



Ovariecancer

– Medicinsk recidivbehandling

Version 1.0

GODKENDT

Faglig godkendelse

31. juli 2021 (DGCG)

Administrativ godkendelse

13. oktober 2021 (Sekretariatet for Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet)

REVISION

Planlagt: 31. oktober 2024

INDEKSERING

DGCG, ovariecancer, c.ovarii, medicinsk, recidivbehandling

Indholdsfortegnelse

1. Anbefalinger (Quick guide).....	2
Behandling af platinfølsom recidiverende ovariecancer	2
Kemoterapi	2
Targeteret behandling	2
Bevacizumab	2
PARP hæmmer	2
Behandling af platinresistent recidiverende ovariecancer	3
Kemoterapi	3
Targeteret behandling med bevacizumab	3
PARP hæmmere	3
Endokrin behandling.....	3
2. Introduktion	5
3. Grundlag	7
Behandling af platinfølsom recidiverende ovariecancer	7
Kemoterapi	7
Targeteret behandling	8
Bevacizumab	8
PARP hæmmer	10
Behandling af platinresistent recidiverende ovariecancer	13
Kemoterapi	13
Targeteret behandling med bevacizumab	14
PARP hæmmere	15
Endokrin behandling.....	15
4. Referencer	18
5. Metode	22
6. Monitorering	23
7. Bilag	24
8. Om denne kliniske retningslinje.....	26

1. anbefalinger (Quick guide)

Behandling af platinfølsom recidiverende ovariecancer

Beslutningsstøtteværktøj til patient med platinsensitivt recidiv:

<https://www.cffb.dk/beslutningsstoettevaerktoejer/beslutningshaelper/alfabetisk-oversigt-over-beslutningshaelpere/sammen-om-valg-et-trykt-forloeb-for-den-gynaekologiske-kraeftpatient-1/>

(Hvis en afdeling ønsker at benytte disse beslutningsstøtteværktøjer, skal de rekvireres og printes idet de er beregnet til at anvendes i papirformat under samtalen med en patient.)

Kemoterapi

1. **Patienter med recidiverende ovariecancer bør behandles med platinbaseret enkeltstof eller kombinationskemoterapi (A).**

Targeteret behandling

Bevacizumab

2. **Bevacizumab-naive patienter med recidiverende ovariecancer bør behandles med platinbaseret kemoterapi kombineret med bevacizumab efterfulgt af vedligeholdelsesbehandling med bevacizumab (A).**

PARP hæmmere

3. **PARP-naive patienter med BRCA mutation og/eller HRD og recidiverende high-grade epitelial ovariecancer, som opnår partielt eller komplet respons på platinbaseret kemoterapi, bør tilbydes vedligeholdelses-behandling med PARP hæmmere (olaparib, niraparib eller rucaparib*) (A) ¹**

* PARP hæmmere på denne indikation er i DK i juni 2021 godkendt til patienter med germline/somatisk BRCA mutation. Niraparib er dog også godkendt til patienter med HRD. Rucaparib er ikke markedsført i Danmark.

¹ Rucaparib kan anbefales, men er ikke markedsført i Danmark

Behandling af platinresistent recidiverende ovariecancer

Beslutningsstøtteværktøj til patient med platinresistent recidiv:

<https://www.cffb.dk/beslutningsstoettevaerktoejer/beslutningshjaelper/alfabetisk-oversigt-over-beslutningshjaelpere/sammen-om-valg-et-trygt-forloeb-for-den-gynaekologiske-kraeftpatient/>

(Hvis en afdeling ønsker at benytte disse beslutningsstøtteværktøjer, skal de rekvireres og printes idet de er beregnet til at anvendes i papirformat under samtalen med en patient.)

Kemoterapi

4. **Patienter bør behandles med enkeltstof kemoterapi, hvis almentilstanden tillader dette. Enkeltstof kemoterapi til patienter med primært eller sekundært platinresistent recidiv af ovariecancer i form af liposomalt doxorubicin, paclitaxel, topotecan, gemcitabin og trabectedin er ligeværdige behandlinger (A).**

Targeteret behandling med bevacizumab

5. **Bevacizumab-naive patienter bør tilbydes tillæg af bevacizumab til kemoterapi og efterfølgende vedligeholdelsesbehandling hermed (A).**

PARP hæmmere

6. **PARP hæmmere (olaparib, niraparib og rucaparib) som enkeltstof-behandling hos PARP-naive patienter med BRCA mutation kan overvejes ².**

Endokrin behandling

7. **Endokrin behandling med tamoxifen eller LH-RH agonister kan overvejes til patienter med ER positiv sygdom (C)**

