randomiseret 2:1 til Olaparib vs placebo. 295 patienter indgik i studiet, og det viste en signifikant forlænget median progressionsfri overlevelse sammenlignet med placebo (median PFS 19,1 vs. 5,5 måneder; hazard ratio 0,30; 95% CI 0,22-0,41;  $P < .0001$ ) Behandlingen var veltolerabel, bivirkningerne håndterbare og medførte ikke nogen signifikant ændring af patientrapporteret QoL [70, 71].

På baggrund af disse nye data (SOLO-2 studier), er EMA som ovenfor anført ved at behandle en ansøgning om udvidelse af indikationen til at dække platin sensitive patienter med recidiv af high-grade epitelial kræft i æggestokkene, herunder æggelederne og primær kræft i bughinden, og det forventes at den nye godkendelse bliver uafhængigt af BRCA-mutationsstatus og histologisk undertype.

#### *NIRAPARIB*

Niraparib er en anden selektiv PARP hæmmer. I undersøgelsen ENGOT-OV16/NOVA blev patienter med platin sensitivt recidiv af ovariecancer randomiseret til enten vedligeholdelsesbehandling med niraparib 300 mg daglig eller placebo efter respons på platinbaseret kemoterapi. Studiet var et randomiseret fase 3 studie og patienterne blev inden randomisering kategoriseret efter BRCA mutationsstatus. 553 patienter indgik i studiet, som viste en signifikant forlænget median progression fri overlevelse for alle patientpopulationer uafhængig af BRCA mutation eller HRD status dog med størst effekt hos patienter med en BRCA mutation eller en HRD defekt signatur. Median PFS var 21,0 vs. 5.5 måneder for patienter med BRCA mutation, hazard ratio 0,27; 95 % CI 0,17-0,41  $P < .001$ . For patienter, hvis tumorer havde HRD defekt var PFS 12,9 vs. 3,8 måneder; hazard ratio 0,38; 95 % CI 0,24-0,59;  $P < .001$ , og for patienter uden BRCA mutation eller HRD defekt var PFS 9,3 vs 3,9 måneder; hazard ratio 0,45; 95 % CI 0,34-0,65;  $P < .001$  [72]. De hyppigste grad 3 og 4 bivirkninger rapporteret var trombocytopeni, anæmi og neutropeni, som blev håndteret med dosismodifikation. Der var ingen signifikant forskel i QoL for patienter i niraparib behandling sammenlignet med placebo [73].

Niraparib monoterapi er godkendt af EMA som vedligeholdelsesbehandling af voksne patienter med platinfølsomt recidiv af high-grade serøst epitelial ovarie, tuba eller primær peritoneal cancer, der har responderet (partielt eller komplet) på platinbaseret kemoterapi. Medicinrådet behandler i øjeblikket en ansøgning med henblik på at få godkendt niraparib som standardbehandling til ovariecancer patienter med platinsensitivt recidiv. Hvorvidt det godkendes til alle patienter eller kun til patienter med BRCA mutation og/eller kun til patienter med high-grade serøst adenokarcinom er endnu uvist.

#### *RUCAPARIB*

På baggrund det randomiseret fase 3 forsøg ARIEL3 har FDA i april 2018 godkendt PARP hæmmeren rucaparib som vedligeholdelsesbehandling til patienter med platin sensitivt recidiv af kræft i æggestokkene, herunder æggelederne og primær kræft i bughinden, der udviser respons (komplet respons eller partielt respons) efter platinbaseret kemoterapi (uanset BRCA status) [74].

Endvidere er rucaparib også godkendt af FDA til som monoterapi recidiv behandling ved patienter med en germline og/eller somatisk BRCA mutation, og som har modtaget mindst 2 tidligere kemoterapiformer. Der foreligger endnu ingen EMA godkendelse af rucaparib.

I studiet indgik 561 patienter som tidligere havde modtaget 2 eller flere platin-baserede behandlingsregimer. Patienterne blev randomiseret 2:1 til at modtage vedligeholdelsesbehandling med rucaparib (600 mg x 2 daglig) eller placebo. Studiet viste en statistisk signifikant median progressionsfri overlevelse for patienter i rucaparib behandling (median PFS 10,8 vs. 5,4 måneder; hazard ratio 0.26; 95 % CI 0,30-0,45; P<.0001) Subgruppeanalyser viste, at for gruppen af patienter med BRCA mutation enten germline eller somatisk fandtes en median PFS på 16,6 vs. 5,4 måneder; hazard ratio 0.23; 95 % CI 0,16-0,34; P<.0001. For patienter med HRD defekt var median PFS 13,6 vs. 5,4 måneder; hazard ratio 0,32; 95 % CI 0,24-0,42; P<.0001[75]. De hyppigste grad 3 og 4 bivirkninger rapporteret var anæmi og leverpåvirkning. Alle 3 ovennævnte PARP hæmmere er således testet på den samme population, patienter med platinsensitivt recidiv og alle som vedligeholdelsesbehandling efter respons på platinbaseret kemoterapi.

**Konklusivt** anbefales det, at ovariecancerpatienter, som recidiverer senere end 6 måneder efter afslutning på platinbaseret kemoterapi, og som behandles uden for protokol, tilbydes fornyet platinbaseret kombinationskemoterapi. Carboplatin bør gives i kombination med enten liposomal doxorubicin, paclitaxel eller gemcitabin. Ved særlige toksicitetshensyn kan carboplatin substitueres med cisplatin. Patienter, som ikke tåler platin, kan behandles med trabectedin + liposomal doxorubicin.

KRIS har i 2013 godkendt, at bevacizumab kan kombineres med enten carboplatin/gemcitabin eller carboplatin/liposomal doxorubicin til behandling af platinsensitivt recidiv.

