



# Ovariecancer

– Kirurgi ved recidiv

## Version 2.1

### **GODKENDT**

#### **Faglig godkendelse**

29. april 2022 (DGCG)

#### **Administrativ godkendelse**

15. september 2022 (Sekretariatet for Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet)

### **REVISION**

Planlagt: 1. juni 2024

### **INDEKSERING**

c. ovarii, kirurgi ved recidiv, DGCG

## Indholdsfortegnelse

Nyt siden sidst (ændringslog).....	2
1. Anbefalinger (Quick guide).....	2
Kirurgi ved recidiv af ovariecancer.....	2
2. Introduktion .....	3
3. Grundlag .....	4
Kirurgi ved recidiv af ovariecancer.....	4
4. Referencer .....	8
5. Metode .....	9
6. Monitorering .....	10
7. Bilag .....	10
8. Om denne kliniske retningslinje.....	11

## Nyt siden sidst (ændringslog)

Nyt siden version 2.0

Retningslinjeafsnit	Beskrivelse af ændring
Quick guide	Quick guide tilføjet.

## 1. anbefalinger (Quick guide)

### Kirurgi ved recidiv af ovariecancer

1. **Patienter med platinsensitiv ovariecancer, der er AGO positive, kan tilbydes operation, hvis man vurderer at kunne opnå R0 (A)**
2. **Patienter med platinsensitiv ovariecancer med lang sygdomsfri periode (> 16 måneder), god performancestatus, CA-125 < 105 og få recidiv-foci kan tilbydes operation, hvis man vurderer at kunne opnå R0 (A)**
3. **Patienter, der ikke opfylder ovenstående kan vurderes individuelt, men kun i særlige tilfælde tilbydes kirurgi, og kun hvis man vurderer at kunne opnå R0 (D)**

## 2. Introduktion

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

### Formål

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

Det har i mange år været kutyme at tilbyde operation ved recidiv, til trods for, at der ikke var evidens på området. Der foreligger nu studier, der viser øget overlevelse ved også at tilbyde operation i udvalgte tilfælde af recidiv.

### Patientgruppe

Alle ovariecancerpatienter med recidiv mere end seks måneder efter afsluttet 1. linie kemoterapi.

### Målgruppe for brug af retningslinjen

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

## 3. Grundlag

### Kirurgi ved recidiv af ovariecancer

- 1. Patienter med platinsensitiv ovariecancer, der er AGO positive, kan tilbydes operation, hvis man vurderer at kunne opnå R0 (A)**
- 2. Patienter med platinsensitiv ovariecancer, med lang sygdomsfri periode (> 16 måneder), god performancestatus, CA-125 < 105 og få recidiv-foci kan tilbydes operation, hvis man vurderer at kunne opnå R0 (A)**
- 3. Patienter, der ikke opfylder ovenstående kan vurderes individuelt, men kun i særlige tilfælde tilbydes kirurgi, og kun hvis man vurderer at kunne opnå R0 (D)**

#### Litteratur og evidensgennemgang

Anbefaling 1 er baseret på tre randomiserede studier, et review omfattende de tre studier, og et retrospektivt studie

Der foreligger i dag tre randomiserede studier, der belyser effekten af kirurgi i tilfælde af tilbagefald af platinfølsom ovariecancer: DESKTOP III-studiet (1), GOG213 (2) og Shi et al. (3).