² PARP hæmmere kan anvendes, men er ikke godkendt på denne indikation i DK

Patienter med recidiverende ovariecancer

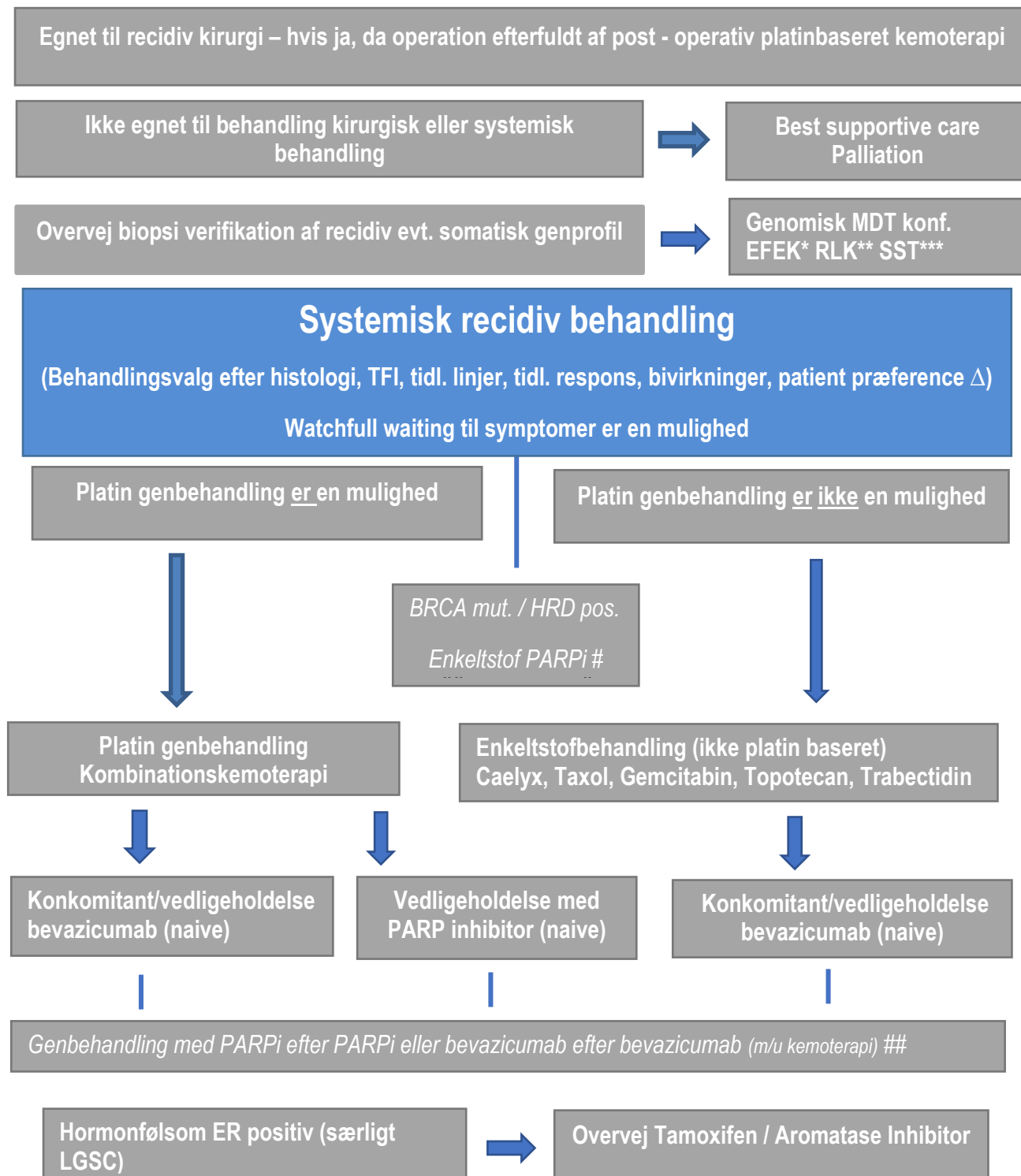


Fig.1. Algoritme for behandlingsvalg ved recidiv cancer ovarii

*EFEK = Enhed For Eksperimentel Behandling / lokal FASE 1 Enhed

**RLK = Regional Lægemedel Komite

***SST = Sundhedsstyrelsens Rådgivende panel for eksperimentel behandling

Monoterapi til BRCAmut/HRD pos. med recidiv sygdom er ikke standard behandling i DK

Genbehandling med PARPi efter PARPi el Bev efter Bev (m/u kemoterapi) er ikke standard behandling i DK

Δ Fælles beslutningstagning, se under "Patientværdier og -præferencer"

Watchfull waiting til symptomer er en mulighed

2. Introduktion

Begreberne "platinsensitivitet" og "platinresistens" er udviklet i en tid, hvor der var få andre behandlingsmuligheder ved recidiv end reinduktion med platinbaseret kemoterapi. Imidlertid gennemgår flere patienter nu genbehandling med kemoterapi efterfulgt af vedligeholdelsesbehandling (PARPi, bevacizumab) efter 1. linje kemoterapi, hvorfor bestemmelse af "ægte" platinresistens vanskeliggøres (1). Tidligere definerede man platinresistens som et platinfrit interval (PFI) på mindre end seks mdr., dog kan man hos en del patienter (særligt patienter med BRCA-mutation) se effekt af genbehandling med platinbaseret kemoterapi efter kortere PFI (2).

Hvor man tidligere talte om platinrefraktær og platinresistent sygdom, taler man i dag om primær og sekundær platinresistens. Primær platinresistens defineres som tilstedeværelse af resistens i tumoren fra starten, eller som opstået allerede undervejs i 1. linje behandling, hvilket medfører progression under eller umiddelbart (4-6 uger) efter behandlingen. Primær platinresistens ses hos 10-20% af patienterne (3, 4). Sekundær platinresistens er en erhvervet tilstand, som opstår ved genbehandling med platinbaseret kemoterapi efter primært respons herpå (5).

Ved recidiverende ovariecancer er en af de vigtigste prognostiske faktorer PFI, hvilket betegner tiden fra afslutning på platinbaseret kemoterapi til recidiv. PFI er endvidere en vigtig prædiktiv faktor, idet det er tæt korreleret med både sandsynligheden for og varigheden af et eventuelt respons på ny platinbaseret kemoterapi. I denne vejledning bruges hhv. termene "platinsensitivt recidiv" (hvor genbehandling med platinbaseret kemoterapi er en mulighed)³ ift. "platinresistent recidiv" (hvor genbehandling med platinbaseret kemoterapi ikke er en mulighed).

Flere studier har forsøgt at klarlægge platinresistensmekanismer for at bedre grundlaget for klinisk beslutningstagning (6). Indsigt i, hvordan platinresistens opstår, er afgørende for at forbedre overlevelsen, men der findes aktuelt ingen validerede prædiktive biomarkører for sekundær platinresistent sygdom. Patienter med platinresistent recidiverende ovariecancer har generelt en dårlig prognose.

Formål

Det overordnede formål med retningslinjen er at understøtte en evidensbaseret kræftindsats af høj og ensartet kvalitet på tværs af Danmark. Formålet med retningslinjen er at præsentere eksisterende evidens og tilvejebringe en række anbefalinger baseret på dette.

Behandling af recidiverende ovariecancer forudsætter gennemgang af protokollerede undersøgelsers anvendelsesområde, effekt, og bivirkningsprofil, som tilsammen danner grundlag for det endelige behandlingsvalg.

³ I den engelsk-sprogede litteratur anvendes ofte begreberne "platinum-based chemotherapy is an option / is not an option"

Patientgruppe

Patienter med tilbagefald af ovariecancer, tubacancer eller primær peritonealcancer er i det efterfølgende betegnet som recidiverende ovariecancer.

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.

Vejledningen henvender sig især til onkologer, gynækologer, patologer, molekylærbiologer, radiologer og nuklearmedicinere inden for gynækologisk onkologi.

3. Grundlag

Behandling af platinfølsom recidiverende ovariecancer

Beslutningsstøtteværktøj til patient med platinsensitivt recidiv:

<https://www.cffb.dk/beslutningsstoettevaerktoejer/beslutningshjaelper/alfabetisk-oversigt-over-beslutningshjaelpere/sammen-om-valg-et-trygt-forloeb-for-den-gynaekologiske-kraeftpatient-1/>

(Hvis en afdeling ønsker at benytte disse beslutningsstøtteværktøjer, skal de rekvireres og printes idet de er beregnet til at anvendes i papirformat under samtalen med en patient.)

Kemoterapi

1. Patienter med recidiverende ovariecancer bør behandles med platinbaseret enkeltstof eller kombinationskemoterapi (A).

Litteratur og evidensgennemgang

Anbefalingen er baseret på 5 randomiserede undersøgelser.

Ved platinfølsom recidiverende ovariecancer, er der dokumentation for, at kombinations-kemoterapi er mere effektiv end monoterapi (7, 8) [1b].

Med ICON4/AGO-OVAR 2.2.undersøgelsen (n=802) blev reinduktion med paclitaxel + carboplatin fundet mere effektiv end andre platinholdige regimer, inklusiv carboplatin monoterapi som blev givet til ca 75% af patienterne i kontrolarmen, HR 0,82 (95% CI 0,69-0,97, p=0,02). Den mediane overlevelse blev øget med 5 mdr (29 vs. 24 mdr) (7) [1b].

CALYPSO-undersøgelsen var et non-inferiority randomiseret fase III studie, hvor patienterne blev randomiseret til enten carboplatin + paclitaxel eller carboplatin + pegyleret liposomalt doxorubicin. Den progressionsfrie overlevelse var signifikant bedre i gruppen, der blev behandlet med carboplatin + pegyleret liposomalt doxorubicin. Samtidig var toksicitetsprofilen ved dette regime favorabel med lavere risiko for alopeci og neurotoksicitet (9). Der var ingen forskel i overall survival ved den endelige analyse, og behandlingen er dermed ligeværdig med carboplatin og paclitaxel (10). På baggrund af CALYPSO studiet er kombinationen carboplatin + pegyleret liposomal doxorubicin en af mulighederne for standardbehandling til patienter med platinsensitivt recidiv [1b].

Kombinationen carboplatin + gemcitabin har en dokumenteret behandlingseffekt ved recidiv af ovariecancer, hvor behandling med platin er en mulighed. Kombinationen af carboplatin + gemcitabin forbedrede PFS signifikant, idet median PFS var 8,6 måneder for carboplatin + gemcitabin 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 (8) [1b].

