



Ovariecancer

- Medicinsk behandling af primær ovariecancer stadie I-IIA

Version 1.0

GODKENDT

Faglig godkendelse

1. juni 2019 (DMCG)

Administrativ godkendelse

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

REVISION

Planlagt: 30. juni 2022

INDEKSERING

DGCG, c. ovarii, ovariecancer, stadie I,
stadie IIA, kemoterapi

Indholdsfortegnelse

1. Anbefalinger (Quick guide).....	2
Medicinsk behandling af primær ovariecancer stadie I-IIA	2
Flowchart for behandling	3
2. Introduktion	5
3. Grundlag	6
Medicinsk behandling af primær ovariecancer stadie I-IIA	6
4. Referencer	9
5. Metode	11
6. Monitorering	12
7. Bilag	12
8. Om denne kliniske retningslinje.....	13

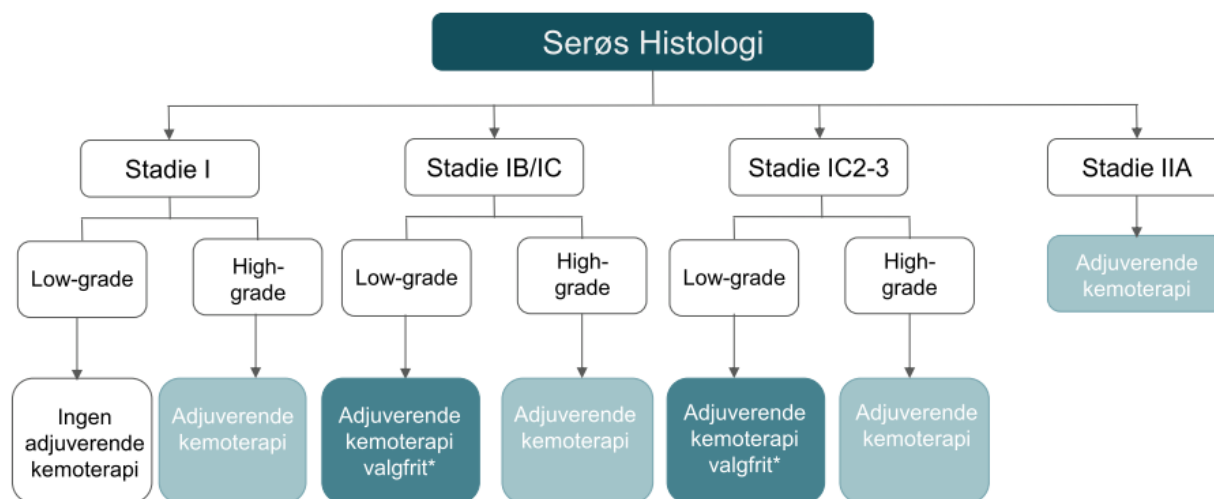
1. Anbefalinger (Quick guide)

