



Ovariecancer

- Kirurgi ved recidiv

Version 1.1

GODKENDT

Faglig godkendelse

1. november 2018 (DMCG)

Administrativ godkendelse

21. september 2020 (Sekretariatet for
Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet)

REVISION

Planlagt: 1. november 2020

INDEKSERING

c. ovarii, kirurgi ved recidiv, DGCG

Indholdsfortegnelse

1. Anbefalinger (Quick guide).....	2
Kirurgi ved recidiv af ovariecancer.....	2
2. Introduktion	3
3. Grundlag	4
Kirurgi ved recidiv af ovariecancer.....	4
4. Referencer	7
5. Metode	8
6. Monitorering	9
7. Bilag	9
8. Om denne kliniske retningslinje.....	10

1. Anbefalinger (Quick guide)

Kirurgi ved recidiv af ovariecancer

1. **Patienter med platinsensitiv ovariecancer, der er AGO positive, kan tilbydes operation, hvis man vurderer at kunne opnå R0 (A)**

2. Introduktion

Den primære behandling af ovariecancer er kirurgisk, hvor målet er korrekt stadieinddeling og radikal operation. Langt de fleste patienter tilbydes adjuverende kemoterapi. Efter operation og evt. kemoterapi vil 60-80 % af patienterne opnå klinisk komplet eller partielt respons. Ca. 80 % af disse patienter vil dog få recidiv, de fleste inden for to år efter afsluttet kemoterapi.

Formål

Det overordnede formål med retningslinjen er at understøtte en evidensbaseret kræftindsats af høj og ensartet kvalitet på tværs af Danmark.

Det har i mange år været kotume at tilbyde operation ved recidiv, trods der ikke har været evidens på området.

Patientgruppe

Alle ovariecancerpatienter med recidiv

Målgruppe for brug af retningslinjen

Denne retningslinje skal primært understøtte det kliniske arbejde og udviklingen af den kliniske kvalitet, hvorfor den primære målgruppe er klinisk arbejdende onko-gynækologer, onkologer og patologer samt praktiserende læger, som er involveret i behandling og opfølgning af patientgruppen.

3. Grundlag

Kirurgi ved recidiv af ovariecancer

- 1. Patienter med platinsensitiv ovariecancer, der er AGO positive, kan tilbydes operation, hvis man vurderer at kunne opnå R0 (A)**

Litteratur og evidensgennemgang

Anbefaling 1 er baseret på to randomiserede studier og et Cochrane review omfattende 9 ikke-randomiserede studier.

Forud for det randomiserede AGO-studie (DESKTOP III) ligger det retrospektive AGO-DESKTOP I, der tydeligt viste, at patienter kun havde fordel af kirurgi, hvis man opnåede komplet tumorreduktion. Tre uafhængige prædiktive faktorer for makroradikal kirurgi var 1) God performance status (ECOG 0), 2) Makroradikal operation ved primær kirurgi (eller hvis ukendt da alternativt FIGO st. I/II), og 3) Ingen ascites (mindre eller med 500 ml) på tidspunktet for recidiv. Disse tre faktorer grundlagde AGO-score. AGO-score betegnes positivt, hvis alle tre faktorer er til stede. I AGO-DESKTOP II [1] fandt man, at makroradikal operation blev opnået hos 76 % (95 %-CI: 69 %-84 %) af patienterne med positiv score, hvilket indikerede, at dette var brugbart som prædiktiv score. Hypotesen, at positiv AGO-score kunne forudsige makroradikal tumordebulking hos mere end 2/3 af patienterne med 95 % sandsynlighed, var hermed bekræftet.

Det er imidlertid endnu uklart, hvorvidt en positiv AGO-score blot selekterer patienter med mindre biologisk aggressiv tumor, som ligeledes ville respondere på kemoterapi alene, eller, hvorvidt det er en score, som egner sig til udvælgelse af patienter, som virkelig profiterer af kirurgi. I alt 33 % af patienterne havde mindst en komplikation; der var dog tale om relativt lette komplikationer. Re-operation som følge af komplikationer måtte foretages hos 11 % af patienterne. Én patient (0,8 %) døde inden for 60 dage efter operationen.