Ved kombination af bevacizumab med liposomal doxorubicin og carboplatin kan der gives 6-10 serier kemoterapi i kombination med bevacizumab, og herefter bevacizumab monoterapi fortsat til progression. Da bevacizumab normalt gives hver 3. uge og carboplatin og caelyx hver 4. uge, kan det overvejes at give bevacizumab hver 2. uge, 7.5 mg/kg eller 10 mg/kg. Som alternativ kan anvendes carboplatin og gemcitabine, 6-10 serier med bevacizumab, 15 mg/kg hver 3. uge som i OCEANS studiet, hvor bevacizumab fortsættes til progression.

| Evidens: | Evidensgrad |
|----------|-------------|
|----------|-------------|



|                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                            |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|
| Platinbaseret kombinationskemoterapi er mere effektivt end monoterapi ved platinsensitivt recidiv.                                                                                                                                                                                  | 1b                                         |
| Kombination af carboplatin, gemcitabine og bevacizumab eller kombinationen af carboplatin, liposomalt doxorubicin og bevacizumab øger PFS.                                                                                                                                          | 1b                                         |
| PARP hæmmer (olaparib, niraparib og rucaparib) vedligeholdelsesbehandling efter respons på platinbaseret kemoterapi øger PFS hos patienter med platinsensitivt recidiv. Effekten er størst hos, men ikke begrænset til patienter med BRCA positiv germline eller somatisk mutation. | 1b<br><br>(dog 2b for olaparib til BRCAwt) |

| <b>Anbefalinger:</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | <b>Grad af anbefaling</b>                |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|
| Patienter med platinsensitivt tilbagefald bør behandles med platinbaseret kemoterapi.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | A                                        |
| Patienter med platinsensitivt tilbagefald bør behandles med platinbaseret kemoterapi kombineret med bevacizumab (kun godkendt til første recidiv), hvis der ikke tidligere er behandlet med bevacizumab eller andre VEGF inhibitorer.                                                                                                                                                                 | A                                        |
| <p>Patienter med platinsensitivt tilbagefald af high-grade cancer og som opnår partiel eller komplet respons på platinbaseret kemoterapi kan tilbydes vedligeholdelsesbehandling med PARP hæmmer (olaparib, niraparib eller rucaparib) til progression, toksicitet eller patientens ønske om ophør*.</p> <p>Der er dog størst effekt og grad af anbefaling (A) til de BRCA1/2 muterede patienter.</p> | A<br><br>(dog B for olaparib til BRCAwt) |

\*Rucaparib har endnu ikke godkendelse ved Medicinrådet.

Medicinrådet anbefaler pr 31/1-2019 niraparib som mulig standardbehandling til patienter med BRCA1/2-mutation og med platinsensitiv, recidiverende HGSC i æggestokkene, æggeledderne eller primær kræft i bughinden og respons på platinbaseret kemoterapi. Medicinrådet har vurderet at niraparib ikke har klinisk merværdi sammenlignet med olaparib for patienter med BRCA1/2 mutation. Medicinrådet har endvidere vurderet at niraparib til patienter uden BRCA1/2 mutation ikke har dokumenterbare klinisk merværdi sammenlignet med bevacizumab eller klinisk merværdi sammenlignet med placebo.

Medicinrådet har besluttet, at der i 2019 udarbejdes en behandlingsvejledning for kræft i æggestokkene. Indtil der foreligger en behandlingsvejledning anbefaler Medicinrådet, at regionerne, under hensyntagen til den godkendte indikation og population, vælger det lægemiddel, der er forbundet med de laveste omkostninger.

### **5.8.2 Behandling af platinrefraktært/-resistent recidiv**

Der findes ingen standardbehandling for patienter, der får progression under platinbehandling, eller som får recidiv inden for de første 6 måneder. De bedst dokumenterede kemoterapeutika er liposomalt doxorubicin, topotecan og gemcitabin [76, 77].

Responsraterne ligger på 10 – 20 %, og indgang i protokollerede undersøgelser er at foretrække.

Der er ingen dokumentation for, at kombinationskemoterapi er bedre end enkeltstof kemoterapi til patienter med platinrefraktært eller platinresistent recidiv af ovariecancer. Behandlingsvalget må afhænge af en samlet vurdering af patientens tilstand, herunder hensyntagen til eventuelle særlige toksicitetsproblemer under eller efter tidligere givet kemoterapi.

Liposomalt doxorubicin anvendes i mange protokoller som referencebehandling over for ny stoffer og foretrækkes, da det kan gives hver 4. uge. Bivirkningerne er forskellige fra øvrige antracykliners med beskeden hårtab, ringere grad af myelosuppression og kardiotoxicitet, men palmar-plantar erythrodysesthesi og stomatitis kan være dosislimiterende. Træthed er som ved andre antracykliner en kendt bivirkning. Hvis palmar-plantar erythrodysesthesi og stomatitis er dosislimiterende, kan i stedet overvejes brug af konventionelle antracykliner.

Ugentlig topotecan har en favorabel toksicitetsprofil og synes specielt velegnet til patienter med neurotoksicitet efter tidligere behandling [78]. Peroral topotecan kan overvejes til udvalgte grupper af patienter, hvor hyppige fremmøder kan være et problem. Peroral topotecan har dog vist sig lidt mindre effektiv end intravenøs topotecan. Behandling med gemcitabin er også veltolereret af de fleste patienter.

Udover liposomalt doxorubicin, topotecan og gemcitabin kan ugentlig paclitaxel i nogle tilfælde være en effektiv behandling hos patienter med platinresistent ovariecancer. Bivirkningsprofilen er anderledes, end når paclitaxel gives med konventionelle 3-ugers intervaller. Risikoen for alopeci og knoglemarvstoksicitet er lavere, ligesom muskel- og ledsymptomer er mindre udtalte.

Udover cytotoxisk behandling kan endokrin behandling også være en mulighed. Behandling med tamoxifen og LH-RH agonister medfører et objektivi respons hos ca. 10 % af patienterne, og behandlingen giver anledning til yderst begrænset toksicitet.

EMA har i 2014 godkendt brugen af bevacizumab til behandling af platinresistent ovariecancer.

Indikationen er bevacizumab i kombination med paclitaxel, topotecan eller pegyleret liposomal doxorubicin til behandling af voksne patienter med platin-resistent recidiv til epitelial ovarie/tuba/primær peritoneal cancer, som maksimalt har modtaget to tidligere linjer kemoterapi, og som ikke tidligere har modtaget behandling med bevacizumab eller anden VEGF-inhibitor behandling. Godkendelsen baserer sig på AURELIA studiet [79], som var et åbent, randomiseret, 2-armet fase III-forsøg med bevacizumab plus kemoterapi (paclitaxel (ugentligt), topotecan q3w eller pegyleret liposomal doxorubicin q4w) versus kemoterapi alene.

Studiet omfattede i alt 361 patienter og viste signifikant bedre resultat på det primære endepunkt, median progressionsfri overlevelse (PFS) fra 3,4 måneder til 6,7 måneder ved tillæg af bevacizumab til kemoterapi i forhold til kemoterapi-armen ( $p < 0,0001$ ). Den samlede overlevelse i den endelige analyse, viste median OS på henholdsvis 13,3 mdr. i kemoterapi-armen versus 16,6 mdr. i bevacizumab plus



kemoterapiarmen. Dette var ikke statistisk signifikant ( $p=0,2711$ ). Bevacizumab blev givet i en dosis på 10 mg/kg hver 2. uge, dog 15 mg/kg hver 3. uge, hvis det blev anvendt i kombination med topotecan 1,25 mg/m<sup>2</sup> dag 1-5 hver 3. uge. Behandling med bevacizumab fortsatte indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet.