DESKTOP III studiet, der er et prospektivt randomiseret multicenter studie med 407 patienter, hvor man ville vurdere, hvorvidt ekstensiv cytoreduktiv kirurgi efterfulgt af platin-baseret kombinationsterapi kan øge den samlede overlevelse sammenlignet med platin-baseret, viste at median overall survival var 53.7 måneder i kirurgi-armen og 46.0 måneder i ikke-kirurgi armen (hazard ratio for death, 0.75; 95% confidence interval, 0.59 to 0.96; P = 0.02). Man opnåede komplet cytoreduktion hos 75,7 % af patienterne, og det var denne gruppe der havde størst effekt af kirurgi med en median overall survival på 61.9 måneder. Man fandt, at operation for recidiv ikke indebar højere morbiditet eller mortalitet end primær debulking operation for avanceret sygdom (1b). Forud for det randomiserede AGO-studie (DESKTOP III) ligger det retrospektive AGO-DESKTOP I, der tydeligt viste, at patienter kun havde fordel af kirurgi, hvis man opnåede komplet tumorreduktion. Tre uafhængige prædiktive faktorer for makroradikal kirurgi var 1) God performance status (ECOG 0), 2) Makroradikal operation ved primær kirurgi (eller hvis ukendt da alternativt FIGO st. I/II), og 3) Ingen ascites ( $\leq$  500 ml) på tidspunktet for recidiv. Disse tre faktorer grundlagde AGO-score. AGO-score betegnes positiv, hvis alle tre faktorer er til stede. I AGO-DESKTOP II [1] fandt man, at makroradikal operation blev opnået hos 76 % (95 %-CI: 69 %-84 %) af patienterne med positiv score, hvilket indikerede, at dette var brugbart som prædiktiv score. Hypotesen, at positiv AGO-score kunne forudsige makroradikal tumordebulking hos mere end 2/3 af patienterne med 95 % sandsynlighed, var hermed bekræftet.

Det er imidlertid endnu uklart, hvorvidt en positiv AGO-score blot selekterer patienter med mindre biologisk aggressiv tumor, som ligeledes ville respondere på kemoterapi alene, eller, hvorvidt det er en score, som egner sig til udvælgelse af patienter, som virkelig profiterer af kirurgi.

GOG213 er et randomiseret studie, der havde to formål, dels at belyse om vedligeholdelsesbehandling med Bevacizumab kunne øge overlevelsen, dels om sekundær cytoreduktion efterfulgt af kemoterapi kunne øge overlevelsen. Man fandt ingen effekt af recidivkirurgi på OS (HR= 1,28 (0,92-1,78)) eller på PFS (HR= 0,88 (0,70-1,11)), men stratificeret på det operative resultat, fandt man en effekt på PFS for de patienter, der opnåede R0 vs non-R0 (HR=0,51 (0,36-0,72)), men ikke signifikant effekt på OS (HR=0,67 (0,41-1,08)), og at PFS for de patienter, der opnåede R0 var signifikant bedre end blandt patienter, der ikke blev opereret (HR0,68 (0,51-0,90)). Man opnåede R0 hos 64% af patienterne (ITT-populationen). Studiet har siden været kritiseret for sit design, for at knap halvdelen af patienterne var asiater, og for at 84% fik Bevacizumab i anden linie behandlingen. Ydermere har det undret, at man kun opnåede R0 hos 64 %, hvilket dels kan bero på andre og mindre restriktive inklusionskriterier end i DESKTOP III studiet, dels på de Centre, der har deltaget. Endelig fordrede styrkeberegningerne 250 events, og ved præsentationen, havde man kun set 147 events (2) (1b).

Det kinesiske studie SOC-1 er et multicenter, open-label, randomiseret, fase 3 studie, der inkluderede 357, som var potentielt resektable ud fra "The international model (iMODEL) score" og PET-CT imaging (3). iMODEL score består af seks variable: International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) stadie, residual tumor efter primær kirurgi, platin-frit interval, Eastern Cooperative Oncology Group performance status, cancer antigen 125 ved tilbagefaldet og mængden af ascites ved tilbagefaldet. Der er således tale om en kombination af AGO-kriterierne og kriterierne i GOG-studiet. En iMODEL score på  $\leq 4,7$  forudsiger potentiel R0. Median progressionfri overlevelse var 17,4 måneder (95% CI 15,0-19,8) i kirurgi gruppen mod 11,9 måneder (10,0-13,8) i ikke-kirurgi gruppen (hazard ratio [HR] 0,58; 95% CI 0,45-0,74;  $p < 0,0001$ ) (1b). Ved interim overall survival analyse, fandt man median overlevelse på 58,1 måneder (95% CI ikke estimeret) i kirurgi gruppen og 53,9 måneder (42,2-65,5) i ikke-kirurgi gruppen (HR 0,82, 95% CI 0,57-1,19), men endeligt resultat afventes.

