



Onkologisk behandling af avanceret anal cancer

Version 1.0

GODKENDT

Faglig godkendelse

30.12. 2018 (DACG)

Administrativ godkendelse

18. oktober 2019 (Sekretariatet for
Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet)

REVISION

Planlagt: 1. december 2021

INDEKSERING

DACG, Anal cancer, Avanceret sygdom,
Palliative behandling

Indholdsfortegnelse

Indholdsfortegnelse	1
Om denne kliniske retningslinje.....	2
1. Anbefalinger (Quick guide).....	3
Onkologisk behandling af avanceret anal cancer	3
English summary	3
2. Introduktion	4
3. Grundlag	5
Onkologisk behandling af avanceret anal cancer	5
4. Referencer.....	7
5. Metode	9
6. Monitoreringsplan.....	10
7. Bilag	11

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 sidehenvielse 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/kræft/pakkeforloeb/beskrivelser>

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

1. Anbefalinger (Quick guide)

Onkologisk behandling af avanceret anal cancer

1. **Patienter med avanceret anal cancer kan tilbydes behandling med carboplatin og paclitaxel eller et regime indeholdende cisplatin og 5-fluorouracil (B).**
2. **Ved resistens efter primær behandling er der ikke evidens for videre behandlingsvalg men kombinationer af cisplatin og fluoropyrimidin, irinotecan og epidermal vækstfaktor inhibitorer eller behandling med check-point inhibitorer har vist effekt (C).**
3. **Patienter med potentielt resektable metastaser bør vurderes på multidisciplinær team konference med henblik på lokalbehandling (C).**

English summary

1. **Combination therapy with carboplatin and paclitaxel is recommended as first-line therapy for advanced metastatic or inoperable recurrent anal cancer (B).**
2. **The optimal regimen following development of treatment resistance upon primary therapy has not been established, but combination therapy comprising cisplatin and flouropyrimidin, irinotecan and epidermal growth factor receptor inhibitors or treatment with check-point inhibitors can be used (C).**
3. **Patients with potentially resectable metastases should be discussed at a multidisciplinary team conference with regard to potential local treatment (C).**

2. Introduktion

Anal cancer (AC) er en relativt sjælden sygdom med ca. 150 nye tilfælde årligt i Danmark. Hovedparten af tumorerne er planocellulære karcinomer og er associeret til HPV (Human papilloma virus) -infektion. Den primære behandling består af kemo-stråleterapi og ved manglende komplet remission eller lokoregionalt recidiv vurderes patienterne med henblik på salvagekirurgi. Ved avanceret sygdom forstås inoperabelt, lokalt recidiv eller metastatisk AC. Prognosen for avanceret AC er generelt set dårlig. En opgørelse fra den amerikanske SEER database (Surveillance, Epidemiology, and End Results Program), fra tidsperioden 2008-2014, viser at 13% af patienter, der får konstateret AC har avanceret sygdom på diagnositidspunkt. I nogle tilfælde vil kurativ kirurgi være muligt, men en stor andel af patienterne vil gennemgå et palliativt forløb med en 5-års overlevelse på ca. 30 % (<https://seer.cancer.gov/statfacts/html> - tilgået 4. januar 2019)

Den onkologiske behandling af AC varetages på tre centre i landet: Herlev, Vejle og Århus og kirurgien er centraliseret i Herlev og Århus. Alle patienter, der diagnosticeres med AC, diskuteres på MDT (multidisciplinær team konference).

Formål

Det overordnede formål med retningslinjen er, at understøtte en evidensbaseret kræftindsats af høj og ensartet kvalitet på tværs af Danmark for behandling af avanceret anal cancer.

Patientgruppe

Denne retningslinje gælder for avanceret planocellulært karcinom udgået fra anal kanalen og/ eller den anale margin og indbefatter metastaserende sygdom eller inoperabel tumor/recidiv i bækkenet.

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, herunder hospitalslæger, hospitalsfysikere, privat praktiserende læger, sygeplejersker og terapeuter.

3. Grundlag

Onkologisk behandling af avanceret anal cancer

- 1. Patienter med avanceret anal cancer kan tilbydes behandling med carboplatin og paclitaxel eller et regime indeholdende cisplatin og 5-fluorouracil (B).**
- 2. Ved resistens efter primær behandling er der ikke evidens for videre behandlingsvalg men kombinationer af cisplatin og fluoropyrimidin, irinotecan og epidermal vækstfaktor inhibitorer eller behandling med check-point inhibitorer har vist effekt (C).**
- 3. Patienter med potentielt resektable metastaser bør vurderes på multidisciplinær team konference med henblik på lokalbehandling (C).**

Litteratur og evidensgennemgang

Den videnskabelige dokumentation for valg af behandling er begrænset til 6 fase II studier (Herunder et randomiseret, men endnu ikke publiceret studie (NCT02051868 - InterACCT.), retrospektive opgørelser og kasuistiske rapporter.