**Konklusivt** anbefales det, at ovariecancerpatienter, som har platinresistent recidiv, og som behandles uden for protokol, kan tilbydes behandling med liposomalt doxorubicin, topotecan, gemcitabin eller ugentlig paclitaxel. Til patienter, som ikke tidligere er behandlet med VEGF inhibitorer, og som maksimalt har modtaget to tidligere linjer kemoterapi, kan der tillægges bevacizumab 10 mg/kg i.v. hver 2. uge (eller bevacizumab 15 mg/kg hver 3. uge, hvis anvendt i kombination med topotecan 1,25 mg/m<sup>2</sup> på dag 1-5 hver 3. uge) og med fortsat behandling med bevacizumab indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet, som beskrevet i AURELIA studiet.

Toksicitetsmæssigt ses især hypertension, proteinuri, gastrointestinale bivirkninger, fisteldannelse, tromboemboliske komplikationer, sårhelingsproblemer og blødninger. Risikoen for især gastrointestinal perforation og tromboemboliske komplikationer skal vurderes grundigt, når patienterne selekteres til behandlingen.

| <b>Evidens:</b>                                                                                                                                                                | <b>Evidensgrad</b> |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|
| Enkeltstof kemoterapi til patienter med platinrefraktært eller platinresistent recidiv af ovariecancer med liposomalt doxorubicin eller topotecan er ligeværdige behandlinger. | 1b                 |
| Tillæg af bevacizumab til udvalgte patienter med platinresistent recidiv øger den progressionsfrie overlevelse med median 3,3 måneder.                                         | 1b                 |

| <b>Anbefalinger:</b>                                                                              | <b>Grad af anbefaling</b> |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|
| Patienter bør behandles med enkeltstof kemoterapi, hvis almentilstanden tillader dette.           | A                         |
| Patienter kan tilbydes tillæg af bevacizumab til kemoterapi, hvis de opfylder kriterierne herfor. | A                         |

### **5.9. Billeddiagnostik til evaluering under den onkologiske behandling**

Monitorering af behandling består i vurdering af effekt, bivirkninger og livskvalitet under patientens aktuelle behandling. For at monitorere behandlingseffekt under den onkologiske behandling evalueres der ofte med tumormarkør (CA125) og/eller billeddiagnostik.

Nedenfor beskrives de forskellige metoder, som kan benyttes i evaluering af behandlingseffekt, men som også ofte kan benyttes i diagnosticering af recidiv.

For patienter, som har overstået primærbehandling tales om egentlig opfølgning mhp. senfølger, rehabiliteringsbehov, PFS og OS. Dette vil ikke blive behandlet nærmere her, men der kan henvises til sundhedsstyrelsens opfølgningsprogram for gynækologiske kræftformer: [http://dmcg.dk/fileadmin/dmccg.dk/Opfoelgningsprogrammer/Opfoelgningsprogram\\_for\\_gynaekologiske\\_kraeftformer\\_-\\_FINAL.pdf](http://dmcg.dk/fileadmin/dmccg.dk/Opfoelgningsprogrammer/Opfoelgningsprogram_for_gynaekologiske_kraeftformer_-_FINAL.pdf)

Metoder til evaluering omfatter CA-125, billeddiagnostik (ultralydsskanning, CT eller MR skanning, PET-CT), gynækologisk undersøgelse, samt patientens egen vurdering af behandlingens eventuelle palliative effekt.

CA-125: CA-125 stiger mediant uger til måneder før billedmæssig eller klinisk tegn på progression/recidiv [80]. Sensitiviteten for recidiv er ca. 62-94 %, specificiteten 91-100 % [81, 82]. Uspecifik forhøjelse af CA-125 kan ses efter manipulation af pleura eller peritoneum indenfor 28 dage [83].

Hvis CA-125 normaliseres under behandling samt ved initialt normal CA-125, defineres recidiv iht. GCIG som stigning i CA-125 til  $\geq 2$  gange UNL to gange med  $\geq 1$  uges interval. Hvis CA-125 ikke normaliseres, defineres progression som en fordobling af nadir værdien ved to målinger med  $\geq 1$  uges interval [84, 85]. GCIG anbefaler, at billeddiagnostikken er afgørende ved uoverensstemmelse med CA-125 [84].

Værdien af måling af CA-125 er vist både ved behandling med kemoterapi og targeteret behandling [86].

Gynækologisk undersøgelse uden andre tegn på recidiv påviser kun recidiv hos 4-15 % [87, 88] og er uegnet som eneste evalueringsmetode.

Ultralydsskanning er pålidelig til vurdering af forholdene i det lille bækken, men er afhængig af undersøgeren, tilstedeværelse af ascites, tarmbevægelser mm. Undersøgelsen har en sensitivitet på 45-85 % og en specificitet på 60-100 %. Ultralydsskanning bruges ikke til evaluering i kliniske undersøgelser på grund af dårlig reproducerbarhed.

Konventionel CT har begrænset sensitivitet på ca. 40-93 % og specificitet på 50-98 % for recidiv [81-85]. Spiral CT har højere sensitivitet, især for peritoneale metastaser.

PET-CT kunne detektere tumorer hos 31 % af patienter, hvor CT ikke kunne påvise nogen [89], og har vundet indpas ved vurderingen af operabilitet [89, 90].

En meta-analyse af PET/CT med 29 studier og 1651 patienter viste en sensitivitet på 89 % og specificitet på 90 % til diagnostik af recidiv af ovariecancer [91]. En anden meta-analyse foretaget på 34 studier sammenlignede den diagnostiske nøjagtighed ved recidiv af ovariecancer for CA-125, CT, MR og

PET/CT, og denne viste sensitivitet på 69 %, 79 %, 75 %, og 91 % respektivt, og specificitet på 93 %, 84 %, 78 % og 88 %, respektivt [92]. I en nyere meta-analyse fandt Suppiah et al. højere sensitivitet og specificitet for PET/CT udført med kontrast induceret CT (94 % og 94 %, respektivt) i forhold til PET/CT udført med lavdosis CT (90 % og 90 %, respektivt) [93].