I juni 2017 fremlagde man de første resultater af DESKTOP III studiet, der er et prospektivt randomiseret multicenter studie, hvor man vil vurdere, hvorvidt ekstensiv cytoreduktiv kirurgi efterfulgt af platin-baseret kombinationsterapi kan øge den samlede overlevelse sammenlignet med platin-baseret kombinationskemoterapi alene. Inklusion af patienter er afsluttet i 2015, og da 2-års overlevelsen viste sig at være væsentlig højere end forventet (83%), foreligger der indtil videre ikke resultater vedrørende samlet overlevelse. De foreløbige resultater viser en forbedring i progressionsfri overlevelse på 5,6 måneder for patienter, der fik operation + kemoterapi mod behandling med kemoterapi alene (HR=0.66 (0.52 – 0.83)). Tiden til første efterfølgende kemoterapi var 21 måneder blandt de opererede mod 13,9 måneder blandt dem, der alene havde fået kemoterapi. HR = 0.61 (0.48 – 0.77). Man fandt, at kun patienter der opnåede cytoreduktion til R0, havde gavn af operationen, og endelig fandt man, at operation for recidiv ikke indebar højere morbiditet eller mortalitet end primær debulking operation for avanceret sygdom (2).

Ved ASCO 2018 fremlagde man resultaterne af GOG213, et randomiseret studie, der havde to formål, dels at belyse om vedligeholdelsesbehandling med Bevacizumab kunne øge overlevelsen, dels om sekundær cytoreduktion efterfulgt af kemoterapi kunne øge overlevelsen. Man fandt ingen effekt af recidivkirurgi på OS

(HR= 1,28 (0,92-1,78)) eller på PFS (HR= 0,88 (0,70-1,11)). Man opnåede R0 hos 64% af patienterne (ITT-populationen, men stratificeret på det operative resultat, fandt man en effekt på PFS for de patienter, der opnåede R0 vs non-R0 (HR=0,51 (0,36-0,72), men ikke signifikant effekt på OS (HR=0,67 (0,41-1,08), og at R0 var signifikant bedre end ingen operation på PFS (HR0,68 (0,51-0,90)). Studiet har siden været kritiseret for sit design, for at knap halvdelen af patienterne var asiater, og for at 84% fik Bevacizumab i anden linie behandlingen. Ydermere har det undret, at man kun opnåede R0 hos 64 %, hvilket dels kan bero på andre og mindre restriktive inklusionskriterier end i DESKTOP III studiet, dels på de Centre, der har deltaget. Endelig fordrede styrkeberegningerne 250 events, og ved præsentationen, havde man kun set 147 events (3).

Anbefalingen, indtil yderligere resultater foreligger, er derfor, at man drøfter mulighed for operation med patienter, med platinfølsomt recidiv, hvis de opfylder betingelserne for inklusion i DESKTOP III, dvs er AGO-score positive (God performance status (ECOG 0), makroradikal operation ved den primære kirurgi (eller hvis ukendt, da alternativt FIGO st. I/II) og ingen ascites (mindre eller med 500 ml)), og man vurderer, at makroradikal operation for recidivet er muligt.

Cochrane reviewet (4) forsøger at belyse kirurgiens rolle ved recidiv af ovarie-cancer, men konkluderer, at da der ikke foreligger randomiserede prospektive studier, er det endnu uvist, om den tilsyneladende effekt af makroradikal operation ved recidiv af platin-følsom ovarie-cancer alene skyldes den kirurgiske behandling, eller at også tumorbiologien spiller en væsentlig rolle.