På ESMO 2018 præsenterede man den primære opgørelse af det første randomiserede fase II studie for patienter med avanceret AC - InterACCT-studiet. Studiet er et randomiseret internationalt, fase II studie, hvor man sammenlignede cisplatin (60 mg/ m² D1) og 5-Fluorouracil (FU) (1000 m² D1-4 q=21) med carboplatin (AUC5 D1) og paclitaxel (80 mg/m² D1,8 og 15 q28) som 1. linje behandling til patienter med avanceret AC (kun planocellulære karcinomer). Man inkluderede 42 patienter i hver arm og kunne ikke påvise en forskel i respons rate (RR) eller progressions-fri overlevelse (PFS). Man fandt dog en signifikant forskel i overall survival (OS) på 20 måneder i carboplatin/paclitaxel armen vs. 12.3 måneder i cisplatin/5-FU armen. Forekomsten af bivirkninger var lavest ved behandling med carboplatin/paclitaxel, hvor man registrerede serious adverse events (SAE) hos 36% af patienterne mod 62% ved behandling med cisplatin/5-FU.

Et retrospektivt studie fra 2014 har ligeledes vist effekt af carboplatin/paclitaxel. Atten patienter blev inkluderet, og man fandt en RR på 53%, 3 patienter med komplet respons (CR), og en median OS på 12.2 mdr. I artiklen diskuteres, at regimet synes at være mindre effektivt, når det anvendes som 2. og 3. linje behandling (1).

Et større retrospektivt studie på 77 patienter med metastatisk AC er publiceret fra en kohorte behandlet på M.D. Andersen. Toogfyrrer patienter modtog 5-FU/cisplatin, og 24 patienter modtog carboplatin/paclitaxel. Man så bedre RR i gruppen behandlet med 5-FU/cisplatin (57% vs. 33%) (2).

Resultaterne fra et prospektivt, fase 2 studie blev publiceret i august 2018, med data fra 66 patienter med metastatisk AC. Patienterne modtog docetaxel, cisplatin, og 5-FU som første linje behandling i 2 forskellige

dosisniveauer. Det primære endepunkt blev opfyldt (31 ud af de 66 patienter havde PFS > 12 måneder), og man konkluderede, at det modificerede regime var effektivt og havde en acceptabel bivirkningsprofil, hvorimod standardregimet var for toksisk (3).

Behandling med platinholdigt kemoterapeutikum, 5-FU, mitomycin eller paclitaxel er yderligere dokumenteret i flere retrospektive studier, (4-9) samt i mindre grad irinotecan, adriamycin og ifosfamid alene eller i kombination med platin (10-13).

En lille andel af patienter med godt respons på kemoterapi eller med mulighed for metastasekirurgi kan blive langtidsoverlevende. I en opgørelse fra M.D. Andersen (2) kunne man dokumentere, at der var en stor overlevelsesgevinst for de patienter, der gennemgik multimodal behandling (53 mdr. vs. 17 mdr., $P < 0.001$). Et nyere studie fra 2017 bekræfter dette (14). Derfor bør patienter med begrænset tumorbyrde/oligometastatisk sygdom drøftes på MDT.

Targeteret behandling

Biologiske antistoffer

Mutationer i RAS familien findes sjældent i planocellulære karcinomer i anal kanalen. Man ser dog ofte overekspression af epidermal growth factor receptor (EGFR) ved disse tumorer (80-100%) (15, 16). Flere studier har derfor undersøgt effekten af EGFR-antistoffer oftest i kombination med kemoterapi. Studierne har været små og effekten af EGFR-antistoffer er usikker. Data omkring RAS mutationsstatus var ikke tilgængelige (inklusion fra 2006-2014) (10, 17-22).

Immunterapi

Idet der er en stærk sammenhæng mellem tidligere/latent HPV-infektion og udvikling af AC, er det nærliggende at antage at disse tumorer kan være immunogene og dermed følsomme for immunterapi.

KEYNOTE-028 er et fase Ib studie, hvor man inkluderede 24 patienter med avanceret AC og programmed death ligand (PD-L) ekspression >1%. Patienterne blev behandlet med pembrolizumab og man observerede en RR på 17 %. Ti (42%) patienter opnåede stabil sygdom (SD), og der var en samlet median OS på 9.3 mdr. Behandlingen var vel tolereret, men studiet var ikke statistisk designet til at vurdere effektiviteten (23).

