



Ovariecancer

– Neoadjuverende kemoterapi som led i behandling af primær inoperabel ovarie-, tuba-, eller peritonealcancer

Version 1.0

GODKENDT

Faglig godkendelse

15. december 2020 (DGCG)

Administrativ godkendelse

22. december 2020 (Sekretariatet for
Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet)

REVISION

Planlagt: 31. maj 2023

INDEKSERING

DGCG, c. ovarii, neoadjuverende
kemoterapi.

Indholdsfortegnelse

1. Anbefalinger (Quick guide).....	2
Neoadjuverende kemoterapi (NAK).....	2
2. Introduktion	3
3. Grundlag	4
Neoadjuverende kemoterapi (NAK).....	4
4. Referencer	7
5. Metode	8
6. Monitorering	10
7. Bilag	11
8. Om denne kliniske retningslinje.....	12

1. Anbefalinger (Quick guide)

Neoadjuverende kemoterapi (NAK)

1. Hvor makroradikal operation ikke kan opnås ved primær kirurgi, kan NAK anvendes (A).
2. NAK bør påbegyndes hurtigst muligt -også når man afstår fra kirurgi pga. dårlig almen tilstand (B).
3. Intervalkirurgi skal optimalt ske efter 3 serier kemoterapi (B).
4. Vurdering og behandling af patienter med st. IV sygdom adskiller sig ikke fra patienter med st. III C (B).
5. Anbefalingen er indtil videre, at der stiles mod, at majoriteten af patienterne behandles med primær makroradikal kirurgi (D).
6. Der kan ikke gives generelle retningslinjer for optimal opstarts tidspunkt af NAK. Behandlingen kan påbegyndes, når histologi evt. konklusiv cytologi foreligger (D).

2. Introduktion

Størstedelen af patienter med avanceret epitelial ovariecancer, tubacancer, eller peritonealcancer- i det efterfølgende betegnet som ovariecancer har på diagnosetidspunktet avanceret sygdom. Den primære behandling af ovariecancer er kirurgisk hvor den vigtigste prognostiske faktor for overlevelse er makroskopisk radikal operation. De patienter hvor sygdomsudbredning på diagnosetidspunktet ikke tillader radikal kirurgi tilbydes neoadjuverende kemoterapi (NAK). NAK defineres som cytostatisk behandling før kirurgi. Formålet med NAK er at øge andelen af patienter, som efterfølgende kan opereres radikalt, og at kirurgiske komplikationer, blodtab og operationstid nedsættes.

Formål

Det overordnede formål med retningslinjen er at understøtte en evidensbaseret kræftindsats af høj og ensartet kvalitet på tværs af Danmark. Kriterier for selektion til NAK diskuteres fortsat mens man afventer resultater fra kommende randomiserede fase III studier. Formålet med retningslinjen er at præsentere eksisterende evidens og tilvejebringe en række anbefalinger baseret på dette.

Patientgruppe

Patienter med nydiagnosticeret avanceret primær ovariecancer, hvor makroradikal operation ikke kan opnås, eller hvor almen tilstanden ikke tillader ekstensivt kirurgisk indgreb.

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 sundhedsprofessionelle i det danske sundhedsvæsen. Primært onkologer, gynækologer og patologer indenfor den gynækologiske onkologi.

3. Grundlag

Neoadjuverende kemoterapi (NAK)

7. **Hvor makroradikal operation ikke kan opnås ved primær kirurgi, kan NAK anvendes (A).**
8. **NAK bør påbegyndes hurtigst muligt -også når man afstår fra kirurgi pga. dårlig almen tilstand (B).**
9. **Intervalkirurgi skal optimalt ske efter 3 serier kemoterapi (B).**
10. **Vurdering og behandling af patienter med st. IV sygdom adskiller sig ikke fra patienter med st. III C (B).**
11. **Anbefalingen er indtil videre, at der stiles mod, at majoriteten af patienterne behandles med primær makroradikal kirurgi (D).**
12. **Der kan ikke gives generelle retningslinjer for optimal opstarts tidspunkt af NAK. Behandlingen kan påbegyndes, når histologi evt. konklusiv cytologi foreligger (D).**

Litteratur og evidensgennemgang

Anbefalingerne er baseret på 1 review, 4 randomiserede fase III studier, 1 retrospektivt observationelt studie samt 1 guideline.