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 pegyleret liposomal doxorubicin versus kombinationsbehandling med trabectedin + pegyleret liposomal doxorubicin (11). I subgruppen af patienter med recidiv ≥ 12 mdr. efter behandling med carboplatin, var den mediane progressionsfrie overlevelse 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 palmar-plantar erythrodysesthesi (PPE) og mucositis, men mindre udtalt end ved behandling med pegyleret liposomal doxorubicin som monoterapi [1b].

På baggrund af subgruppe-analyser (12, 13) blev der lavet en fase III undersøgelse, INOVATYON, som randomiserede 617 patienter med platinfrit interval på 6-12 måneder til behandling med carboplatin + pegyleret liposomal doxorubicin (CP) versus trabectedin + pegyleret liposomal doxorubicin (TP) (med mulighed for reinduktion af platin-baseret kemoterapi ved progression). Det primære endepunkt var OS. Studiet viste OS på 21.3 hhv. 21.5 mdr i CP hhv TP armene (HR 1.10 (95% CI 0.92-1.32, $p=0.3$). TP regimet var mere toksisk: 69% fik grad 3-5 toxicitet vs. 36% i CP armene (14) [1b].

Targeteret behandling

Bevacizumab

- 2. Bevacizumab-naive patienter med recidiverende ovariecancer bør behandles med platinbaseret kemoterapi kombineret med bevacizumab efterfulgt af vedligeholdelsesbehandling med bevacizumab (A).**

Litteratur og evidensgennemgang

Anbefalingen er baseret på tre randomiserede studier.

Et randomiseret studie af seks til ti serier carboplatin + gemcitabin med eller uden bevacizumab 15 mg/kg til progression (OCEANS)(15) 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 inden for de sekundære endemål såsom QoL og overlevelse, og en tredje interim-analyse præsenteret på ESMO 2012 viste ingen forskel i OS (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 EMAs godkendelse af bevacizumab i kombination med carboplatin og gemcitabin til patienter med første recidiv af platin sensitiv

ovariecancer, som ikke tidligere har modtaget behandling med bevacizumab eller andre VEGF inhibitorer (16) [1b].

Tilføjelsen af bevacizumab til andre kemoterapikombinationer er stadig under afprøvning. Et nyligt publiceret fase III studie sammenlignede den eksperimentelle arm i OCEANS studiet med pegyleret liposomal doxorubicin (30 mg/m²) 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. PFS var 13.3 mdr i carboplatin/peglyleret liposomal doxorubicin/bevacizumab armen vs. 11.6 mdr i carboplatin/gemcitabin/bevacizumab armen, HR 0.81 (95% CI 0.68-0.96)(17) [1b].

GOG-0213 (18) studiet var et multicenter, open-label, randomiseret fase III studie, der inkluderede 674 kvinder med recidiv af ovariecancer, minimum 6 mdr. efter de sidst havde modtaget platin-baseret kemoterapi. Studiet sammenlignede carboplatin og paclitaxel + bevacizumab samt vedligeholdelsesbehandling med bevacizumab til progression med standard kemoterapi alene. Det primære endepunkt var OS. Der var 10% i hver arm, der tidligere havde modtaget en VEGF-hæmmer. Median OS var 42.2 mdr (95% CI 37.7-46.2) for patienter, der modtog standard kemoterapi og bevacizumab vs. 37.3 mdr for kvinder, der fik kemoterapi alene, HR 0.829 (95% CI 0.683-1.005, p=0.056). Det viste sig, at det platinfrie interval ikke var korrekt beregnet hos 45 patienter, og efter korrektion for dette fandt man en justeret HR på 0.823 (95% CI 0.680-0.996, p=0.0447). PFS var 13.8 mdr (95% CI 13.0-14.7) i den eksperimentelle arm vs. 10.4 mdr (95% CI 9.7-11.0) i standardarmen, HR 0.628 (95% CI 0.534-0.739, p<0.0001). Kemoterapi og bevacizumab gav væsentlig mere toxicitet, idet 93% af patienterne havde gr. 3-4 toxicitet mod 32% hos dem, der fik kemoterapi alene. Det var især grad 3-4 hypertension, fatigue og proteinuri, der var hyppigere i den eksperimentelle arm [1b].

Genbehandling med bevacizumab

Genbehandling med bevacizumab er ikke indført i DK, men nyligt publicerede data beskrives nedenfor. MITO16B studiet (19) var et multicenter, open-label, randomiseret fase III studie, der undersøgte effekten af fortsat behandling/genbehandling med bevacizumab ved recidiv/progression ≥ 6 mdr efter sidst givne platinholdige kemoterapi. I alt 406 kvinder blev randomiseret til enten platin-baseret kemoterapi (Carboplatin + paclitaxel, gemcitabin eller pegyleret liposomal doxorubicin) eller platin-baseret kemoterapi og fortsat/reinduktion med bevacizumab. Det primære endepunkt var PFS. Median PFS var 8.8 mdr (95% CI 8.4-9.3) i standard kemoterapi-armen og 11.8 mdr (95% CI 10.8-12.9) i kemoterapi + bevacizumab armen (HR 0.51 (95% CI 0.41-0.65, log-rank p<0.0001) [1b].

Som beskrevet ovenfor havde 10% i hver arm i GOG-0213 (18) fået bevacizumab i tidligere behandlingslinje. Studiet var dog ikke designet til at kunne vise effekt af genbehandling. Tilsvarende var der i AGO-OVAR 2.21 en subgruppe, der blev genbehandlet med bevacizumab (17).

Der er igangværende studier, der undersøger effekten af genbehandling med bevacizumab og kemoterapi til recidiverende ovariecancer yderligere (AGO-OVAR 2.29, fase III randomiseret studie, NCT03353831).

PARP hæmmer

- 3. PARP-naive patienter med BRCA mutation og/eller HRD og recidiverende high-grade epitelial ovariecancer, som opnår partielt eller komplet respons på platinbaseret kemoterapi, bør tilbydes vedligeholdelses-behandling med PARP hæmmer (olaparib, niraparib eller rucaparib*) (A).**

* PARP hæmmere på denne indikation er i DK i juni 2021 godkendt til patienter med germline/somatisk BRCA mutation. Niraparib er dog også godkendt til patienter med HRD. Rucaparib er ikke markedsført i Danmark.

Litteratur og evidensgennemgang

Anbefalingerne er baseret på 1 randomiseret fase II undersøgelse og 3 randomiserede fase III undersøgelser.

Olaparib

Olaparib er i Danmark godkendt som monoterapi vedligeholdelsesbehandling til patienter med recidiverende, BRCA-muteret (germline og/eller somatisk), high-grade epitelial ovariecancer efter respons (komplet eller partielt) på platinbaseret kemoterapi. Godkendelsen er givet på baggrund af et randomiseret fase II studie (Study 19) og en retrospektiv subgruppeanalyse fra samme studie. (20, 21).

Study 19 viste, at olaparib vedligeholdelsesbehandling (kapsler 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; $P < 0,0001$). 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 to eller flere platin-baserede behandlingsregimer. Sekundært endemål for studiet var OS. Studiet har ikke vist statistisk signifikant forskel i overlevelsen, heller ikke i subgruppen af patienterne med BRCA-mutation (22). Studiepopulationen bestod oprindeligt af 265 patienter, med eller uden BRCA-mutation. I alt 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; $P < 0,001$) (21) [1b].