Ovenstående studier har brugt forskellige kriterier i deres selektion af patienter til recidivkirurgi. Zang et Zu (3) beskriver en ny model iMODEL, der inkluderer de kriterier fra såvel DESKTOP III, GOG 213 og SOC-1 studierne, som på publikationstidspunktet i 2019 desværre endnu ikke havde de endelige resultater. Jiang et Li (4) forsøger i deres prediktionsmodel for komplet cytoreduktion at kombinere selektionskriterierne fra DESKTOP III (god performace status, ingen residual tumor (RD) ved primære operation (eller FIGO I/II, ingen ascites på recidiv tidspunktet ( $< 500$  ml), Tabel 1) og SOC-1 (TIAN model (5) FIGO stadie, RD efter primær operation, Progressionsfrit interval (PFI), ECOG performance status, CA-125 ved recidiv og ingen ascites, Tabel 2) og Memorial Sloan Kettering (MSK) kriterier (sygdomsfrit interval, antal recidiv foci og mere end 20 noduli af carcinose, Tabel 3). De to førstnævnte er prospektivt evalueret, mens MSK ikke er valideret prospektivt. I vurderingen af de forskellige modeller fremhæves, at AGO score kan identificere passende kandidater til sekundær cytoreduktiv kirurgi (SCS), med komplet makroradikal resektion (CGR) på 89,3% hhv. 66,7% hos patienter med positiv hhv. negativ AGO score. Dette indikerer, at AGO score ikke har en særlig god negativ prediktiv værdi. Selektionskriterierne for kirurgi til patienter med negativ AGO score var ikke standardiseret, men ikke desto mindre kunne 38% af patienterne med negativ AGO score opnå R0 efter SCS og PFS var på niveau med patienter med positiv AGO score. Dette aspekt viser, at AGO score ikke påvirker patientens inresektabilitet. Konklusionen er derfor at man bør gennemføre studier til afklaring af den prædiktive og prognostiske betydning af en negativ score. Samlet har de forskellige modeller styrker og svagheder i

forhold til at kunne identificere den undergruppe af patienter, der måtte have gavn af recidivkirurgi, men modellerne kunne forfines ved at tilføje MR eller PET-CT for eksklusion af patienter til SCS (2a).

Table 1

AGO score

Predictive parameters of R0

Platinum-sensitive ROC

Good performance status (ECOG 0)

No residual disease after primary surgery (or, alternatively, FIGO I/II)

Absence of ascites in preoperative imaging (<500 ml)

AGO, Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie; CGR, complete gross resection; ROC, recurrent ovarian cancer; FIGO, International Federation of Gynecology and Obstetrics; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group.

Table 2

Tian model

Impact factors Scoring

	0	0.8	1.5	1.8	2.4	3.0
FIGO stage	I/II	III/IV				
RD after primary surgery	0		>0			
PFI (months)	≥16				<16	
ECOG performance status	0–1				2–3	
CA125 at recurrence (U/ml)	≤105			>105		
Ascites at recurrence	Absent			_____		Present

FIGO, International Federation of Gynecology and Obstetrics; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; RD, residual disease; PFI, progression-free interval.

Table 3

MSK criteria

Disease-free interval	Single site	Multiple sites: no carcinomatosis	Carcinomatosis <sup>a</sup>
6–12 months	Offer SCS	Consider SCS	No SCS
12–30 months	Offer SCS	Offer SCS	Consider SCS
>30 months	Offer SCS	Offer SCS	Offer SCS

MSK, Memorial Sloan Kettering; SCS, secondary cytoreductive surgery.

<sup>a</sup>Carcinomatosis was defined as the presence of 20 tumor nodules noted at the time of surgery.