Reviewet omfatter ni ikke-randomiserede studier (5-14) med i alt 1.194 patienter og belyser tre spørgsmål: Effekten af operation ved recidiv, sikkerheden ved operation for recidiv, samt betydningen af eventuel residualtumor efter operation for recidiv. Idet alle de inkluderede studier omfatter minimum 50 patienter og anvender statistisk justering for relevante prognostiske faktorer, vurderes sikkerheden på estimerne at være relativt højt, selvom der er tale om syv retrospektive og to prospektive ikke-randomiserede studier. Reviewets begrænsninger ligger i, at patienterne i de inkluderede studier er relativt unge, med god performance status, hvorfor generaliserbarheden er uvis.

Konklusionerne i Cochrane-reviewet er:

- 1.Effekten af operation ved recidiv:Makroradikal operation kan muligvis bedre overlevelsen hos patienter med recidiv af platin følsom ovariecancer.
- 2.Betydningen evt residualtumor efter operation for recidiv: Meta- og single-studieranalyse viste, at makroradikal operation for recidiv var prognostisk betydende for OS, idet alle med residualtumor havde en signifikant større risiko for død end patienter med ingen residualtumor. I et enkelt studie (14) sammenlignede man suboptimal (> 1 cm) versus optimal (<1 cm) cytoreduktion, og fandt, at det var relevant at debulke til < 1 cm, hvis man ikke kunne opnå makroradikal operation. (HR= 3,51 (1,84-6,70)), og andre har vurderet, at residualtumor < 0,5 cm kunne bedre overlevelsen ($p < 0,001$) (36). Recidivfri overlevelse var ikke analyserebart.
- 3.Sikkerheden ved operation for recidiv: Bivirkninger, QoL og cost-effektivens indgår ikke i de inkluderede studier.

Ved positiv AGO-score kan makroradikal operation opnås hos 76 % (Evidens III)

Perioperativ morbiditet og mortalitet ved recidivkirurgi er som ved primær operation for avanceret ovariecancer (Evidens Ia)

AGO positive patienter kan opnå forlænget PFS og TFST ved makroradikal kirurgisk behandling (Evidens Ib)

Operation for recidiv af ovariecancer kan øge overlevelsen. (Evidens III)

Patientværdier og –præferencer

Operation for recidiv er præferencefølsomt, da de fleste patienter intuitivt ønsker operation. Dette kan bero på personlige forhold og den interesse patientorganisationer har haft for problemstillingen.

Rationale

Der foreligger god evidens for effekten af kirurgi for AGO-positive (God performance status (ECOG 0), makroradikal operation ved den primære kirurgi (eller hvis ukendt, da alternativt FIGO st. I/II) og ingen ascites (mindre eller med 500 ml)), hvis man mener at kunne opnå RO. Blandt AGO-negative patienter kan 60-65 % opnå RO, hvorfor man må overveje individuel rådgivning.

Bemærkninger og overvejelser

Afventer OS på DESKTOP III studiet.