Medicinsk behandling af primær ovariecancer stadie I-IIA

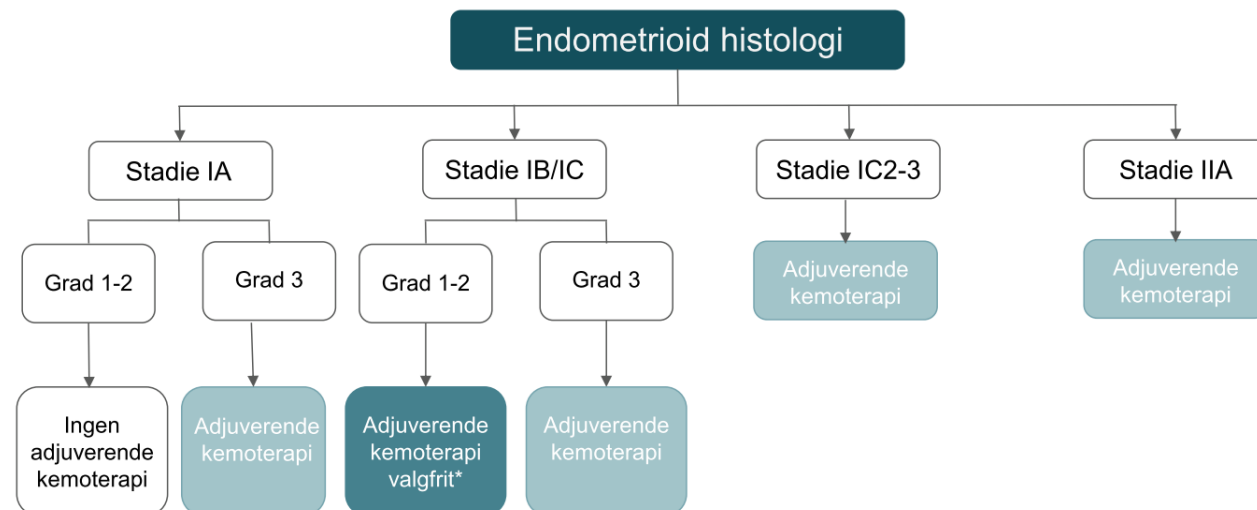
- 1. Adjuverende kemoterapi bør tilbydes patienter med tidlig stadium ovariecancer (stadie I-IIA) med undtagelsen fuldt stadieinddelte patienter med følgende karakteristika:**
 - Stadie IA, low-grade serøs
 - Stadie IA, grad 1 og 2 endometrioid
 - Stadie IA, grad 1 og 2 mucinøs (ekspansil invasion) (A)
- 2. Gevinst ved adjuverende kemoterapi er usikker for patienter med følgende karakteristika og bør diskuteres på individuel basis:**
 - Stadie IA og IB/C1 clear celle karcinom
 - Stadie IB /C, grad 1 og 2 endometrioid
 - Stadie IB/C low-grade serøst
 - Stadie IC, grad 1 og 2 mucinøs (ekspansil invasion)
 - Stadie IA, mucinøs (infiltrativ invasion) (C)
- 3. Til patienter med tidlig stadier, der kræver adjuverende kemoterapi kan følgende acceptable behandlingsregimer tilbydes:**
 - Carboplatin monoterapi eller
 - Carboplatin/Taxan kombinationsterapi (A)
- 4. For patienter, der får modtager adjuverende monoterapi carboplatin anbefales 6 serier (A)**
- 5. For patienter, der behandles med kombinationen af carboplatin/taxan anbefales mindst 3 serier undtagen for high-grade serøs histologi eller stadium IC (uanset histologisk subtype) hvor 6 serier anbefales (B)**

Flowchart for behandling

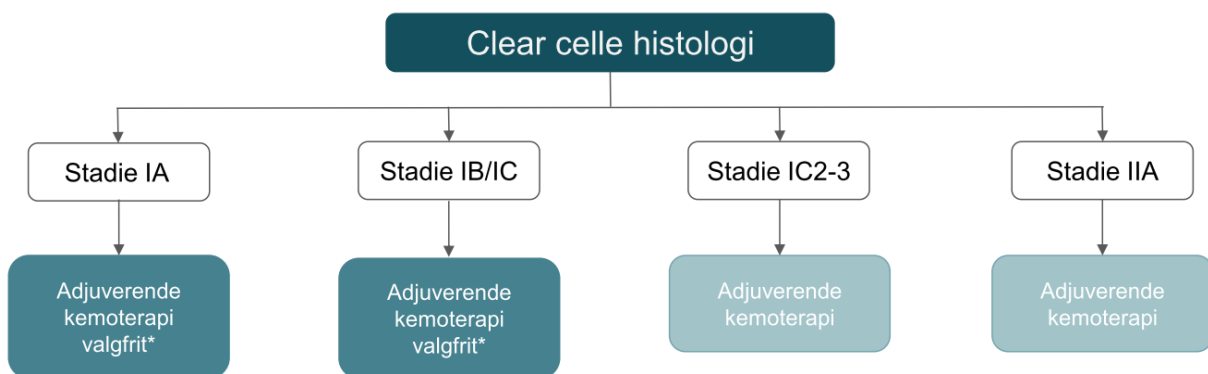
En konsensuskonference om ovariecancer behandling foranlediget af European Society of Gynecological Oncology (ESGO) og European Society of Medical Oncology (ESMO) fandt sted i april 2018 med deltagere fra 20 lande som blandt andet gennemgik evidensen for behandling af tidlig ovariecancer. Nedenfor er der indsat de behandlingsalgoritmer, som er anbefalet som resultatet af denne konsensuskonference (1).