For patienter i palliativ behandling er det primære mål lindring af smerter, dyspnø, obstipation mm., og brug af hyppig billeddiagnostik bør opvejes mod patientens gener ved hyppige fremmøder. Det væsentligste endepunkt for behandlingseffekt er symptomlindring, hvorfor det kan overvejes at indskrænke evalueringen til patientens vurdering af symptomlindring, eventuelt kombineret med måling af CA-125.

| <b>Evidens:</b>                                                                                                         | <b>Evidensgrad</b> |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|
| Monitorering af behandlingseffekt kan foregå med ultralydsskanning, CT, PET/CT eller MR.                                | 3a                 |
| CA-125 kan anvendes som responsparameter, men ved uoverensstemmelse med billeddiagnostik er sidstnævnte udslagsgivende. | 4                  |

| <b>Anbefalinger:</b>                                                                                                                            | <b>Grad af anbefaling</b> |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|
| Den anvendte billeddiagnostik til monitorering kan vælges ud fra tilgængelighed og hvad der er klinisk erfaring med på den enkelte institution. | B                         |

## 5.10. Bivirkninger ved kemoterapi

### Akutte bivirkninger

**Bevacizumab:** en metaanalyse af 25.000 patienter behandlet med kemoterapi, heraf 3 randomiserede studier af c. ovarii med 3.187 patienter, har vist få, men signifikant flere fatale bivirkninger (tarmperforationer, fistler, tromboemboliske events, blødninger) blandt patienter, som modtog bevacizumab i kombination med kemoterapi end hos patienter kun behandlet med kemoterapi. For alle cancerdiagnoser undersøgt var risikoen for fatale bivirkninger størst for patienter behandlet med carboplatin og et taxan, hvilket formentligt forklarer, at ovariecancer havde den næsthøjeste relative risiko. Forekomsten af fatale bivirkninger var ikke afhængig af dosis af bevacizumab [94]. Herudover har bevacizumab kendte bivirkninger hos 1-10 % som hypertension, proteinuri, dårlig sårheling, mens under 1 % udvikler posterior reversibelt endocefalopati-syndrom (PRES).

**Paclitaxel:** Ud over velkendte kemoterapibivirkninger så som træthed, kvalme, opkastning, hårtab, diarré og mucositis kan ses hypersensitivitetsreaktioner. Infusionshastigheden kan da reduceres, eller behandlingen udsættes, og relevant behandling med antihistaminer og steroider indledes. Kardiale ledningsforstyrrelser, hyppigst asymptomatisk bradykardi, ses hos op mod 30 % ved høje doser. Perifer neuropati, overvejende sensorisk, kan persistere måneder til år. Der henvises i øvrigt til [www.medicin.dk](http://www.medicin.dk).

**Docetaxel:** Hypersensitivitetsreaktioner og neurotoksisitet er ikke så hyppige som ved paclitaxelinfusion. Negleforandringer ses ofte i form af ømme og skøre negle. Væskeretention med dyspnø ses i sjældne tilfælde. Docetaxel er mere myelotoksisk end paclitaxel.

**Carboplatin:** Dosisafhængig knoglemarvsdepression, især trombocytopeni 2-3 uger efter behandling. Kvalme og opkastninger. Vævsnekrose ved ekstravasal infusion. Elektrolytforstyrrelser i form af hypomagnesiæmi, hypokaliæmi og hypocalcæmi samt leverpåvirkning er observeret. Sjældent nyre- oto- og neurotoksicitet. Allergiske reaktioner ses ofte efter langvarig behandling, fx hos patienter, der genbehandles med carboplatin.

En metaanalyse har undersøgt kombinationen af carboplatin og pegyleret doxorubicin (caelyx) overfor carboplatin-paclitaxel (3 randomiserede undersøgelser med 1.976 patienter). I Caelyx armen sås øget mucositis/stomatitis og GI toksicitet, men nedsat forekomst af allergi, neuropati og alopeci [95]. Livskvaliteten var ens i de to grupper.

En sen bivirkning, som har påkaldt sig interesse i de senere år, er nedsat hukommelse og koncentrationssevne og dårligere kognitiv funktion. Mange patienter rapporterer om manglende evne til "multi tasking", lav stresstærskel, dårlig hukommelse og koncentrationsbesvær efter kemoterapi. Fænomenet er ikke systematisk undersøgt for c. ovarii, men for c. mammae som er bedst undersøgt, er der evidens for forringet kognitiv funktion længe efter kemoterapi [96-99], selv om gruppen, der havde fået kemoterapi, havde højere uddannelse og færre symptomer på depression end kontrolgruppen. Der savnes imidlertid longitudinelle undersøgelser med evaluering af neuropsykologiske funktioner før og efter behandlingen. En metaanalyse af 16 studier fra 2005 [98] viste, at patienter, der havde fået kemoterapi, generelt scorede lidt ringere end en kontrolgruppe, hvad angik visuel og verbal hukommelse, udøvende funktioner og hastighed af informationsbehandling. Imidlertid blev kun 25 % af patienterne undersøgt både før og efter behandling, mens resten blev sammenlignet med et normalmateriale.

## Kroniske bivirkninger

### *Neurotoksicitet:*

Sensorisk polyneuropati efter paclitaxelbehandling observeres hos de fleste patienter. Symptomerne varer ved op til i al fald 18 måneder efter afslutningen af kemoterapi hos ca. en fjerdedel af patienterne og er kroniske hos nogle patienter [100].

### *Sekundære tumorer:*

Ved længere tids behandling med alkyliserende cytostatika må den mutagene og muligt cancerogene effekt, især risiko for akut leukæmi, have in mente.

| Evidens:                                                                                                                                                                                          | Evidensgrad |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|
| Tillæg af bevacizumab til kemoterapi medfører en beskedent men signifikant øget hyppighed af fatale bivirkninger.                                                                                 | 1a          |
| Caelyx-carboplatin kan erstatte paclitaxel-carboplatin uden at forringe effekten, men med ændret bivirkningsmønster, bl.a. mindre neurotoksicitet, men med øget hand-foot syndrome og stomatitis. | 1a          |
| Klager over nedsat kognitiv funktion efter kemoterapi er hyppige blandt patienter. En afklaring af problemets relevans for ovariecancerpatienter er nødvendig, afklarende undersøgelser savnes.   | 4           |

| Anbefalinger:                                                                                                        | Grad af anbefaling |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|
| Den enkelte patient må informeres om bivirkninger og risici ved bevacizumab behandling.                              | A                  |
| Hos patienter med neurotoksicitet efter tidligere taxanbehandling kan liposomal doxorubicin og carboplatin tilbydes. | A                  |