SOLO2 studiet, et randomiseret fase III studie, publiceret i 2017, havde til formål at undersøge effekten af olaparib tabletter (300 mg x 2) til patienter med platinsensitiv BRCA-muteret ovariecancer. Patienterne havde placebo. I alt 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; $P < 0,0001$). Behandlingen var veltolereret, bivirkningerne håndterbare og medførte ikke nogen signifikant ændring af patientrapporteret QoL (23, 24). På baggrund af disse data godkendte EMA i 2018 olaparib som tabletbehandling og udvidede indikationen til at gælde alle kvinder med platinfølsomt recidiv af ovariecancer uanset BRCA status og histologisk undertype. På ASCO 2020 blev OS data på SOLO2 studiet præsenteret: Median OS var 51.7 mdr. i olaparib-armen vs. 38.8 mdr. i placebo-armen, HR 0.74 (95% CI: 0.54-1.00) (25) [1b].

I nogle situationer kan patienter forventes at være platinfølsomme, men ikke egnet til yderligere platinholdig kemoterapi.

SOLO3 studiet var et fase III studie, der undersøgte effekten af olaparib vs. ikke platinholdig kemoterapi hos patienter med platinfølsom recidiverende ovariecancer og BRCA 1/2 mutation. Patienterne skulle have modtaget minimum 2 linjer platinholdig kemoterapi forud for randomisering til dette studie. De blev randomiseret 2:1 til tablet olaparib 300 mg x 2 eller til non-platin kemoterapi (peglyeret liposomal doxorubicin, paclitaxel, gemcitabin eller topotecan). Det primære endepunkt var objective overall response rate (ORR). Sekundært endepunkt var PFS.

I alt 266 patienter blev randomiseret, 178 fik olaparib og 88 fik kemoterapi. ORR var 72.2% med olaparib vs. 51.4% med kemoterapi. Odds ratio (OR) 2.53 (95% CI 1.40-4.58; $p=0.002$). Median PFS var 13.4 mdr med olaparib sammenlignet med 9.2 mdr i kemoterapi-gruppen, HR 0.62 (95%CI 0.43-0.91; $p=0.013$)(26) [1b].

I Danmark er PARP-hæmmere ikke godkendt som monoterapi uden forudgående kemoterapi.

Niraparib

Niraparib er en anden selektiv PARP-hæmmer. I Danmark er niraparib godkendt som vedligeholdelsesbehandling efter respons på platinholdig kemoterapi til patienter med platinfølsomt recidiv af HRD og/eller BRCA muteret high grade epitelial ovariecancer.

ENGOT-OV16/NOVA studiet, et fase III studie, hvor 553 patienter med platinsensitivt recidiv af ovariecancer blev randomiseret til enten vedligeholdelsesbehandling med niraparib 300 mg daglig eller placebo efter respons på platinbaseret kemoterapi. Patienterne blev inden randomisering kategoriseret efter BRCA mutationsstatus. Studiet viste en signifikant forlænget median progressionsfri overlevelse for alle patientpopulationer uafhængig af BRCA-mutation eller HRD-status dog med størst effekt hos patienter med en BRCA mutation eller HRD. Median PFS var 21,0 vs. 5.5 måneder for patienter med BRCA-mutation, hazard ratio 0,27; 95 % CI 0,17-0,41 $P<0,001$. For patienter, hvis tumorer var HRD positive, var PFS 12,9 vs. 3,8 måneder; hazard ratio 0,38; 95 % CI 0,24-0,59; $P<0,001$, 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; $P < 0,001$ (27). De hyppigst rapporterede grad 3 og 4 bivirkninger var trombocytopeni, anæmi og neutropeni, som blev håndteret med dosismodifikation. Der påvist ikke negativ effekt på QoL for patienter i niraparib-behandling sammenlignet med placebo (28) [1b].

Niraparib monoterapi er godkendt af EMA som vedligeholdelsesbehandling af voksne patienter med recidiv af high-grade serøst epitelial ovarie cancer, der har responderet (partielt eller komplet) på platinbaseret kemoterapi. HRD og/eller BRCA mutation er altså heller ikke et krav i EMA godkendelsen for niraparib på denne indikation.

Rucaparib

Rucaparib er en PARP-hæmmer, der ikke er godkendt i Danmark. På baggrund af det randomiserede fase III forsøg ARIEL3 har FDA og EMA godkendt PARP hæmmere rucaparib som vedligeholdelsesbehandling til patienter med recidiverende ovariecancer, der udviser respons (komplet eller partielt) efter platinbaseret kemoterapi (uanset BRCA status) (29). Endvidere er rucaparib godkendt af FDA som enkeltstofbehandling til patienter med en germline og/eller somatisk BRCA-mutation, som har modtaget mindst to tidligere linjer kemoterapi, og som ikke længere kan tåle platinbaseret kemoterapi.

I ARIEL3 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 signifikant median PFS for patienter i rucaparib behandling (median PFS 10,8 vs. 5,4 måneder; hazard ratio 0.26; 95 % CI 0,30-0,45; $P < 0,0001$). 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; $P < 0,0001$. For patienter med HRD var median PFS 13,6 vs. 5,4 måneder; hazard ratio 0,32; 95 % CI 0,24-0,42; $P < 0,0001$ (30). De hyppigst rapporterede grad 3 og 4 bivirkninger var anæmi og leverpåvirkning [1b].

Alle tre 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 tilbyde platinbaseret kemoterapi til patienter med platinsensitivt recidiverende ovariecancer. Carboplatin bør gives i kombination med enten pegyleret liposomal doxorubicin, paclitaxel eller gemcitabin. Ved bekymring for intolerabel toksicitet ved kombinationsbehandling, kan der gives carboplatin monoterapi. Ved særlige toksicitetshensyn kan carboplatin substitueres med cisplatin. Patienter, som ikke tåler platiner, kan behandles med trabectedin + pegyleret liposomal doxorubicin. Såfremt patienterne har high-grade epithelial ovariecancer og ikke har fået en PARP-hæmmer efter 1. linje kemoterapi, kan dette tilbydes som vedligeholdelsesbehandling efter endt kemoterapi. I Danmark er PARP-hæmmere i juni 2021 godkendt af Medicinrådet til patienter med HRD (kun niraparib) og/eller BRCA muteret (germline eller somatisk) high-grade epithelial ovariecancer.

Alternativt kan carboplatin og pegyleret liposomal doxorubicin eller carboplatin og gemcitabin, kombineres med bevacizumab, såfremt patienten ikke tidligere har modtaget dette. Ved kombination af bevacizumab med carboplatin og pegyleret liposomal doxorubicin kan der gives 6-10 serier kemoterapi i kombination med bevacizumab, og herefter bevacizumab monoterapi til progression. Da bevacizumab normalt gives hver 3. uge og carboplatin og pegyleret liposomal doxorubicin hver 4. uge, kan det overvejes at give bevacizumab hver 2. uge, 5 eller 10 mg/kg, afhængigt af om der gives 7,5 eller 15 mg/kg hver 3. uge. Som alternativ kan anvendes carboplatin og gemcitabin, 6-10 serier med bevacizumab, 15 mg/kg hver 3. uge som i OCEANS studiet, hvor bevacizumab fortsættes til progression. Et nyt studie (MITO16b) tyder på PFS gevinst ved fortsat/genbehandling med bevacizumab ved progression efter platinbaseret kemoterapi og bevacizumab, men dette er endnu ikke godkendt som behandlingsmulighed i Danmark.

Behandling af platinresistent recidiverende ovariecancer

Beslutningsstøtteværktøj til patient med platinresistent recidiv:

<https://www.cffb.dk/beslutningsstoettevaerktoej/beslutningshjaelper/alfabetisk-oversigt-over-beslutningshjaelpere/sammen-om-valg-et-trygt-forloeb-for-den-gynaekologiske-kraeftpatient/>

(Hvis en afdeling ønsker at benytte disse beslutningsstøtteværktøjer, skal de rekvireres og printes idet de er beregnet til at anvendes i papirformat under samtalen med en patient.)