I et review publiceret i 2018 har man efter gennemgang af litteraturen fundet 2 metaanalyser og 4 prospektive randomiserede undersøgelser, hvis formål har været at belyse forskel på NAK eller primær kirurgi. I de 4 prospektive studier, som beskrives mere indgående nedenfor, er i alt inkluderet 1633 patienter. Forfatterne konkluderer at NAK efterfulgt af interval kirurgi er en ligeværdig behandling sammenlignet med primær kirurgi for patienter med avanceret ovariecancer, idet det ikke resulterer i en dårligere overall survival (OS) sammenlignet med primær kirurgi, og at NAK øger andelen af patienter der efterfølgende kan makroskopisk radikalt opereres. Ligeledes finder de at NAK nedsætter såvel morbiditet og mortalitet efter kirurgi (1) (2a)

European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) publicerede i 2010 det første store randomiserede fase III studie, inkluderende patienter med stadie IIIC eller IV sygdom. I alt 670 patienter blev inkluderet i studiet og randomiseret til enten primær kirurgi efterfulgt af adjuverende platinbaseret kemoterapi eller til platinbaseret NAK efterfulgt af interval kirurgi og herefter adjuverende platinbaseret kemoterapi. Primært endepunkt var OS. Studiet viste, at der var færre postoperative komplikationer ved NAK end ved primær kirurgi. Der var ingen forskel i OS mellem de 2 grupper. Median OS var 29 måneder for de patienter der fik foretaget primær kirurgi sammenlignet med 30 måneder for de patienter der blev behandlet med NAK, hazard ratio [HR] = 0.98 (0.84-1.13), median progressions fri overlevelse (PFS) for patienter i begge grupper var 12 måneder.(2)(1b)

CHORUS er et engelsk randomiseret fase III studie, publiceret i 2015 og resultaterne understøtter EORTC studiet. Også her var primært endepunkt OS, sekundært endepunkt PFS og QoL. I alt 552 patienter med stadie III-IV sygdom blev inkluderet i perioden 2004-2010. Som i det tidligere studie blev patienterne også her randomiseret til enten primær kirurgi efterfulgt af adjuverende platinbaseret kemoterapi eller NAK efterfulgt af interval kirurgi og platinbaseret kemoterapi. Median OS var 22.6 vs. 24.1 måneder, hazard ratio [HR] 0.87(0.72-1.05), PFS 10,7 vs. 12.0, hazard ratio [HR] 0.91 (0.76-1.09). Der fandtes ingen signifikant forskel i QoL mellem de 2 grupper. Subgruppeanalyser i forhold til alder, FIGO stadie, performance status, histologisk type, og forekomst af ascites kunne heller ikke identificere grupper af patienter som menes at kunne profitere af den ene behandling frem for den anden.(3)(1b)

Begge studier har efterfølgende modtaget kritik, den hyppigste omhandlende at kun 41 % af patienterne i de 2 studier randomiseret til primær kirurgi kunne radikalt opereres, hvilket var noget lavere end forventet. Det samme gælder for median overlevelse og operationstid.(4)(4)

I JCOG0602 studiet var det primære endemål behandlings morbiditet og ikke OS. Det blev publiceret i 2016 og i studiet indgik 301 patienter med stadie III eller IV ovariecancer. Patienterne blev randomiseret til enten primær kirurgi efterfulgt af 8 serier adjuverende kemoterapi eller 4 serier NAK efterfulgt af interval kirurgi. Kemoterapien bestod i begge arme af Paclitaxel 175 mg/m² og Carboplatin AUC 5. Begge arme var velbalanceret i forhold til alder, PS og FIGO stadie. Interval kirurgi var tilladt for patienter randomiseret til primær kirurgi med postoperativt residual sygdom > 1 cm i diameter og obligatorisk i de tilfælde hvor uterus, adnex eller oment ikke var fjernet ved primær kirurgi. Studiet viste at NAK resulterede i kortere operationstid median 273 vs. 341 min, $p < 0.001$, resulterede i lavere frekvens af abdominal organ resektion (23.7 vs. 37.6 %, $p = 0.012$), lavere resektion af fjernmetastaser (3.9 vs. 10.7 %, $p = 0.027$) og mindre blodtab/ascites (median 787 vs. 3235 ml, $p < 0.001$) (5)(1b)

I alt 110 patienter med avanceret epitelial ovarie, tuba eller peritoneal cancer FIGO stadie IIIC eller IV blev i SCORPION studiet randomiseret til enten primær kirurgi (Arm A) eller NAK efterfulgt af interval kirurgi (Arm B). Patienterne blev randomiseret i perioden 2011-2014. Kemoterapi bestod af Carboplatin AUC 5 og Paclitaxel 175 mg/m² hver 3 uge, 3 til 4 serier før interval kirurgi for patienter randomiseret til NAK, og maksimalt 6 serier for begge grupper. Primære endemål for studiet var postoperative komplikationer og PFS, sekundære endemål OS og QoL. Antallet af patienter der oplevede grad III-IV komplikationer mindre end 30 dage postoperativt var signifikant større i arm A (52.7 vs. 5.7 %, $p = 0.0001$) den hyppigste var grad III pleuravæske. For grad III-IV bivirkninger i perioden 1-6 måneder postoperativt var der ligeledes en signifikant øget forekomst hos patienter randomiseret til primær kirurgi (15.1 vs. 0 %, $p = 0.004$) fortsat hyppigst i form af pleuravæske. Der kunne ikke påvises nogen signifikant forskel i QoL mellem de 2 patientgrupper.(6)(1b)