4. Referencer

1. Gerestein CG, van der Spek DW, Eijkemans MJ, Bakker J, Kooi GS, Burger CW. Prediction of residual disease after primary cytoreductive surgery for advanced-stage ovarian cancer: accuracy of clinical judgment. *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society*. 2009;19(9):1511-5.
2. (J Clin Oncol 35, 2017 (suppl; abstr 5501)).
3. Coleman RL1, Brady MF2, Herzog TJ3, Sabbatini P4, Armstrong DK5, Walker JL6, Kim BG7, Fujiwara K8, Tewari KS9, O'Malley DM10, Davidson SA11, Rubin SC12, DiSilvestro P13, Basen-Engquist K14, Huang H2, Chan JK15, Spirtos NM16, Ashfaq R17, Mannel RS6. Bevacizumab and paclitaxel-carboplatin chemotherapy and sec-ondary cytoreduction in recurrent, platinum-sensitive ovarian can-cer (NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group study GOG-0213): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2017 Jun;18(6):779-791. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30279-6. Epub 2017 Apr 21.
4. Al Rawahi T, Lopes AD, Bristow RE, Bryant A, Elattar A, Chattopadhyay S, et al. Surgical cytoreduction for recur-rent epithelial ovarian cancer. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2013;2:Cd008765.
5. Ayhan A, Gultekin M, Taskiran C, Aksan G, Celik NY, Dursun P, et al. The role of secondary cytoreduction in the treatment of ovarian cancer: Hacettepe University experience. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2006;194(1):49-56.
6. Chi DS, McCaughty K, Diaz JP, Huh J, Schwabenbauer S, Hummer AJ, et al. Guidelines and selection criteria for secondary cytoreductive surgery in patients with recurrent, platinum-sensitive epithelial ovarian carcinoma. *Cancer*. 2006;106(9):1933-9.
7. Eisenkop SM, Friedman RL, Spirtos NM. The role of secondary cytoreductive surgery in the treatment of patients with recurrent epithelial ovarian carcinoma. *Cancer*. 2000;88(1):144-53.
8. Harter P, du Bois A, Hahmann M, Hasenburg A, Burges A, Loibl S, et al. Surgery in recurrent ovarian cancer: the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie (AGO) DESKTOP OVAR trial. *Annals of surgical oncology*. 2006;13(12):1702-10.
9. Oksefjell H, Sandstad B, Trope C. The role of secondary cytoreduction in the management of the first relapse in epithelial ovarian cancer. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2009;20(2):286-93.
10. Salani R, Santillan A, Zahurak ML, Giuntoli RL, 2nd, Gardner GJ, Armstrong DK, et al. Secondary cytoreductive surgery for localized, recurrent epithelial ovarian cancer: analysis of prognostic factors and survival outcome. *Cancer*. 2007;109(4):685-91.
11. Scarabelli C, Gallo A, Carbone A. Secondary cytoreductive surgery for patients with recurrent epithelial ovarian carcinoma. *Gynecologic oncology*. 2001;83(3):504-12.
12. Tian WJ, Jiang R, Cheng X, Tang J, Xing Y, Zang RY. Surgery in recurrent epithelial ovarian cancer: benefits on Survival for patients with residual disease of 0.1-1 cm after secondary cytoreduction. *Journal of surgical oncolo-gy*. 2010;101(3):244-50.
13. Zang RY, Zhang ZY, Li ZT, Cai SM, Tang MQ, Chen J, et al. Impact of secondary cytoreductive surgery on survival of patients with advanced epithelial ovarian cancer. *European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology*. 2000;26(8):798-804.
14. Zang RY, Zhang ZY, Li ZT, Chen J, Tang MQ, Liu Q, et al. Effect of cytoreductive surgery on survival of patients with recurrent epithelial ovarian cancer. *Journal of surgical oncology*. 2000;75(1):24-30.

5. Metode

Litteratursøgning

Der er foretaget en systematisk søgning i PubMed (Keywords: ovarian cancer, recurrence, surgery, residual tumor, predictive) Referencer er tilføjet ad hoc, når ny viden publiceres.

Litteraturgennemgang

Ovariecancerarbejdsgruppen har gennemgået litteraturen, vægtet publikationerne, syntetiseret resultaterne og vurderet evidensen.

Formulering af anbefalinger

Anbefalingerne er formuleret af medlemmerne af ovariecancer arbejdsgruppen.

Interessentinvolvering

Patientorganisationen "Kræft i Underlivet" (KIU) er blevet inddraget.

Høring og godkendelse

Anbefalingerne har herefter været til høring i DGCGs bestyrelse og på DGCGs hjemmeside i en måned, hvor efter anbefalingerne revideres i forhold til indkomne forslag. Herefter vedtages anbefalingerne endeligt.

Anbefalinger, som udløser en betydelig merudgift

Ingen anbefalinger vurderes at udløse en betydelig merudgift.