Kemoterapi

- 4. Patienter bør behandles med enkeltstof kemoterapi, hvis almentilstanden tillader dette. Enkeltstof kemoterapi til patienter med primært eller sekundært platinresistent recidiv af ovariecancer i form af liposomalt doxorubicin, paclitaxel, topotecan, gemcitabin og trabectedin er ligeværdige behandlinger (A).**

Litteratur og evidensgennemgang

Der findes ingen standard behandling for patienter, der får progression under platinbaseret behandling, eller som får recidiv inden for de første 6 måneder. Der er ingen dokumentation for, at kombinationskemoterapi er bedre end enkeltstof kemoterapi. De bedst dokumenterede kemoterapeutika er pegyleret liposomalt doxorubicin, paclitaxel, topotecan, gemcitabin og trabectedin (31, 32). Responsraterne ligger på 10-20 %, og indgang i protokollerede undersøgelser er at foretrække.

Pegyleret liposomalt doxorubicin anvendes i mange protokoller som referencebehandling over for nye stoffer og foretrækkes, da det kan gives hver 4. uge. (31, 33) Bivirkningerne er forskellige fra øvrige antracykliner med beskedent 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 paclitaxel, 80-90 mg/m² q3w er et veltolereret behandlingsregime. 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. Der er beskrevet respons i 20-62%, men oftest med kort varighed (34).

Topotecan kan anvendes i flere regimer: Intravenøst gives ugentlig behandling (dag 1, 8 og 15 q4w) eller hver 3. uge over 3-5 dage. 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. Ugentlig topotecan har en favorabel toksicitetsprofil og synes specielt velegnet til patienter med neurotoksicitet efter tidligere behandling (35).

Behandling med gemcitabin er også veltolereret af de fleste patienter. Behandling med gemcitabin er undersøgt i et randomiseret fase III design. I et randomiseret studie (n=195) blev gemcitabin 1000 mg/m² dag 1 og 8 q3w sammenlignet med PLD 50 mg/m² q4w. Behandlingerne blev fundet ligeværdige med objektiv responsrate (OR) på 9,2% hhv 11,7% (32).

I en metaanalyse af tre fase II studier er trabectedin monoterapi i forskellige regimer undersøgt. Tre-ugers regimet fandtes mere effektivt med OR på 36% sammenlignet med 16% i det ugentlige regime. De hyppigste bivirkninger er kvalme og opkastning, træthed, neutropeni og transaminase stigning. Færre bivirkninger blev set, når behandlingen blev givet over 3 timer hver 3. uge sammenlignet med over 24 timer hver 3. uge (36).

Behandlingsvalget afhænger af en samlet vurdering af patientens tilstand, herunder hensyntagen til eventuelle særlige toksicitetsproblemer under eller efter tidligere givet kemoterapi.

Targeteret behandling med bevacizumab

5. Bevacizumab-naive patienter bør tilbydes tillæg af bevacizumab til kemoterapi og efterfølgende vedligeholdelsesbehandling hermed. (A)

Litteratur og evidensgennemgang

Anbefalingerne er baseret på 1 randomiseret fase III undersøgelse.

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 patienter med platinresistent recidiv til epithelial 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-inhibitorbehandling. Godkendelsen baserer sig på AURELIA studiet (37), 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 forhold til kemoterapi alene (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=0,27).

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/m² dag 1-5 hver 3. uge. Behandling med bevacizumab fortsatte indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet. Hyppigst rapporteret toksicit var 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 [1b].

PARP hæmmere

6. PARP hæmmere (olaparib, niraparib og rucaparib) som enkeltstof-behandling hos PARP-naive patienter med BRCA mutation kan overvejes. *

* PARP hæmmere er ikke godkendt på denne indikation i DK

Litteratur og evidensgennemgang

Anbefalingerne er baseret på et fase II, single-arm studie

QUADRA studiet var et fase II, single-arm studie, der undersøgte effekten af niraparib til behandling af patienter med recidiverende high-grade serøs ovariecancer med mindst 3 tidligere behandlingslinjer bag sig. Studiet inkluderede 463 patienter fra 1. april 2015 til 1. november 2017, og database lock fandt sted 11. april 2018. Median follow-up for OS var da 12.2 mdr (IQR 3.7-22.1 mdr). ORR iflg RECIST kriterierne var 28% (38) [2b].

Endokrin behandling

7. Endokrin behandling med tamoxifen eller LH-RH agonister kan overvejes til patienter med ER positiv sygdom (C)

Litteratur og evidensgennemgang

Anbefalingerne er baseret på et retrospektivt og to små open label fase 2 studier. Studierne skelner generelt ikke mellem recidiverende eller persisterende ovariecancer. Tilsvarende skelnes ikke i alle opgørelser mellem primær vs. vedligeholdelsesbehandling.

Udover kemoterapi kan endokrin behandling være en mulighed. Bowman et al. viste, at hos patienter med kemoresistent recidiverende ovariecancer var højere niveauer af østrogen receptor (ER) ekspression associeret med sygdomsstabilisering og CA125 respons efter behandling med aromatase-inhibitoren letrozol. Andelen af patienter med HGSC vs. LGSC var ikke anført (39). Lignende resultater, offentliggjort af andre grupper, tyder på, at hhv. ER-/progesteron-receptor (PR) ekspressionsstatus, kan være en biomarkør for hormonbehandlingseffekt (40, 41). Behandling med tamoxifen og LH-RH agonister medfører et objektivt respons hos op til 10-17 % af patienterne, og behandlingen giver anledning til beskeden toksicitet. Der foreligger ikke randomiserede studier af hormonterapi som alternativ til kemoterapi ved primær/sekundær platinresistent recidiv af EOC. Særligt for low-grade serøst carcinom (LGSC), er der begyndt at komme data, der tyder på effekt. Der er behov for prospektive undersøgelser af ER score som prædiktiv biomarkør, da der ikke er nogen valideret eller universelt anvendt ER score i EOC.

Low grade serøs ovarii karcinom (LGSC)

Idet mindre end 10% af serøse karcinomer udgået fra æggestokkene er af typen "low-grade", er disse kun repræsenteret i lille antal i kliniske forsøg med ovariecancer. Det betyder, at den aktuelle behandling af LGSC er baseret på mindre, retrospektive studier samt små subgruppe-analyser i de større undersøgelser. Pga. nedsat følsomhed for kemoterapi spiller kirurgi en stor rolle ved behandling af LGSC. I takt med bedre somatisk

genprofilering er der i den systemiske behandling af LGSC desuden tiltagende fokus på antihormonel og targeteret behandling (42, 43).

Klinisk præsentation af LGSC adskiller sig ikke fra HGSC om end median alder på diagnosetidspunktet er op til 15-20 år yngre hos LGSC (median 43-46.5 år) sammenlignet med HGSC (median 63 år) (44).

I et nyligt publiceret retrospektivt studie indgik 203 patienter med LGSC i perioden mellem 1981-2013. Patienterne blev behandlet med antihormonel vedligeholdelsesbehandling (HMT) (N=133 pt.) og sammenlignet med rutine observation (OBS) (N=70 pt.) efter primær cytoreduktiv kirurgi og platinbaseret kemoterapi for FIGO stadie II-IV. Median PFS for observationsgruppen var 26,4 mdr. sammenlignet med 64,9 mdr. for HMT gruppen, mens der retrospektivt ikke fandtes signifikant forskel i OS (102 vs 115 mdr.). For undergruppen af patienter, der var makroradikalt opererede og uden tegn til recidiv, var median PFS bedre for dem, der havde fået HMT; hhv. 81 vs. 31 mdr, $P < 0,01$. Det samme var tilfældet for patienter med persisterende sygdom og HMT behandling, hvor median PFS var 38 vs. 15 mdr., $P < 0,01$ i OBS gruppen. Da studiet er retrospektivt, er der behov for prospektivt randomiserede studier (45) [2b].