## **Referencer**

1. Aletti GD, Long HJ, Podratz KC, Cliby WA. Is time to chemotherapy a determinant of prognosis in advanced-stage ovarian cancer? *Gynecologic oncology*. 2007;104(1):212-6.
2. Rosa DD, Clamp A, Mullamitha S, Ton NC, Lau S, Byrd L, et al. The interval from surgery to chemotherapy in the treatment of advanced epithelial ovarian carcinoma. *European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology*. 2006;32(5):588-91.
3. Paulsen T, Kaern J, Kjaerheim K, Haldorsen T, Trope C. Influence of interval between primary surgery and chemotherapy on short-term survival of patients with advanced ovarian, tubal or peritoneal cancer. *Gynecologic oncology*. 2006;102(3):447-52.
4. Gadducci A, Conte P, Cianci C, Negri S, Genazzani AR. Treatment options in patients with recurrent ovarian cancer. *Anticancer research*. 2001;21(5):3557-64.
5. Colombo N, Guthrie D, Chiari S, Parmar M, Qian W, Swart AM, et al. International Collaborative Ovarian Neoplasm trial 1: a randomized trial of adjuvant chemotherapy in women with early-stage ovarian cancer. *Journal of the National Cancer Institute*. 2003;95(2):125-32.
6. Trimbos JB, Vergote I, Bolis G, Vermorken JB, Mangioni C, Madronal C, et al. Impact of adjuvant chemotherapy and surgical staging in early-stage ovarian carcinoma: European Organisation for Research and Treatment of Cancer-Adjuvant ChemoTherapy in Ovarian Neoplasm trial. *Journal of the National Cancer Institute*. 2003;95(2):113-25.
7. Trimbos JB, Parmar M, Vergote I, Guthrie D, Bolis G, Colombo N, et al. International Collaborative Ovarian Neoplasm trial 1 and Adjuvant ChemoTherapy In Ovarian Neoplasm trial: two parallel randomized phase III trials of adjuvant chemotherapy in patients with early-stage ovarian carcinoma. *Journal of the National Cancer Institute*. 2003;95(2):105-12.
8. 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. *The New England journal of medicine*. 1990;322(15):1021-7.
9. 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):887-93.
10. Winter-Roach BA, Kitchener HC, Dickinson HO. Adjuvant (post-surgery) chemotherapy for early stage epithelial ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009(3):Cd004706.
11. Garcia-Saenz JA, Custodio A, Casado A, Vidart JA, Coronado PJ, Martin M, et al. Platinum-based adjuvant chemotherapy on moderate- and high-risk stage I and II epithelial ovarian cancer patients. Long-term single institution experience and literature review. *Clin Transl Oncol*. 2011;13(2):121-32.
12. Timmers PJ, Zwinderman AH, Teodorovic I, Vergote I, Trimbos JB. Clear cell carcinoma compared to serous carcinoma in early ovarian cancer: same prognosis in a large randomized trial. *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society*. 2009;19(1):88-93.
13. Takano M, Sugiyama T, Yaegashi N, Sagae S, Kuzuya K, Udagawa Y, et al. Less impact of adjuvant chemotherapy for stage I clear cell carcinoma of the ovary: a retrospective Japan Clear Cell Carcinoma Study. *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society*. 2010;20(9):1506-10.
14. Lawrie TA, Winter-Roach BA, Heus P, Kitchener HC. Adjuvant (post-surgery) chemotherapy for early stage epithelial ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;12:Cd004706.
15. Chan JK, Tian C, Fleming GF, Monk BJ, Herzog TJ, Kapp DS, et al. The potential benefit of 6 vs. 3 cycles of chemotherapy in subsets of women with early-stage high-risk epithelial ovarian cancer: an

- exploratory analysis of a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecologic oncology*. 2010;116(3):301-6.
16. Mannel RS, Brady MF, Kohn EC, Hanjani P, Hiura M, Lee R, et al. A randomized phase III trial of IV carboplatin and paclitaxel x 3 courses followed by observation versus weekly maintenance low-dose paclitaxel in patients with early-stage ovarian carcinoma: a Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecologic oncology*. 2011;122(1):89-94.
  17. Covens A, Carey M, Bryson P, Verma S, Fung Kee Fung M, Johnston M. Systematic review of first-line chemotherapy for newly diagnosed postoperative patients with stage II, III, or IV epithelial ovarian cancer. *Gynecologic oncology*. 2002;85(1):71-80.
  18. Vasey PA, Jayson GC, Gordon A, Gabra H, Coleman R, Atkinson R, et al. Phase III randomized trial of docetaxel-carboplatin versus paclitaxel-carboplatin as first-line chemotherapy for ovarian carcinoma. *Journal of the National Cancer Institute*. 2004;96(22):1682-91.
  19. Pignata S, Scambia G, Ferrandina G, Savarese A, Sorio R, Breda E, et al. Carboplatin plus paclitaxel versus carboplatin plus pegylated liposomal doxorubicin as first-line treatment for patients with ovarian cancer: the MITO-2 randomized phase III trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2011;29(27):3628-35.
  20. Katsumata N, Yasuda M, Isonishi S, Takahashi F, Michimae H, Kimura E, et al. Long-term results of dose-dense paclitaxel and carboplatin versus conventional paclitaxel and carboplatin for treatment of advanced epithelial ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer (JGOG 3016): a randomised, controlled, open-label trial. *The Lancet Oncology*. 2013;14(10):1020-6.
  21. Katsumata N, Yasuda M, Takahashi F, Isonishi S, Jobo T, Aoki D, et al. Dose-dense paclitaxel once a week in combination with carboplatin every 3 weeks for advanced ovarian cancer: a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet (London, England)*. 2009;374(9698):1331-8.
  22. Pignata S, Scambia G, Katsaros D, Gallo C, Pujade-Lauraine E, De Placido S, et al. Carboplatin plus paclitaxel once a week versus every 3 weeks in patients with advanced ovarian cancer (MITO-7): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2014;15(4):396-405.
  23. Chan JK, Brady MF, Penson RT, Huang H, Birrer MJ, Walker JL, et al. Weekly vs. Every-3-Week Paclitaxel and Carboplatin for Ovarian Cancer. *The New England journal of medicine*. 2016;374(8):738-48.
  24. Perren TJ, Swart AM, Pfisterer J, Ledermann JA, Pujade-Lauraine E, Kristensen G, et al. A phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer. *The New England journal of medicine*. 2011;365(26):2484-96.
  25. Burger RA, Brady MF, Bookman MA, Fleming GF, Monk BJ, Huang H, et al. Incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer. *The New England journal of medicine*. 2011;365(26):2473-83.
  26. Oza AM, Cook AD, Pfisterer J, Embleton A, Ledermann JA, Pujade-Lauraine E, et al. Standard chemotherapy with or without bevacizumab for women with newly diagnosed ovarian cancer (ICON7): overall survival results of a phase 3 randomised trial. *The Lancet Oncology*. 2015;16(8):928-36.
  27. Moore K, Colombo N, Scambia G, Kim BG, Oaknin A, Friedlander M, et al. Maintenance Olaparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. *The New England journal of medicine*. 2018.
  28. Trillsch F, Woelber L, Eulenburg C, Braicu I, Lambrechts S, Cherkov R, et al. Treatment reality in elderly patients with advanced ovarian cancer: a prospective analysis of the OVCAD consortium. *J Ovarian Res*. 2013;6(1):42.
  29. Jorgensen TL, Teiblum S, Paludan M, Poulsen LO, Jorgensen AY, Bruun KH, et al. Significance of age and comorbidity on treatment modality, treatment adherence, and prognosis in elderly ovarian cancer patients. *Gynecologic oncology*. 2012;127(2):367-74.