Med henblik på at undersøge om der kunne påvises en signifikant forskel på PFS fortsatte studiet med at rekruttere patienter indtil november 2016 hvor i alt 171 patienter var inkluderet. Der kunne ikke påvises nogen signifikant forskel for PFS eller OS (7)(1b)

Det amerikanske selskab for henholdsvis gynækologi og onkologi har i 2016 udgivet en fælles guideline, hvor man ved hjælp af prædefinerede spørgsmål gennemgår litteraturen på området og efterfølgende kommer med kliniske rekommandationer i forhold til brugen af NAK og interval kirurgi. Konklusionerne er i lighed med det ovenfor beskrevne, at for selekterede patienter med stadie IIIC eller IV epitelial ovariecancer er behandling med NAK og interval kirurgi ligeværdig med primær kirurgi og adjuverende kemoterapi hvad angår PFS og OS, og at NAK er muligvis er associeret med mindre morbiditet og mortalitet (8)(2a)

Et retrospektivt europæisk multicenter studie har opgjort resultaterne af forsinket intervalekirurgi efter median 6 serier kemoterapi (9). Over 50% af patienterne havde initialt stadium IV sygdom. Pga designet er studiet præget af specielt selektionsbias. Median PFS og OS rapporteres som henholdsvis 19,5 og 49,2 mdr. blandt radikalt opererede patienter sammenlignet med 14,8 og 33,0 mdr. blandt ikke-radikalt opererede patienter (2b). Studiet er det eneste af sin art, og resultaterne kan i udvalgte tilfælde danne baggrund for en diskussion med patienten om forsinket intervalekirurgi, hvis radikal operation skønnes muligt. I alle andre situationer kan operation kun anbefales i symptomlindrende øjemed.

NAK anbefales til:

- Patienter, som ved præ-operativ udredning ikke skønnes at kunne få foretaget makroradikal kirurgi dvs. abdominale lymfeknude metastaser over nyreoveniveau, 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 vurderes ikke at kunne tåle et ekstensivt indgreb.

Kriterier for selektion til neoadjuverende kemoterapi diskuteres stadig, og resultaterne af flere randomiserede fase III studier, her i blandt studierne TRUST og SUNNY afventes (9, 10).

De danske kriterier for, hvordan patienter selekteres til henholdsvis primær kirurgi og neoadjuverende kemoterapi + intervalekirurgi, er mere detaljeret beskrevet i den særskilte retningslinje om kirurgisk behandling af epiteliale ovarietumorer.

Patientværdier og –præferencer

Neoadjuverende kemoterapi tilbydes patienter med avanceret ovariecancer efter man ved multidisciplinære konferencer har gennemgået billeddiagnostik og fundet patienten uegnet til primær kirurgi. Således forventes der ikke stor variation i patienternes valg af behandling.

Rationale

Der synes at være nogen evidens for at neoadjuverende kemoterapi til selekterede patienter med stadie IIIC eller IV epitelial ovariecancer er ligeværdig med primær kirurgi og adjuverende kemoterapi hvad angår PFS og OS, og at neoadjuverende kemoterapi muligvis er associeret med mindre morbiditet og mortalitet. Man skal dog være opmærksom på at anbefalingerne i hovedtræk baserer sig på 4 randomiserede fase III studier, 2 af dem har efterfølgende modtaget kritik og der derfor fortsat ikke er international konsensus omkring selektion af egnede patienter.

Bemærkninger og overvejelser

Der foreligger ikke præcise diagnostiske kriterier for hvem der præcis skal tilbydes NAK efterfulgt af interval kirurgi, ligesom indvirkning på overlevelse og livskvalitet stadig er til debat. Fremtidige studier bør i højere grad stratificere for histologiske undertyper og muligvis for genprofil, for bedre at kunne selekttere subgrupper til den relevante behandling.