Baseret på patologisk-, klinisk- og molekylær gennemgang fra flere grupper, er det generelt accepteret, at LGSC er en sygdom udgået fra æggestokkene, der opfører sig markant anderledes end HGSC. Omtrent 60% af LGSC er associeret med serøs borderline på diagnosetidspunktet. Endvidere har helgenom sekventering demonstreret at KRAS og BRAF mutationer ofte forekommer i LGSC, mens de meget sjældent ses i HGSC (46). På ASCO 2021 blev MILO studiet præsenteret, der ligeledes bekræfter at molekylær gensekventering ved LGSC er afgørende for behandlingsvalg (47).

På ESMO 2019 blev et abstract præsenteret med data fra det randomiserede studie (NCT02101788) af LGSC patienter med påvist KRAS mutation. Behandling med MEK inhibitor trametinib viste signifikant forbedret PFS sammenlignet med standard of care (SOC) fra 7,2 mdr. til 13,0 mdr. med trametinibbehandling. OS blev forbedret med 8 mdr. og var statistisk grænsesignifikant ($P = 0.054$). Signifikant forbedret PFS sås på trods af, at 68% af patienterne i SOC armen fik lov til at krydse over til den aktive arm med trametinib i studiet. Behandlingen er ikke standard i DK (48).

Immunoterapi

Et nyt prospektivt fase III studie har undersøgt effekt af immunoterapi med avelumab (immun checkpoint inhibitor) til patienter med platinresistent/refraktært recidiv i studiet JAVELIN Ovarian 200 trial, som blev præsenteret på SGO i 2019. Studiet inkluderede 556 patienter, der blev randomiseret til 3 arme hhv. avelumab monoterapi (A), avelumab + PLD kemoterapi (A+PLD), og PLD monoterapi. Primært endepunkt var OS, sekundært PFS og tertiært overall respons rate (ORR). Studiet var negativt. Den mediane OS var 15.7 mdr. i gruppen, der fik A+ PLD vs. 11,8 mdr i gruppen der fik A og 13.1 mdr. i gruppen, der fik PLD alene. PFS var hhv 3.7, 1,9 og 3.5 mdr. ORR var 17% i kombinationsarmen mod hhv. ORR på 4% i PLD-armen og knap 4% i A-armen. En præspecificeret PD-L1 analyse viste ORR på 18,5% hos pt. i PD-L1-positive undergruppe (95%

CI, 11,1-27.9), mens ORR var 3,4% hos dem, der var PD-L1 negative. Tendenser i PFS og OS favoriserede PD-L1 undergruppen, omend en validering af resultaterne er nødvendig (49).

Patientværdier og –præferencer

Ved recidivsygdom vurderes initialt om pt. er kandidat til recidivkirurgi. Såfremt inresektabelt recidiv bekræftes, vurderes om patienten er behandlingseget, og om hun ønsker yderligere systemisk terapi. Tumorbiologi, histologisk undergruppe, evt. somatisk genprofil, tidligere behandlinger, tidl. respons på kemoterapi, TFI (som fortsat har prognostisk værdi), persisterende bivirkninger, patientpræferencer og patientens nuværende symptomatologi tages alle i betragtning ved behandlingsvalg.

Fælles beslutningstagning er et samarbejde mellem klinikere og patienter, når der skal træffes beslutninger om behandling, pleje eller opfølgning under hensyntagen til den bedste videnskabelige dokumentation, der er tilgængelig, såvel som patienters værdier, præferencer og livssituation. I situationer hvor der er flere relevante muligheder, er de fleste beslutninger præferencefølsomme, dvs. den rigtige behandling kan ikke afgøres med faglig viden alene og kan variere fra patient til patient afhængigt af patienters individuelle præferencer og livssituation. Dette gør sig blandt andet gældende, når patienter oplever recidiv og skal træffe beslutning om behandling. Til at understøtte at patienter inddrages i en fælles beslutningsproces kan man anvende beslutningsstøtteredskaber. Der er udviklet 2 forskellige beslutningsstøtteredskaber til patienter med recidiv af ovariecancer. Et til patienter med "platinsensitivt" recidiv og et til patienter med "platinresistent recidiv". Disse beslutningsredskaber italesætter beslutningssituationen, indeholder faktiske og balancerede oplysninger om muligheder og fordele og ulemper for hver mulighed, inklusiv muligheden for at fravælge behandling. Beslutningsstøtteværktøjerne kan findes her:

Beslutningsstøtteværktøj til patient med platinsensitivt recidiv:

<https://www.cffb.dk/beslutningsstoettevaerktoejer/beslutningsshjaelper/alfabetisk-oversigt-over-beslutningshjaelpere/sammen-om-valg-et-trygt-forloeb-for-den-gynaekologiske-kraeftpatient-1/>

Beslutningsstøtteværktøj til patient med platinresistent recidiv:

<https://www.cffb.dk/beslutningsstoettevaerktoejer/beslutningsshjaelper/alfabetisk-oversigt-over-beslutningshjaelpere/sammen-om-valg-et-trygt-forloeb-for-den-gynaekologiske-kraeftpatient/>

Hvis en afdeling ønsker at benytte disse beslutningsstøtteværktøjer, skal de rekvireres og printes idet de er beregnet til at anvendes i papirformat under samtalen med en patient.

Bemærkninger og overvejelser

Det anbefales at følge algoritmen vist i Figur 1 ved overordnet vurdering af behandlingstiltag ved recidiverende ovariecancer.