30. Sperling C, Noer MC, Christensen IJ, Nielsen ML, Lidegaard O, Hogdall C. Comorbidity is an independent prognostic factor for the survival of ovarian cancer: a Danish register-based cohort study from a clinical database. *Gynecologic oncology*. 2013;129(1):97-102.
31. Winter WE, 3rd, Maxwell GL, Tian C, Carlson JW, Ozols RF, Rose PG, et al. Prognostic factors for stage III epithelial ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group Study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2007;25(24):3621-7.
32. Freyer G, Geay JF, Touzet S, Provencal J, Weber B, Jacquin JP, et al. Comprehensive geriatric assessment predicts tolerance to chemotherapy and survival in elderly patients with advanced ovarian carcinoma: a GINECO study. *Ann Oncol*. 2005;16(11):1795-800.
33. Tredan O, Geay JF, Touzet S, Delva R, Weber B, Cretin J, et al. Carboplatin/cyclophosphamide or carboplatin/paclitaxel in elderly patients with advanced ovarian cancer? Analysis of two consecutive trials from the Groupe d'Investigateurs Nationaux pour l'Etude des Cancers Ovariens. *Ann Oncol*. 2007;18(2):256-62.
34. Falandry C, Weber B, Savoye AM, Tinquaut F, Tredan O, Sevin E, et al. Development of a geriatric vulnerability score in elderly patients with advanced ovarian cancer treated with first-line carboplatin: a GINECO prospective trial. *Ann Oncol*. 2013;24(11):2808-13.
35. EWOC-1 (Elderly Women Ovarian Cancer) Trial: Multicenter, randomized trial of carboplatin +/- paclitaxel in vulnerable elderly patients with stage III-IV advanced ovarian cancer. EudraCT N 2013-000266-11 ENGOT OV-23 Version 2.0 dated on 03/02/2014; 2014.
36. Hou JY, Kelly MG, Yu H, McAlpine JN, Azodi M, Rutherford TJ, et al. Neoadjuvant chemotherapy lessens surgical morbidity in advanced ovarian cancer and leads to improved survival in stage IV disease. *Gynecologic oncology*. 2007;105(1):211-7.
37. Vergote I, Trope, C. G., Amant, F, Kristensen, G. B., Sardi, J. E., Ehlen, T, Johnson, N, Verheijen, R. H. M, van der Burg, M. E. L, Lacave, A. J., Benedetti Panici, P, Kenter, G. G. Casado A., Mendiola, C., Coens, C., Stuart, G., Pecorelli, S., and Reed, N. S. EORTC-GCG/NCIC-CTG randomized trial comparing primary debulking surgery with neoadjuvant chemotherapy in stage IIIC-IV ovarian, fallopian tube and peritoneal cancer. . IGCS 20082008.
38. du Bois A, Marth C, Pfisterer J, Harter P, Hilpert F, Zeimet AG, et al. Neoadjuvant chemotherapy cannot be regarded as adequate routine therapy strategy of advanced ovarian cancer. *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society*. 2012;22(2):182-5.
39. Kehoe S, Hook J, Nankivell M, Jayson GC, Kitchener H, Lopes T, et al. Primary chemotherapy versus primary surgery for newly diagnosed advanced ovarian cancer (CHORUS): an open-label, randomised, controlled, non-inferiority trial. *Lancet (London, England)*. 2015;386(9990):249-57.
40. 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. *The New England journal of medicine*. 1996;335(26):1950-5.
41. Markman M, Bundy BN, Alberts DS, Fowler JM, Clark-Pearson DL, Carson LF, et al. Phase III trial of standard-dose intravenous cisplatin plus paclitaxel versus moderately high-dose carboplatin followed by intravenous paclitaxel and intraperitoneal cisplatin in small-volume stage III ovarian carcinoma: an intergroup study of the Gynecologic Oncology Group, Southwestern Oncology Group, and Eastern Cooperative Oncology Group. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2001;19(4):1001-7.
42. Armstrong DK, Bundy B, Wenzel L, Huang HQ, Baergen R, Lele S, et al. Intraperitoneal cisplatin and paclitaxel in ovarian cancer. *The New England journal of medicine*. 2006;354(1):34-43.
43. Jaaback K, Johnson N. Intraperitoneal chemotherapy for the initial management of primary epithelial ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006(1):Cd005340.
44. Jaaback K, Johnson N, Lawrie TA. Intraperitoneal chemotherapy for the initial management of primary epithelial ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011(11):Cd005340.