I et multicenter studie fra USA - NCI 9673, undersøgte man effekten af nivolumab monoterapi hos 37 patienter med metastatisk AC. Det primære endepunkt var RR. To patienter opnåede CR og man så en RR på 24 %, og den mediane OS var 11.5 mdr. (24)

Patientværdier og – præferencer

Baseret på klinisk erfaring vurderes det at systemisk behandling ved avanceret AC i nogen grad er følsom for patientværdier og præferencer idet evidensen for gavnlig effekt er lav.

Rationale

På grund af sygdommens forholdsmæssige sjældne natur er der hidtil kun foretaget få evidens genererende studier, og dermed kun spinkelt grundlag for beslutninger vedrørende optimale behandlingsmuligheder for avanceret AC efter første linje kemoterapi.

Bemærkninger og overvejelser

Ingen specielle tilføjelser.

4. Referencer

1. Kim R, Byer J, Fulp WJ, Mahipal A, Dinwoodie W, Shibata D. Carboplatin and paclitaxel treatment is effective in advanced anal cancer. *Oncology*. 2014;87(2):125-32.
2. Eng C, Chang GJ, You YN, Das P, Rodriguez-Bigas M, Xing Y, et al. The role of systemic chemotherapy and multidisciplinary management in improving the overall survival of patients with metastatic squamous cell carcinoma of the anal canal. *Oncotarget*. 2014;5(22):11133-42.
3. Kim S, Francois E, Andre T, Samalin E, Jary M, El Hajbi F, et al. Docetaxel, cisplatin, and fluorouracil chemotherapy for metastatic or unresectable locally recurrent anal squamous cell carcinoma (Epitopes-HPV02): a multicentre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2018;19(8):1094-106.
4. Hainsworth JD, Burris HA, 3rd, Meluch AA, Baker MN, Morrissey LH, Greco FA. Paclitaxel, carboplatin, and long-term continuous infusion of 5-fluorouracil in the treatment of advanced squamous and other selected carcinomas: results of a Phase II trial. *Cancer*. 2001;92(3):642-9.
5. Tanum G. Treatment of relapsing anal carcinoma. *Acta Oncol*. 1993;32(1):33-5.
6. Faivre C, Rougier P, Ducreux M, Mitry E, Lusinchi A, Lasser P, et al. [5-fluorouracile and cisplatin combination chemotherapy for metastatic squamous-cell anal cancer]. *Bull Cancer*. 1999;86(10):861-5.
7. Sclafani F, Morano F, Cunningham D, Baratelli C, Kalaitzaki E, Watkins D, et al. Platinum-Fluoropyrimidine and Paclitaxel-Based Chemotherapy in the Treatment of Advanced Anal Cancer Patients. *Oncologist*. 2017;22(4):402-8.
8. Greenall MJ, Magill GB, Quan SH, DeCosse JJ. Recurrent epidermoid cancer of the anus. *Cancer*. 1986;57(7):1437-41.
9. Abbas A, Nehme E, Fakih M. Single-agent paclitaxel in advanced anal cancer after failure of cisplatin and 5-fluorouracil chemotherapy. *Anticancer Res*. 2011;31(12):4637-40.
10. Grifaichi F, Padovani A, Romeo F, Trinca C, Moscetti L, Cortesi E. Response of metastatic epidermoid anal cancer to single agent irinotecan: a case report. *Tumori*. 2001;87(1):58-9.
11. Jhaver M, Mani S, Lefkopoulou M, Hahn RG, Harris J, Catalano PJ, et al. Phase II study of mitomycin-C, adriamycin, cisplatin (MAP) and Bleomycin-CCNU in patients with advanced cancer of the anal canal: An eastern cooperative oncology group study E7282. *Invest New Drugs*. 2006;24(5):447-54.
12. Golub DV, Civelek AC, Sharma VR. A regimen of taxol, Ifosfamide, and platinum for recurrent advanced squamous cell cancer of the anal canal. *Chemother Res Pract*. 2011;2011:163736.
13. Khawandanah M, Baxley A, Pant S. Recurrent metastatic anal cancer treated with modified paclitaxel, ifosfamide, and cisplatin and third-line mitomycin/cetuximab. *J Oncol Pharm Pract*. 2015;21(3):232-7.
14. Evesque L, Benezery K, Follana P, Tuan Falk A, Doyen J, Reure J, et al. Multimodal Therapy of Squamous Cell Carcinoma of the Anus With Distant Metastasis: A Single-Institution Experience. *Dis Colon Rectum*. 2017;60(8):785-91.
15. Serup-Hansen E, Linnemann D, Hogdall E, Geertsen PF, Havsteen H. KRAS and BRAF mutations in anal carcinoma. *APMIS*. 2015;123(1):53-9.