4. Referencer

1. Wilson MK, Pujade-Lauraine E, Aoki D, Mirza MR, Lorusso D, Oza AM, et al. Fifth Ovarian Cancer Consensus Conference of the Gynecologic Cancer InterGroup: recurrent disease. *Ann Oncol*. 2017;28(4):727-32.
2. Alsop K, Fereday S, Meldrum C, deFazio A, Emmanuel C, George J, et al. BRCA mutation frequency and patterns of treatment response in BRCA mutation-positive women with ovarian cancer: a report from the Australian Ovarian Cancer Study Group. *J Clin Oncol*. 2012;30(21):2654-63.
3. Friedlander M, Trimble E, Tinker A, Alberts D, Avall-Lundqvist E, Brady M, et al. Clinical trials in recurrent ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2011;21(4):771-5.
4. Jaaback K, Johnson N. Intraperitoneal chemotherapy for the initial management of primary epithelial ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006(1):CD005340.
5. Trillsch F, Mahner S, Hilpert F, Davies L, García-Martínez E, Kristensen G, et al. Prognostic and predictive effects of primary versus secondary platinum resistance for bevacizumab treatment for platinum-resistant ovarian cancer in the AURELIA trial. *Ann Oncol*. 2016;27(9):1733-9.
6. Monk BJ, Herzog TJ, Tewari KS. Evolution of Chemosensitivity and Resistance Assays as Predictors of Clinical Outcomes in Epithelial Ovarian Cancer Patients. *Curr Pharm Des*. 2016;22(30):4717-28.
7. 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*. 2003;361(9375):2099-106.
8. 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. *J Clin Oncol*. 2006;24(29):4699-707.
9. Pujade-Lauraine E, Wagner U, Aavall-Lundqvist E, GebSKI 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. *J Clin Oncol*. 2010;28(20):3323-9.
10. 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.
11. Monk BJ, Herzog TJ, Kaye SB, Krasner CN, Vermorken JB, Muggia FM, et al. Trabectedin plus pegylated liposomal Doxorubicin in recurrent ovarian cancer. *J Clin Oncol*. 2010;28(19):3107-14.
12. 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.
13. 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.
14. Colombo N, Gadducci A, Sehouli J, Biagioli E, Nyvang GB, Riniker S, et al. LBA30 INOVATYON study: Randomized phase III international study comparing trabectedin/PLD followed by platinum at progression vs carboplatin/PLD in patients with recurrent ovarian cancer progressing within 6-12 months after last platinum line. *Annals of Oncology*. 2020;31:S1161.
15. 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. *J Clin Oncol.* 2012;30(17):2039-45.
16. EMA. EPAR Bevacozumab [
 17. Pfisterer J, Shannon CM, Baumann K, Rau J, Harter P, Joly F, et al. Bevacizumab and platinum-based combinations for recurrent ovarian cancer: a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2020;21(5):699-709.
 18. Coleman RL, Brady MF, Herzog TJ, Sabbatini P, Armstrong DK, Walker JL, et al. Bevacizumab and paclitaxel-carboplatin chemotherapy and secondary cytoreduction in recurrent, platinum-sensitive ovarian cancer (NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group study GOG-0213): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017;18(6):779-91.
 19. Pignata S, Lorusso D, Joly F, Gallo C, Colombo N, Sessa C, et al. Carboplatin-based doublet plus bevacizumab beyond progression versus carboplatin-based doublet alone in patients with platinum-sensitive ovarian cancer: a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2021;22(2):267-76.
 20. 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. *Lancet Oncol.* 2014;15(8):852-61.
 21. Ledermann J, Harter P, Gourley C, Friedlander M, Vergote I, Rustin G, et al. Olaparib maintenance therapy in platinum-sensitive relapsed ovarian cancer. *N Engl J Med.* 2012;366(15):1382-92.
 22. 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. *Lancet Oncol.* 2016;17(11):1579-89.
 23. 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. *Lancet Oncol.* 2017;18(9):1274-84.
 24. 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. *Lancet Oncol.* 2018;19(8):1126-34.
 25. Poveda A, Floquet A, Ledermann JA, Asher R, Penson RT, Oza AM, et al. Final overall survival (OS) results from SOLO2/ENGOT-ov21: A phase III trial assessing maintenance olaparib in patients (pts) with platinum-sensitive, relapsed ovarian cancer and a BRCA mutation. *Journal of Clinical Oncology.* 2020;38(15_suppl):6002-.
 26. Penson RT, Valencia RV, Cibula D, Colombo N, Leath CA, 3rd, Bidzinski M, et al. Olaparib Versus Nonplatinum Chemotherapy in Patients With Platinum-Sensitive Relapsed Ovarian Cancer and a Germline BRCA1/2 Mutation (SOLO3): A Randomized Phase III Trial. *J Clin Oncol.* 2020;38(11):1164-74.
 27. Mirza MR, Monk BJ, Herrstedt J, Oza AM, Mahner S, Redondo A, et al. Niraparib Maintenance Therapy in Platinum-Sensitive, Recurrent Ovarian Cancer. *N Engl J Med.* 2016;375(22):2154-64.
 28. 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. *Lancet Oncol.* 2018;19(8):1117-25.
 29. FDA. FDA approves rucaparib for maintenance treatment of recurrent ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-rucaparib-maintenance-treatment-recurrent-ovarian-fallopian-tube-or-primary-peritoneal>; 2018 [updated 04/06/2018].

30. 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*. 2017;390(10106):1949-61.
31. 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. *J Clin Oncol*. 2001;19(14):3312-22.
32. 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. *J Clin Oncol*. 2007;25(19):2811-8.
33. 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.
34. Baird RD, Tan DS, Kaye SB. Weekly paclitaxel in the treatment of recurrent ovarian cancer. *Nat Rev Clin Oncol*. 2010;7(10):575-82.
35. 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. *J Clin Oncol*. 2011;29(2):242-8.
36. del Campo JM, Sessa C, Krasner CN, Vermorken JB, Colombo N, Kaye S, et al. Trabectedin as single agent in relapsed advanced ovarian cancer: results from a retrospective pooled analysis of three phase II trials. *Med Oncol*. 2013;30(1):435.
37. 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. *J Clin Oncol*. 2014;32(13):1302-8.
38. Moore KN, Secord AA, Geller MA, Miller DS, Cloven N, Fleming GF, et al. Niraparib monotherapy for late-line treatment of ovarian cancer (QUADRA): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2019;20(5):636-48.
39. Bowman A, Gabra H, Langdon SP, Lessells A, Stewart M, Young A, et al. CA125 response is associated with estrogen receptor expression in a phase II trial of letrozole in ovarian cancer: identification of an endocrine-sensitive subgroup. *Clin Cancer Res*. 2002;8(7):2233-9.
40. Smyth JF, Gourley C, Walker G, MacKean MJ, Stevenson A, Williams AR, et al. Antiestrogen therapy is active in selected ovarian cancer cases: the use of letrozole in estrogen receptor-positive patients. *Clin Cancer Res*. 2007;13(12):3617-22.
41. Gershenson DM, Sun CC, Iyer RB, Malpica AL, Kavanagh JJ, Bodurka DC, et al. Hormonal therapy for recurrent low-grade serous carcinoma of the ovary or peritoneum. *Gynecol Oncol*. 2012;125(3):661-6.
42. Ricciardi E, Baert T, Ataseven B, Heitz F, Prader S, Bommert M, et al. Low-grade Serous Ovarian Carcinoma. *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 2018;78(10):972-6.
43. Slomovitz B, Gourley C, Carey MS, Malpica A, Shih IM, Huntsman D, et al. Low-grade serous ovarian cancer: State of the science. *Gynecol Oncol*. 2020;156(3):715-25.
44. Gershenson DM, Sun CC, Lu KH, Coleman RL, Sood AK, Malpica A, et al. Clinical behavior of stage II-IV low-grade serous carcinoma of the ovary. *Obstet Gynecol*. 2006;108(2):361-8.
45. Gershenson DM, Bodurka DC, Coleman RL, Lu KH, Malpica A, Sun CC. Hormonal Maintenance Therapy for Women With Low-Grade Serous Cancer of the Ovary or Peritoneum. *J Clin Oncol*. 2017;35(10):1103-11.
46. Gershenson DM, Birrer MJ. Management of low-grade, serous carcinomas of the ovary UpToDate2019 [Available from: <https://www.uptodate.com/contents/management-of-low-grade-serous-carcinomas-of-the-ovary>.