Ved positiv AGO-score kan makroradikal operation opnå hos 76 % (Evidens 2a)

Perioperativ morbiditet og mortalitet ved recidivkirurgi er som ved primær operation for avanceret ovariecancer (Evidens 1a)

AGO positive patienter kan opnå forlænget PFS, TFST og OS ved makroradikal kirurgisk behandling (Evidens 1b)

Patienter med lang sygdomsfri periode > 16 måneder, få recidiv foci, CA-125 < 105 og god PS har signifikant bedre PFS ved kirurgi + kemoterapi sammenlignet med kemoterapi alene (Evidens 1b)

Anbefalingen er derfor, at man drøfter mulighed for operation med patienter, med platinfølsomt recidiv, hvis de er AGO-score positive med henblik på at forlænge PFS og OS. Operation kan også overvejes hos patienter med god PS, lang sygdomsfri periode > 16 måneder, CA-125 < 105 og få recidiv-foci med henblik på at forlænge PFS.

### Patientværdier og – præferencer

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

### Rationale

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

### Bemærkninger og overvejelser

Man bør inddrage flere variable end AGO-score, når patientens chance for makroradikal operation vurderes.



## 4. Referencer

1. Harter P, Sehouli J, Vergote I, Ferron G, Reuss A, Meier W, et al. Randomized Trial of Cytoreductive Surgery for Relapsed Ovarian Cancer. *N Engl J Med*. 2021;385(23):2123-31.
2. 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.
3. Shi T, Zhu J, Feng Y, Tu D, Zhang Y, Zhang P, et al. Secondary cytoreduction followed by chemotherapy versus chemotherapy alone in platinum-sensitive relapsed ovarian cancer (SOC-1): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2021;22(4):439-49.
4. Jiang C, Li Z. Prediction Models for Complete Resection in Secondary Cytoreductive Surgery of Patients With Recurrent Ovarian Cancer. *Front Oncol*. 2021;11:674637.
5. Tian WJ, Chi DS, Sehouli J, Tropé CG, Jiang R, Ayhan A, et al. A risk model for secondary cytoreductive surgery in recurrent ovarian cancer: an evidence-based proposal for patient selection. *Ann Surg Oncol*. 2012;19(2):597-604.

## 5. Metode

### Litteratursøgning

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

### Litteraturgennemgang

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

### Formulering af anbefalinger

Anbefalingerne er formuleret af medlemmerne af ovariecancer arbejdsgruppen.

### Interessentinvolvering

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

### Høring og godkendelse

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

### Anbefalinger, der udløser betydelig merudgift

Ingen anbefalinger vurderes at udløse en betydelig merudgift.

### Forfattere og habilitet

På vegne af DGCG:

- Gynækolog. Overlæge, ph.d. Berit Jul Mosgaard, Gynækologisk afd. Rigshospitalet
- Gynækolog. Professor 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
- Onkolog, Afdelingslæge Mette Hæe.
- Onkolog, Afdelingslæge Trine Zeeberg Iversen. Afdeling for kræftbehandling, Herlev Hospital
- Onkolog, Afdelingslæge ph.d. Trine Lembrecht Jørgensen, Onkologisk Afdeling, Odense Universitetshospital
- Onkolog, Overlæge Mansoor Mirza, Onkologisk afdeling, Rigshospitalet
- Patolog. Overlæge Iben Joensen, Patologi afd. Odense Universitetshospital

- Patolog. Overlæge Julie Brask. Patologi afd. Rigshospitalet
- Patolog. Overlæge Trine Thorborg Lok. Patologi afd. Rigshospitalet
- Nuklearmediciner. Overlæge, ph.d. Malene Grubbe Hildebrandt, Nuklearmedicinsk afd., Odense Universitetshospital

Ingen af forfatterne har interessekonflikter i arbejdet med retningslinjen.

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>

Version af retningslinjeskabelon

Retningslinjen er udarbejdet i version 9.2.1 af skabelonen.

## 6. Monitorering

Der er aktuelt ingen nationale indikatorer for recidivkirurgi.

## 7. Bilag

Denne 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](http://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](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 sidehenvisning 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.