Forfattere

På vegne af DGCG:

- Gynækolog. Overlæge, ph.d. Berit Jul Mosgaard, Gynækologisk afd. Rigshospitalet
- Gynækolog. Overlæge, Dr. Med. Lone Kjeld Pedersen, Gynækologisk afd., Odense Universitetshospital
- Gynækolog. Overlæge, ph.d. Signe Frahm Bjørn, Gynækologisk afd. Rigshospitalet
- Gynækolog. Overlæge Thora Christiansen, Gynækologisk afd. Rigshospitalet
- Onkolog. Overlæge Bente Lund. Onkologisk afd. Aalborg Universitets Hospital
- Onkolog. Professor, Overlæge, ph. d. Karina Dahl Steffensen. Onkologisk afd., Vejle Sygehus
- Onkolog. Overlæge Lene Weber Vestermark. Onkologisk afd. Roskilde Sygehus
- Patolog. Overlæge Else Mejlgaard, Patologi afd. Skejby Universitetshospital
- Patolog. Overlæge Iben Joensen, Patologi afd. Odense Universitetshospital
- Patolog. Afdelingslæge Julie Brask. Patologi afd. Rigshospitalet

Ingen af forfatterne har interessekonflikter i arbejdet med retningslinjen.

6. Monitorering

Der er aktuelt ingen nationale indikatorer for recidivkirurgi.

7. Bilag

Bilag 1 – Søgestrategi

Der findes ingen søgestrategi for denne version af retningslinjen.

8. Om denne kliniske retningslinje

Denne kliniske retningslinje er udarbejdet i et samarbejde mellem Danske Multidisciplinære Cancer Grupper (DMCG.dk) og Regionernes Kliniske Kvalitetsudviklingsprogram (RKKP). Indsatsen med retningslinjer er forstærket i forbindelse med Kræftplan IV og har til formål at understøtte en evidensbaseret kræftindsats af høj og ensartet kvalitet i Danmark. Det faglige indhold er udformet og godkendt af den for sygdommen relevante DMCG. Sekretariatet for Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet har foretaget en administrativ godkendelse af indholdet. Yderligere information om kliniske retningslinjer på kræftområdet kan findes på:

www.dmcg.dk/kliniske-retningslinjer

Retningslinjen er målrettet klinisk arbejdende sundhedsprofessionelle i det danske sundhedsvæsen og indeholder systematisk udarbejdede udsagn, der kan bruges som beslutningsstøtte af fagpersoner og patienter, når de skal træffe beslutning om passende og korrekt sundhedsfaglig ydelse i specifikke kliniske situationer.

De kliniske retningslinjer på kræftområdet har karakter af faglig rådgivning. Retningslinjerne er ikke juridisk bindende, og det vil altid være det faglige skøn i den konkrete kliniske situation, der er afgørende for beslutningen om passende og korrekt sundhedsfaglig ydelse. Der er ingen garanti for et succesfuldt behandlingsresultat, selvom sundhedspersoner følger anbefalingerne. I visse tilfælde kan en behandlingsmetode med lavere evidensstyrke være at foretrække, fordi den passer bedre til patientens situation.

Retningslinjen indeholder, udover de centrale anbefalinger (kapitel 1), en beskrivelse af grundlaget for anbefalingerne – herunder den tilgrundliggende evidens (kapitel 3+4). Anbefalinger mærket A er stærkest, Anbefalinger mærket D er svagest. Yderligere information om styrke- og evidensvurderingen, der er udarbejdet efter "Oxford Centre for Evidence-Based Medicine Levels of Evidence and Grades of Recommendations", findes her: http://www.dmcg.dk/siteassets/kliniske-retningslinjer---skabeloner-og-vejledninger/oxford-levels-of-evidence-2009_dansk.pdf

Generelle oplysninger om bl.a. patientpopulationen (kapitel 2) og retningslinjens tilblivelse (kapitel 5) er også beskrevet i retningslinjen. Se indholdsfortegnelsen for sidehenvvisning til de ønskede kapitler.

For information om Sundhedsstyrelsens kræftpakker – beskrivelse af hele standardpatientforløbet med angivelse af krav til tidspunkter og indhold – se for det relevante sygdomsområde: <https://www.sst.dk/>.

Denne retningslinje er udarbejdet med økonomisk støtte fra Sundhedsstyrelsen (Kræftplan IV) og RKKP.