16. Le LH, Chetty R, Moore MJ. Epidermal growth factor receptor expression in anal canal carcinoma. *Am J Clin Pathol.* 2005;124(1):20-3.
 17. Rogers JE, Ohinata A, Silva NN, Mehdizadeh A, Eng C. Epidermal growth factor receptor inhibition in metastatic anal cancer. *Anticancer Drugs.* 2016;27(8):804-8.
 18. Kim DW, Byer J, Kothari N, Mahipal A, Chang YD, Kim RD. EGFR Inhibitors in Patients with Advanced Squamous Cell Anal Carcinomas: A Single-Institution Experience. *Oncology.* 2017;92(4):190-6.
 19. Lukan N, Strobel P, Willer A, Kripp M, Dinter D, Mai S, et al. Cetuximab-based treatment of metastatic anal cancer: correlation of response with KRAS mutational status. *Oncology.* 2009;77(5):293-9.
 20. De Dosso S, Martin V, Zanellato E, Frattini M, Saletti P. Molecular characterization and response to cetuximab in a patient with refractory squamous cell anal carcinoma. *Tumori.* 2010;96(4):627-8.
 21. Phan LK, Hoff PM. Evidence of clinical activity for cetuximab combined with irinotecan in a patient with refractory anal canal squamous-cell carcinoma: report of a case. *Dis Colon Rectum.* 2007;50(3):395-8.
 22. Barmettler H, Komminoth P, Schmid M, Duerr D. Efficacy of Cetuximab in Combination with FOLFIRI in a Patient with KRAS Wild-Type Metastatic Anal Cancer. *Case Rep Oncol.* 2012;5(2):428-33.
 23. Ott PA, Piha-Paul SA, Munster P, Pishvaian MJ, van Brummelen EMJ, Cohen RB, et al. Safety and antitumor activity of the anti-PD-1 antibody pembrolizumab in patients with recurrent carcinoma of the anal canal. *Ann Oncol.* 2017;28(5):1036-41.
 24. Morris VK, Salem ME, Nimeiri H, Iqbal S, Singh P, Ciombor K, et al. Nivolumab for previously treated unresectable metastatic anal cancer (NCI9673): a multicentre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2017;18(4):446-53.
- U.S. National Institutes of Health. International Multicentre Study in Advanced Anal Cancer Comparing Cisplatin Plus 5 FU vs Carboplatin Plus Weekly Paclitaxel (InterAACT) [cited 2015 Mar 23]. Available from: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02051868>

5. Metode

Repræsentanter fra de 3 behandlende onkologiske afdelinger under DACG har udarbejdet retningslinjen, med afsæt i Retningslinjeseekretariatets vejledninger og metoder. En overordnet litteraturgennemgang er foretaget i fællesskab blandt deltagende onkologer på retningslinjeinternatet oktober 2018 som nedenfor beskrevet. En repræsentant fra hver behandlende onkologiske afdeling har foretaget søgning med henblik på at identificere resultater for behandling af avanceret anal cancer, og referencelisten er gennemgået i fællesskab.

Litteratursøgning

Litteratursøgningen er gennemført ved anvendelse af PubMed.

Der er primært foretaget en bred søgning med: "Anus neoplasms" [Mesh] and "advanced", tillagt filtre: "English", "periode 1/1-1970 – 4/1-2019" og "humans" hvilket producerede et søgeresultat på 274 publikationer.

Litteraturgennemgang

Efter frasortering på baggrund af overskrift og abstracts blev der herefter gennemgået 15 publikationer. Herudover er eksisterende guidelines gennemgået (NCCN, ESMO samt svenske og norske guidelines) samt seneste reviews.

I alt blev der identificeret 5 ikke-randomiserede, prospektive fase II studier og en række retrospektive opgørelser. Følgelig har flere af afsnittene karakter af narrative gennemgange baseret på retrospektive opgørelser, og konsensus beslutninger baseret på ekspertvurderinger i gruppens medlemmer.