45. Tewari D, Java JJ, Salani R, Armstrong DK, Markman M, Herzog T, et al. Long-term survival advantage and prognostic factors associated with intraperitoneal chemotherapy treatment in advanced ovarian cancer: a gynecologic oncology group study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2015;33(13):1460-6.
46. Ansaloni L, Agnoletti V, Amadori A, Catena F, Cavaliere D, Cocolini F, et al. Evaluation of extensive cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in patients with advanced epithelial ovarian cancer. *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society*. 2012;22(5):778-85.
47. Abramian A, Zivanovic O, Kuhn W, Weber S, Schaefer N, Keyver-Paik MD, et al. Introducing Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy into Gynecological Oncology Practice - Feasibility and Safety Considerations: Single-Center Experience. *Oncology research and treatment*. 2016;39(4):178-84.
48. Somashekhar SP, Prasanna G, Jaka R, Rauthan A, Murthy HS, Karanth S. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for peritoneal surface malignancies: A single institution Indian experience. *The National medical journal of India*. 2016;29(5):262-6.
49. D'Hondt V, Goffin F, Roca L, Dresse D, Leroy C, Kerger J, et al. Interval Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy in First-Line Treatment for Advanced Ovarian Carcinoma: A Feasibility Study. *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society*. 2016;26(5):912-7.
50. Cocolini F, Campanati L, Catena F, Ceni V, Ceresoli M, Jimenez Cruz J, et al. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy with cisplatin and paclitaxel in advanced ovarian cancer: a multicenter prospective observational study. *Journal of gynecologic oncology*. 2015;26(1):54-61.
51. Cascales Campos P, Gil J, Parrilla P. Morbidity and mortality outcomes of cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in patients with primary and recurrent advanced ovarian cancer. *European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology*. 2014;40(8):970-5.
52. Huo YR, Richards A, Liauw W, Morris DL. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) and cytoreductive surgery (CRS) in ovarian cancer: A systematic review and meta-analysis. *European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology*. 2015;41(12):1578-89.
53. van Driel WJ, Koole SN, Sonke GS. Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy in Ovarian Cancer. *The New England journal of medicine*. 2018;378(14):1363-4.
54. Graversen M, Detlefsen S, Bjerregaard JK, Frstrup CW, Pfeiffer P, Mortensen MB. Prospective, single-center implementation and response evaluation of pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC) for peritoneal metastasis. *Therapeutic advances in medical oncology*. 2018;10:1758835918777036.
55. Dembo AJ, Bush RS, Beale FA, Bean HA, Pringle JF, Sturgeon J, et al. Ovarian carcinoma: improved survival following abdominopelvic irradiation in patients with a completed pelvic operation. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1979;134(7):793-800.
56. Parmar MK, Ledermann JA, Colombo N, du Bois A, Delaloye JF, Kristensen GB, et al. Paclitaxel plus platinum-based chemotherapy versus conventional platinum-based chemotherapy in women with relapsed ovarian cancer: the ICON4/AGO-OVAR-2.2 trial. *Lancet (London, England)*. 2003;361(9375):2099-106.
57. Pfisterer J, Plante M, Vergote I, du Bois A, Hirte H, Lacave AJ, et al. Gemcitabine plus carboplatin compared with carboplatin in patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer: an intergroup trial of the AGO-OVAR, the NCIC CTG, and the EORTC GCG. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2006;24(29):4699-707.
58. Pujade-Lauraine E, Wagner U, Aavall-Lundqvist E, Gebiski V, Heywood M, Vasey PA, et al. Pegylated liposomal Doxorubicin and Carboplatin compared with Paclitaxel and Carboplatin for patients with

- platinum-sensitive ovarian cancer in late relapse. *Journal of clinical oncology* : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2010;28(20):3323-9.
59. Wagner U, Marth C, Largillier R, Kaern J, Brown C, Heywood M, et al. Final overall survival results of phase III GCIG CALYPSO trial of pegylated liposomal doxorubicin and carboplatin vs paclitaxel and carboplatin in platinum-sensitive ovarian cancer patients. *Br J Cancer*. 2012;107(4):588-91.
  60. Aghajanian C, Blank SV, Goff BA, Judson PL, Teneriello MG, Husain A, et al. OCEANS: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent epithelial ovarian, primary peritoneal, or fallopian tube cancer. *Journal of clinical oncology* : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2012;30(17):2039-45.
  61. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR - Assessment Report - Variation/human/000582/WC500135200.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000582/WC500135200.pdf) [
  62. del Carmen MG, Micha J, Small L, Street DG, Londhe A, McGowan T. A phase II clinical trial of pegylated liposomal doxorubicin and carboplatin plus bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer. *Gynecologic oncology*. 2012;126(3):369-74.
  63. Pfisterer J, et. a. 9330 - Carboplatin/pegylated liposomal Doxorubicin/Bevacizumab (CD-BEV) vs. Carbopla-tin/Gemcitabine/Bevacizumab (CG-BEV) in patients with recurrent ovarian cancer. A prospective ran-domized phase III ENGOT/GCIG-Intergroup study (AGO Study Group, AGO-Austria, ANZGOG, GINECO, SGCTG). Volume 29. Issue suppl\_8. 1 October 2018.
  64. Monk BJ, Herzog TJ, Kaye SB, Krasner CN, Vermorken JB, Muggia FM, et al. Trabectedin plus pegylated liposomal Doxorubicin in recurrent ovarian cancer. *Journal of clinical oncology* : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2010;28(19):3107-14.
  65. Kaye SB, Colombo N, Monk BJ, Tjulandin S, Kong B, Roy M, et al. Trabectedin plus pegylated liposomal doxorubicin in relapsed ovarian cancer delays third-line chemotherapy and prolongs the platinum-free interval. *Ann Oncol*. 2011;22(1):49-58.
  66. Poveda A, Vergote I, Tjulandin S, Kong B, Roy M, Chan S, et al. Trabectedin plus pegylated liposomal doxorubicin in relapsed ovarian cancer: outcomes in the partially platinum-sensitive (platinum-free interval 6-12 months) subpopulation of OVA-301 phase III randomized trial. *Ann Oncol*. 2011;22(1):39-48.
  67. Ledermann J, Harter P, Gourley C, Friedlander M, Vergote I, Rustin G, et al. Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer: a preplanned retrospective analysis of outcomes by BRCA status in a randomised phase 2 trial. *The Lancet Oncology*. 2014;15(8):852-61.
  68. Ledermann J, Harter P, Gourley C, Friedlander M, Vergote I, Rustin G, et al. Olaparib maintenance therapy in platinum-sensitive relapsed ovarian cancer. *The New England journal of medicine*. 2012;366(15):1382-92.
  69. Ledermann JA, Harter P, Gourley C, Friedlander M, Vergote I, Rustin G, et al. Overall survival in patients with platinum-sensitive recurrent serous ovarian cancer receiving olaparib maintenance monotherapy: an updated analysis from a randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 2 trial. *The Lancet Oncology*. 2016;17(11):1579-89.
  70. Pujade-Lauraine E, Ledermann JA, Selle F, GebSKI V, Penson RT, Oza AM, et al. Olaparib tablets as maintenance therapy in patients with platinum-sensitive, relapsed ovarian cancer and a BRCA1/2 mutation (SOLO2/ENGOT-Ov21): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2017;18(9):1274-84.
  71. Friedlander M, GebSKI V, Gibbs E, Davies L, Bloomfield R, Hilpert F, et al. Health-related quality of life and patient-centred outcomes with olaparib maintenance after chemotherapy in patients with platinum-sensitive, relapsed ovarian cancer and a BRCA1/2 mutation (SOLO2/ENGOT Ov-21): a placebo-controlled, phase 3 randomised trial. *The Lancet Oncology*. 2018;19(8):1126-34.