4. Referencer

1. Elies A, Riviere S, Pouget N, Becette V, Dubot C, Donnadieu A, et al. The role of neoadjuvant chemotherapy in ovarian cancer. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2018;18(6):555-66.
2. Vergote I, Trope CG, Amant F, Kristensen GB, Ehlen T, Johnson N, et al. Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIC or IV ovarian cancer. *N Engl J Med*. 2010;363(10):943-53.
3. Kehoe S, Nankivell M. Primary chemotherapy versus primary surgery for ovarian cancer - Authors' reply. *Lancet*. 2015;386(10009):2143.
4. Kang S. Neoadjuvant chemotherapy for ovarian cancer: do we have enough evidence? *Lancet*. 2015;386(9990):223-4.
5. Onda T, Satoh T, Saito T, Kasamatsu T, Nakanishi T, Nakamura K, et al. Comparison of treatment invasiveness between upfront debulking surgery versus interval debulking surgery following neoadjuvant chemotherapy for stage III/IV ovarian, tubal, and peritoneal cancers in a phase III randomised trial: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG0602. *Eur J Cancer*. 2016;64:22-31.
6. Fagotti A, Ferrandina G, Vizzielli G, Fanfani F, Gallotta V, Chiantera V, et al. Phase III randomised clinical trial comparing primary surgery versus neoadjuvant chemotherapy in advanced epithelial ovarian cancer with high tumour load (SCORPION trial): Final analysis of peri-operative outcome. *Eur J Cancer*. 2016;59:22-33.
7. Fagotti A, Vizzielli G, Ferrandina G, Fanfani F, Gallotta V, Chiantera V, et al. Survival analyses from a randomized trial of primary debulking surgery versus neoadjuvant chemotherapy for advanced epithelial ovarian cancer with high tumor load (SCORPION trial). *Journal of Clinical Oncology*. 2018;36(15).
8. Wright AA, Bohlke K, Armstrong DK, Bookman MA, Cliby WA, Coleman RL, et al. Neoadjuvant Chemotherapy for Newly Diagnosed, Advanced Ovarian Cancer: Society of Gynecologic Oncology and American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol*. 2016;34(28):3460-73.
9. Plett H, Filippova OT, Garbi A, Kommoss S, Rosendahl M, Langstraat C, et al. Role of delayed interval debulking for persistent residual disease after more than 5 cycles of chemotherapy for primary advanced ovarian cancer. An international multicenter study. *Gynecol Oncol*. 2020;159(2):434-41.
10. Jiang R, Zhu JQ, Kim JW, Liu JH, Kato K, Kim HS, et al. Study of upfront surgery versus neoadjuvant chemotherapy followed by interval debulking surgery for patients with stage IIIC and IV ovarian cancer, SGOG SUNNY (SOC-2) trial concept. *Journal of Gynecologic Oncology*. 2020;31(5).

5. Metode

Litteratursøgning

Der er foretaget en systematisk søgning i PubMed (Keywords: ovarian cancer, ovarian neoplasms/surgery, neoadjuvant therapy,)

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

Patientorganisationer har ikke været inddraget i denne anbefaling.

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.

Forfattere

På vegne af DGCG:

- Onkolog. Afdelingslæge Mette Hæe, Onkologisk afd. Aarhus Universitetshospital
- Onkolog. Overlæge Bente Lund, Onkologisk afd. Aalborg Universitets Hospital
- Onkolog. Professor, Overlæge, ph.d. Karina Dahl Steffensen, Onkologisk afd. Vejle Sygehus
- 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
- Gynækolog. Professor, Overlæge, dr.med. Ole Mogensen, gynækologisk afd. Aarhus Universitetshospital
- Patolog. Overlæge Else Mejlgaard, Patologisk afd. Aarhus Universitetshospital
- Patolog. Overlæge Iben Joensen, Patologisk afd. Odense Universitetshospital

- Patolog. Afdelingslæge Julie Brask, Patologisk afd. Rigshospitalet
- Nuklearmediciner. Overlæge, ph.d. Malene Grubbe Hildebrandt, Nuklearmedicinsk afd. Odense Universitetshospital

6. Monitorering

Ovariecancerpatienter med avanceret sygdom som tilbydes neoadjuverende kemoterapi monitoreres i den danske gynækologiske cancerdatabase, DGCD med følgende indikatorer:

- Ovariecancerpatienter med stadie IIIC-IV, der er opereret efter neoadjuverende kemoterapi. Patienter der har opnået makroradikal operation (kirurgisk skøn) opfylder indikatoren.
- Ovariecancerpatienter med stadie IIIC-IV, ikke opererede. Patienter, der ikke i det primære forløb opereres opfylder indikatoren.

7. Bilag

Denne kliniske retningslinje har ingen bilag.

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/da/sygdom-og-behandling/kraeft/pakkeforloeb/beskrivelser>

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