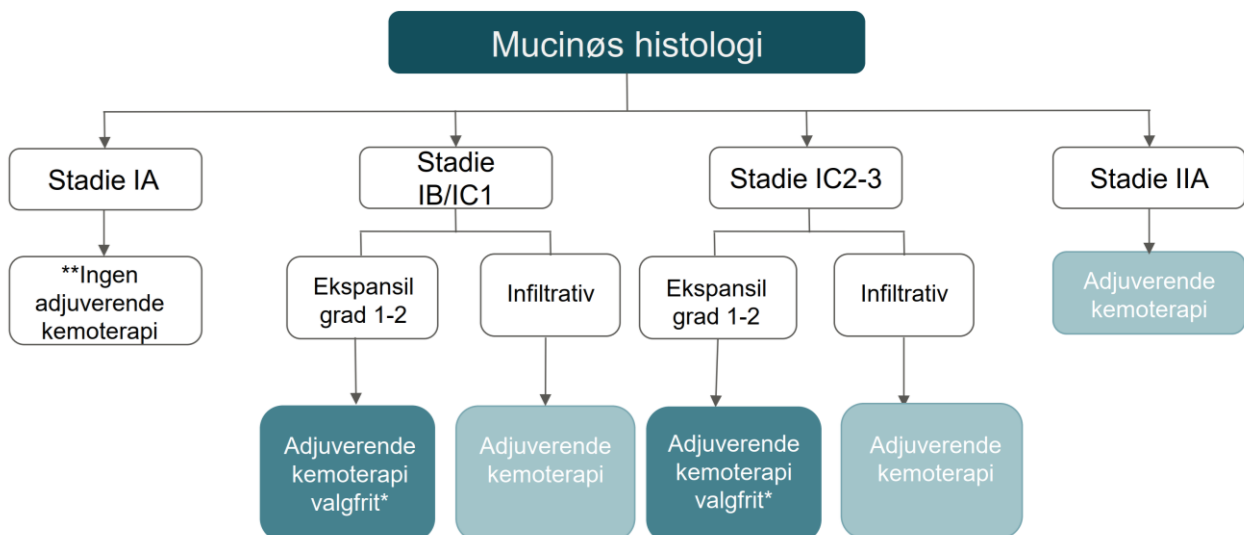
* Overvej kun ingen adjuverende kemoterapi til patienter med komplet kirurgisk stadietildeling



* Overvej kun ingen adjuverende kemoterapi til patienter med komplet kirurgisk stadietildeling



* Overvej kun ingen adjuverende kemoterapi til patienter med komplet kirurgisk stadietildeling



* Overvej kun ingen adjuverende kemoterapi til patienter med komplet kirurgisk stadietildeling

** Valgfri kemoterapi for patienter med stadiet IA mucinøs infiltrativ invasion

2. Introduktion

Blandt ovariecancerpatienter diagnosticeres ca. 20-25 % i et tidligt stadie (FIGO stadie I-IIA) hvor alt kræftvævet kan fjernes kirurgisk. Nogle undergrupper af tidlig ovariecancer vil have gavn af adjuverende kemoterapi efter operationen. Der er dog forskelle i gevinsten af kemoterapi for forskellige histologiske typer og stadier.

Formål

Det overordnede formål med retningslinjen er at understøtte en evidensbaseret kræftindsats af høj og ensartet kvalitet på tværs af Danmark. Evidensen for gavnlige effekt af kemoterapi ved tidlige stadier kan være svær at adskille fra de mere avancerede stadier eller blandt forskellige undergrupper af tidlig ovariecancer og gevinsten kan være usikker. Formålet med retningslinjen er således at præsentere eksisterende evidens og tilvejebringe en række anbefalinger baseret på dette.

Patientgruppe

Patienter med tidlig ovariecancer (FIGO stadie I-IIA) som er blevet opereret for ovariecancer, tubacancer eller primær peritoneal cancer- i det efterfølgende betegnet som tidlig 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. Primært onkologer, gynækologer og patologer indenfor gynækologien.

3. Grundlag

Medicinsk behandling af primær ovariecancer stadie I-IIA

6. Adjuverende kemoterapi bør tilbydes patienter med tidlig stadium ovariecancer (stadie I-IIA) med undtagelsen fuldt stadieinddelte patienter med følgende karakteristika:
 - Stadie IA, low-grade serøs
 - Stadie IA, grad 1 og 2 endometrioid
 - Stadie IA, grad 1 og 2 mucinøs (ekspansil invasion) (A)
7. Gevinst ved adjuverende kemoterapi er usikker for patienter med følgende karakteristika og bør diskuteres på individuel basis:
 - Stadie IA og IB/C1 clear celle karcinom
 - Stadie IB /C, grad 1 og 2 endometrioid
 - Stadie IB/C low-grade serøst
 - Stadie IC, grad 1 og 2 mucinøs (ekspansil invasion)
 - Stadie IA, mucinøs (infiltrativ invasion) (C)
8. Til patienter med tidlig stadier, der kræver adjuverende kemoterapi kan følgende acceptable behandlingsregimer tilbydes:
 - Carboplatin monoterapi eller
 - Carboplatin/Taxan kombinationsterapi (A)
9. For patienter, der får modtager adjuverende monoterapi carboplatin anbefales 6 serier (A)
10. For patienter, der behandles med kombinationen af carboplatin/taxan anbefales mindst 3 serier undtagen for high-grade serøs histologi eller stadium IC (uanset histologisk subtype) hvor 6 serier anbefales (B)

Litteratur og evidensgennemgang

Anbefalinger er baseret på 7 randomiserede studier, 2 Cochrane reviews, 3 retrospektive opgørelser samt en international konsensus konference.