Formulering af anbefalinger

Ved retningslinjeinternatet i oktober 2018, der blev afholdt med formål at gennemgå retningslinjer for onkologisk behandling af AC, blev der af medlemmerne (BH, MF, CK, ESH og KGS) gennemgået afsnittet om behandling af avanceret AC. Ved internatet blev anbefalingerne formuleret, og retningslinjer fra Danmark, Norge, Sverige og England blev dernæst gennemgået og diskuteret ved et multidisciplinært Nordisk Symposium for AC i november 2018. KGS har derefter gennemlæst og struktureret retningslinjen mhp. initial gennemgang ved retningslinje sekretariatet hos RKKP, og derefter høring i DACG forud for endelige generelle godkendelse. Der vil blive foretaget review af engelsk oversættelse ved en international ekspert ved næste opdatering af guidelines.

Interessentinvolvering

Denne første udgave af retningslinjer for behandling af AC er ikke gennemgået med interessegrupper, men diskuteret med internationale eksperter.

Høring og godkendelse

Medlemmerne af DACG fra de onkologiske afdelinger har stået for udformningen og review af retningslinjen.

- Karen-Lise Garm Spindler, Professor, Overlæge, ph.d., Kræftafdelingen, AUH

- Camilla Kronborg, Afdelingslæge, ph.d., Kræftafdelingen, AUH,
- Eva Serup-Hansen, Overlæge, ph.d., Onkologisk Afdeling, Herlev og Gentofte Hospital.
- Mette Felter, Afdelingslæge, Onkologisk Afdeling, Herlev og Gentofte Hospital
- Birgitte Havelund, Overlæge, ph.d., Onkologisk afdeling, Vejle Sygehus
- Henrik Jensen, Overlæge, Lektor, Onkologisk Afdeling, Vejle Sygehus
- John Ploeen, Overlæge, Onkologisk Afdeling, Vejle Sygehus

Har alle gennemgået, kommenteret og godkendt retningslinjen.

Dernæst har retningslinjen været i høring med frist på 14 dage hos DACGs ca. 20 medlemmer, og derefter endelig godkendt.

Anbefalinger, der udløser betydelig merudgift

Anbefalingerne forventes ikke at udløse en betydelig merudgift.

Behov for yderligere forskning

På grund af sygdommens relativt sjældne natur er evidensgrundlaget for behandling af avanceret AC sparsomt, og der er behov for multidisciplinært og internationalt samarbejde for at generere data, der er statistisk solide for videre udvikling og forbedring af behandlingen. Der er ved gennemgang af litteraturen og ved det multidisciplinære symposium for behandling af AC, NOAC 2018, identificeret en række relevante områder med behov for støttet forskningsaktivitet. Disse indbefatter blandt andet valg af systemisk behandling ved avanceret sygdom, og vigtigheden af at deltage i internationale samarbejder og kliniske afprøvninger af behandlingsregimer.

Forfattere

- Mette Felter, onkologi, afdelingslæge, Onkologisk afdeling, Herlev og Gentofte Hospital
Ingen interessekonflikter
- Karen-Lise Garm Spindler, onkologi, professor, overlæge, Kræftafdelingen, Århus Universitetshospital
Ingen interessekonflikter
- Camilla Kronborg, onkologi, afdelingslæge, Kræftafdelingen, Århus Universitetshospital
Ingen interessekonflikter
- Eva Serup-Hansen, onkologi, overlæge, Onkologisk afdeling, Herlev og Gentofte Hospital
Ingen interessekonflikter.
- Birgitte Mayland Havelund, onkologi, afdelingslæge, Onkologisk afdeling, Vejle Sygehus
Ingen interessekonflikter.

6. Monitoreringsplan

Standarder og indikatorer, Plan for audit og feedback

Der foreligger endnu ikke en national database platform, og monitoreringsplan vil først blive iværksat når denne er oprettet.

7. Bilag

Bilag 1 – Søgestrategi

Litteratursøgningen er gennemført ved anvendelse af PubMed.

Der er primært foretaget en bred søgning med: "Anus neoplasms" [Mesh] and "advanced", tillagt filtre: "English", "periode 1/1-1970 – 4/1-2019" og "humans" hvilket producerede et søgeresultat på 274 publikationer.

Efter frasortering på baggrund af overskrift og abstracts blev der herefter gennemgået 15 publikationer. Herudover er eksisterende guidelines gennemgået (NCCN, ESMO samt svenske og norske guidelines) samt seneste Reviews.

I alt blev der identificeret 5 ikke-randomiseret, prospektive fase II studie og en række retrospektive opgørelser. Følgelig har flere af afsnittene karakter af narrative gennemgange baseret på retrospektive opgørelser, og konsensus beslutninger baseret på ekspertvurderinger i gruppens medlemmer.