72. Mirza MR, Monk BJ, Herrstedt J, Oza AM, Mahner S, Redondo A, et al. Niraparib Maintenance Therapy in Platinum-Sensitive, Recurrent Ovarian Cancer. *The New England journal of medicine*. 2016;375(22):2154-64.
73. Oza AM, Matulonis UA, Malander S, Hudgens S, Sehouli J, Del Campo JM, et al. Quality of life in patients with recurrent ovarian cancer treated with niraparib versus placebo (ENGOT-OV16/NOVA): results from a double-blind, phase 3, randomised controlled trial. *The Lancet Oncology*. 2018;19(8):1117-25.
74. [Available from:  
<https://www.fda.gov/drugs/informationondrugs/approveddrugs/ucm603997.htm>.
75. Coleman RL, Oza AM, Lorusso D, Aghajanian C, Oaknin A, Dean A, et al. Rucaparib maintenance treatment for recurrent ovarian carcinoma after response to platinum therapy (ARIEL3): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet (London, England)*. 2017;390(10106):1949-61.
76. Gordon AN, Fleagle JT, Guthrie D, Parkin DE, Gore ME, Lacave AJ. Recurrent epithelial ovarian carcinoma: a randomized phase III study of pegylated liposomal doxorubicin versus topotecan. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2001;19(14):3312-22.
77. Mutch DG, Orlando M, Goss T, Teneriello MG, Gordon AN, McMeekin SD, et al. Randomized phase III trial of gemcitabine compared with pegylated liposomal doxorubicin in patients with platinum-resistant ovarian cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2007;25(19):2811-8.
78. Sehouli J, Stengel D, Harter P, Kurzeder C, Belau A, Bogenrieder T, et al. Topotecan Weekly Versus Conventional 5-Day Schedule in Patients With Platinum-Resistant Ovarian Cancer: a randomized multicenter phase II trial of the North-Eastern German Society of Gynecological Oncology Ovarian Cancer Study Group. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2011;29(2):242-8.
79. Pujade-Lauraine E, Hilpert F, Weber B, Reuss A, Poveda A, Kristensen G, et al. Bevacizumab combined with chemotherapy for platinum-resistant recurrent ovarian cancer: The AURELIA open-label randomized phase III trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2014;32(13):1302-8.
80. Armstrong DK. Relapsed ovarian cancer: challenges and management strategies for a chronic disease. *Oncologist*. 2002;7 Suppl 5:20-8.
81. Gadducci A, Cosio S. Surveillance of patients after initial treatment of ovarian cancer. *Critical reviews in oncology/hematology*. 2009;71(1):43-52.
82. Song MJ, Lee SH, Choi MR, Son HJ, Lee CW, Yoon JH, et al. Diagnostic value of CA125 as a predictor of recurrence in advanced ovarian cancer. *European journal of gynaecological oncology*. 2013;34(2):148-51.
83. Colombo N, Peiretti M, Parma G, Lapresa M, Mancari R, Carinelli S, et al. Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2010;21 Suppl 5:v23-30.
84. Rustin GJ, Vergote I, Eisenhauer E, Pujade-Lauraine E, Quinn M, Thigpen T, et al. Definitions for response and progression in ovarian cancer clinical trials incorporating RECIST 1.1 and CA 125 agreed by the Gynecological Cancer Intergroup (GCIg). *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society*. 2011;21(2):419-23.
85. Salani R, Backes FJ, Fung MF, Holschneider CH, Parker LP, Bristow RE, et al. Posttreatment surveillance and diagnosis of recurrence in women with gynecologic malignancies: Society of Gynecologic Oncologists recommendations. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2011;204(6):466-78.
86. Randall LM, Sill MW, Burger RA, Monk BJ, Buening B, Sorosky JI. Predictive value of serum CA-125 levels in patients with persistent or recurrent epithelial ovarian cancer or peritoneal cancer treated

- with bevacizumab on a Gynecologic Oncology Group phase II trial. *Gynecologic oncology*. 2012;124(3):563-8.
87. Chan KK, Tam KF, Tse KY, Ngan HY. The role of regular physical examination in the detection of ovarian cancer recurrence. *Gynecologic oncology*. 2008;110(2):158-61.
88. von Georgi R, Schubert K, Grant P, Munstedt K. Post-therapy surveillance and after-care in ovarian cancer. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2004;114(2):228-33.
89. Son H, Khan SM, Rahaman J, Cameron KL, Prasad-Hayes M, Chuang L, et al. Role of FDG PET/CT in staging of recurrent ovarian cancer. *Radiographics*. 2011;31(2):569-83.
90. Prakash P, Cronin CG, Blake MA. Role of PET/CT in ovarian cancer. *AJR Am J Roentgenol*. 2010;194(6):W464-70.
91. Limei Z, Yong C, Yan X, Shuai T, Jiangyan X, Zhiqing L. Accuracy of positron emission tomography/computed tomography in the diagnosis and restaging for recurrent ovarian cancer: a meta-analysis. *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society*. 2013;23(4):598-607.
92. Gu P, Pan LL, Wu SQ, Sun L, Huang G. CA 125, PET alone, PET-CT, CT and MRI in diagnosing recurrent ovarian carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *European journal of radiology*. 2009;71(1):164-74.
93. Suppiah S, Chang WL, Hassan HA, Kaewput C, Asri AAA, Saad FFA, et al. Systematic Review on the Accuracy of Positron Emission Tomography/Computed Tomography and Positron Emission Tomography/Magnetic Resonance Imaging in the Management of Ovarian Cancer: Is Functional Information Really Needed? *World journal of nuclear medicine*. 2017;16(3):176-85.
94. Huang H, Zheng Y, Zhu J, Zhang J, Chen H, Chen X. An updated meta-analysis of fatal adverse events caused by bevacizumab therapy in cancer patients. *PLoS One*. 2014;9(3):e89960.
95. Gibson JM, Alzghari S, Ahn C, Trantham H, La-Beck NM. The role of pegylated liposomal doxorubicin in ovarian cancer: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Oncologist*. 2013;18(9):1022-31.
96. Wefel JS, Saleeba AK, Buzdar AU, Meyers CA. Acute and late onset cognitive dysfunction associated with chemotherapy in women with breast cancer. *Cancer*. 2010;116(14):3348-56.
97. Koppelmans V, Breteler MM, Boogerd W, Seynaeve C, Gundy C, Schagen SB. Neuropsychological performance in survivors of breast cancer more than 20 years after adjuvant chemotherapy. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2012;30(10):1080-6.
98. Jansen CE, Miaskowski C, Dodd M, Dowling G, Kramer J. A metaanalysis of studies of the effects of cancer chemotherapy on various domains of cognitive function. *Cancer*. 2005;104(10):2222-33.
99. Anderson-Hanley C, Sherman ML, Riggs R, Agocha VB, Compas BE. Neuropsychological effects of treatments for adults with cancer: a meta-analysis and review of the literature. *J Int Neuropsychol Soc*. 2003;9(7):967-82.
100. Pignata S, De Placido S, Biamonte R, Scambia G, Di Vagno G, Colucci G, et al. Residual neurotoxicity in ovarian cancer patients in clinical remission after first-line chemotherapy with carboplatin and paclitaxel: the Multicenter Italian Trial in Ovarian cancer (MITO-4) retrospective study. *BMC Cancer*. 2006;6:5.