47. Monk BJ, Grisham RN, Banerjee S, Kalbacher E, Mirza MR, Romero I, et al. MILO/ENGOT-ov11: Binimetinib Versus Physician's Choice Chemotherapy in Recurrent or Persistent Low-Grade Serous Carcinomas of the Ovary, Fallopian Tube, or Primary Peritoneum. *J Clin Oncol*. 2020;38(32):3753-62.
48. Gershenson DM, Miller A, Brady W, Paul J, Carty K, Rodgers WH, et al. A Randomized Phase II/III Study to Assess the Efficacy of Trametinib in Patients with Recurrent or Progressive Low-Grade Serous Ovarian or Peritoneal Cancer. Presented at 2019 ESMO Congress. 2019.
49. Pujade-Lauraine E, Fujiwara K, Ledermann JA, Oza AM, Kristeleit RS, Ray-Coquard IL, et al. Avelumab alone or in combination with pegylated liposomal doxorubicin versus pegylated liposomal doxorubicin alone in platinum-resistant or refractory epithelial ovarian cancer: Primary and biomarker analysis of the phase III JAVELIN Ovarian 200 trial. *Gynecologic Oncology*. 2019;154:21-2.
50. 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.
51. 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.
52. 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.
53. 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. *J Clin Oncol*. 2012;30(10):1080-6.
54. 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.
55. 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.
56. Woopen H, Braicu E, Richter R, Schnuppe K, Krabisch P, Boxler T, et al. 939PDQuality of life and symptoms in longterm survivors with ovarian cancer: It's still an issue. Expression VI – Carolin meets HANNA – holistic analysis of long-term survival with ovarian cancer: The international NOGGO, ENGOT and GCIG survey. *Annals of Oncology*. 2018;29.
57. Colombo N, Sessa C, du Bois A, Ledermann J, McCluggage WG, McNeish I, et al. ESMO-ESGO consensus conference recommendations on ovarian cancer: pathology and molecular biology, early and advanced stages, borderline tumours and recurrent disease†. *Ann Oncol*. 2019;30(5):672-705.

5. Metode

Litteratursøgning

Denne retningslinje er en opdatering af eksisterende retningslinjer, og studier publiceret efter udgivelse af disse er medtaget i denne retningslinje ved ad hoc søgninger.

Litteraturgennemgang

Ovariecancerarbejdsgruppen har gennemgået litteraturen, vægtet publikationerne, syntetiseret resultaterne og vurderet evidensen ud fra Oxford hierarkiet.

Formulering af anbefalinger

Den opdaterede retningslinje er primært formuleret af onkologerne Trine Lembrecht Jørgensen og Trine Zeeberg Iversen i et tæt samarbejde med onkologerne Mansoor Raza Mirza, Karina Dahl Steffensen og Mette Hæe. Oplægget til revision af retningslinjerne har været sendt til gruppens øvrige medlemmer, og derefter tilrettet med indkomne konstruktive forslag og litteratur.

Interessentinvolvering

Patientorganisationer samt andre DMCG'er 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 og habilitet

På vegne af DGCG:

- Ph.D. Berit Jul Mosgaard, Gynækolog, Overlæge, Gynækologisk afd. Rigshospitalet
- Dr. Med. Lone Kjeld Pedersen, Gynækolog, Overlæge, Gynækologisk afd., Odense Universitetshospital
- Ph.D. Signe Frahm Bjørn, Gynækolog, Overlæge, Gynækologisk afd. Rigshospitalet
- Thora Christiansen, Gynækolog, Overlæge, Gynækologisk afd. Rigshospitalet
- Professor, Ph.D, Karina Dahl Steffensen Onkolog, Overlæge, Onkologisk afd., Vejle Sygehus
- Ph.D. Trine Lembrecht Jørgensen, Onkolog, Afdelingslæge, Onkologisk afd. Odense Universitetshospital
- Ph.D, Trine Zeeberg Iversen, Onkolog, Afdelingslæge, Onkologisk afd. Herlev Universitetshospital
- Afdelingslæge, Mette Hæe, Onkologisk afdeling, Aarhus Universitetshospital
- Overlæge, Mansoor Raza Mirza, Onkologisk Klinik, Rigshospitalet

- Ph.D. Malene Grubbe Hildebrandt, overlæge, Nuklearmedicinsk afdeling, Odense Universitetshospital
- Overlæge, Trine Thorborg Lok, Patologiafdelingen, Rigshospitalet
- Patolog. Overlæge Iben Joensen, Patologi afd. Odense Universitetshospital
- Patolog. Afdelingslæge Julie Brask. Patologi afd. Rigshospitalet

Jf. Habilitetspolitikken indsættes nedenstående tekst og link:

For detaljerede samarbejdsrelationer henvises til deklaration via Lægemiddelstyrelsens hjemmeside:

<https://laegemiddelstyrelsen.dk/da/godkendelse/sundhedspersoners-tilknytning-til-virksomheder/lister-over-tilknytning-til-virksomheder/apotekere,-laeger,-sygeplejersker-og-tandlaeger>.

Samlet vurdering af habilitet for forfattergruppen: Flere af forfatterne til denne retningslinje har haft samarbejde med medicinalfirmaer i 2021. Samarbejdet omfatter forsøgsprotokoller, undervisning, rejser og deltagelse i ekspertmøder i forskellige sammenhænge og med forskellige medicinalfirmaer. Det er formanden Berit Jul Mosgaard opfattelse og vurdering, at ovenstående samarbejdsrelationer ikke har indflydelse på retningslinjearbejdet.

Version af retningslinjeskabelon

Retningslinjen er udarbejdet i version 9.2 af skabelonen.

6. Monitorering

Der er aktuelt ingen nationale indikatorer for monitorering af medicinsk behandling af recidiverende ovariecancer.

7. Bilag

Bilag 1 – Bivirkninger til behandling

Carboplatin

Dosisafhængig knoglemarvsdepression, især trombocytopeni 2-3 uger efter behandling. Kvalme og opkastninger. Vævsnekrose ved ekstravasalinfusion. Elektrolytforstyrrelser i form af hypomagnesæmi, 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 PLD overfor carboplatin-paclitaxel (3 randomiserede undersøgelser med 1.976 patienter). I PLD- armen sås øget mucositis/stomatitis og GI toksicitet, men nedsat forekomst af allergi, neuropati og alopeci (33). Livskvaliteten var ens i de to grupper.

Paclitaxel

Udover velkendte bivirkninger til kemoterapi såsom 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.

Docetaxel

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

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 undersøgte cancerdiagnoser var risikoen for fatale bivirkninger størst for patienter behandlet med carboplatin og/eller taxan, hvilket formentligt forklarer, at ovariecancer havde den næsthøjeste relative risiko. Forekomsten af fatale bivirkninger var ikke afhængig af dosis af bevacizumab (50). Herudover har bevacizumab kendte bivirkninger hos 20-25% i form af hypertension og proteinuri, mens 1-10 % oplever dårlig sårheling, og under 1 % udvikler posterior reversibelt endocefalopati-syndrom (PRES).

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 (51) .

En senbivirkning, som har påkaldt sig interesse i de senere år, er nedsat hukommelse og koncentrationsevne og dårligere kognitiv funktion. Mange patienter rapporterer om manglende evne til "multitasking", 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(52-55) 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 (54) viste, at patienter, der havde fået kemoterapi, generelt scorede lidt ringere end deres 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.

Sekundære tumorer: Ved længere tids behandling med alkylerende kemoterapi må den mutagene og muligt cancerogene effekt, især risiko for MDS og akut leukæmi, have in mente.

På ESMO i 2018 blev vist en opgørelse for 239 ovariecancer langtidsoverleveres kroniske bivirkninger mere end 8 år efter diagnosen. Næsten halvdelen af patienterne havde FIGO st. III/IV sygdom på diagnosetidspunktet, Alle var opereret og 90% havde modtaget kemoterapi. 52% fik recidiv og 40% var i behandling på tidspunktet for opgørelse af data. Kroniske bivirkninger 8 år efter diagnosen var fatigue (35,7%), knoglesmerter (29,8%), neuropati (25%) og hukommelsesbesvær (23,8%) (56).

Bemærkninger og overvejelser

Generelt bygger ovenstående vejledning på ESMO-ESGO consensus conference recommendations on ovarian cancer (57).

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.