To vigtige europæiske studier [1b] for tidlig stadie ovariecancer ICON 1 (1991-2000)(2), og ACTION (1990-2000) (3) har undersøgt i alt 912 patienter med tidlig ovariecancer, der blev randomiseret til kontrol eller platinholdig postoperativ kemoterapi. Indtil 1997 blev der givet cisplatin/cyclofosamid og derefter carboplatin/taxan. I publikationen, hvor man opgjorde de samlede data for begge ovenstående studier, fandt man en overlevelsesegevinst på 8 % for dem, der modtog kemoterapi i forhold til dem, der ikke gjorde. Den samlede overlevelse efter 5 år var således 82 % hos den gruppe, der blev behandlet med postoperativ kemoterapi sammenlignet med 74 % hos den gruppe, der blev observeret uden kemoterapi efter operation.(forskkel = 8 % [95 % konfidensinterval (CI) = 2 % til 12 %]; hazard ratio [HR] = 0,67, 95 % CI = 0,50 til 0,90; P = 0,008) (4). For patienter med komplet stadieinddelt (lymfeknudedissektion) grad 1 tumorer i st. IA var der ingen forskel, hverken i total eller recidivfri overlevelse, mellem de patienter, som modtog adjuverende kemoterapi, og de, der ikke gjorde. Overlevelsen i den kontrolgruppe, der var kirurgisk komplet stadieinddelte, svarer helt til overlevelsen i den gruppe, der fik adjuverende kemoterapi. Imidlertid udgør den komplette kirurgiske stadieinddelte gruppe kun ca. 1/6 af hele patientmaterialet, og data skal derfor tolkes med forsigtighed, men de falder dog helt i tråd med resultaterne fra GOG (5) og CICOG (6)[1b], hvor alle blev komplet kirurgisk stadieinddelt og underbygges endvidere af en Cochrane-opgørelse (7)[1a].

Et retrospektivt spansk studie med 158 patienter med stadium 1C-2A fra 1984-2006 støtter ligeledes dette, endvidere kan man ikke finde overlevelsesegevinst ved at tillægge paclitaxel til carboplatin (8)[2b].

Der er stadig for få patienter med stadium 1B low grade til, at man kan drage nogle konklusioner, man må derfor veje ulemper og fordele ved adjuverende platinholdig kemoterapi i hver enkelt sag.

Overlevelsen for patienter med mucinøse karcinomer i disse undersøgelser var bedst, derefter fulgte med faldende overlevelse, patienter med endometrioidt karcinom, serøst karcinom og clear cell karcinom. Udifferentieret karcinom havde den dårligste overlevelse. Forskellene var dog små, med 5 års overlevelse mellem 60 og 90 %.

En subgruppeanalyse [1b/2b] fra et andet stort randomiseret europæisk studie af stadium IA-IIA ovariecancer viser dog, at clearcelle karcinomer i de små stadier ikke har en dårligere prognose end serøse karcinomer (9), og et lille japansk retrospektivt studie viser [2b], at adjuverende kemoterapi ikke har nogen effekt på overlevelsen for stadium I clearcelle ovariekarcinom (10).

Et Cochrane review (7)[1a], oprindeligt publiceret i 2009, har gennemgået 5 randomiserede studier inkluderende i alt 1.277 kvinder med FIGO stadie I-IIa epitelial ovariecancer. I en opdatering fra 2015 (11) har man ikke fundet nye studier, men har inkluderet mature data på 10 års follow up fra det tidligere beskrevne ICON1 studie. Her finder man, at såvel OS som PFS er bedre hos patienter, der modtog adjuverende kemoterapi end hos observationsgruppen, også når man ser på 10 års follow-up. Efter 5 års follow-up var 30

% færre patienter døde i gruppen, der blev behandlet med adjuverende kemoterapi sammenlignet med observationsgruppen.

Patienter, der var suboptimalt opererede, og patienter med risikoparametre (histologi/grad/stadie) havde mest effekt af adjuverende kemoterapi, hvorimod man i subgruppe analyser hverken kan be- eller afkræfte effekten af adjuverende kemoterapi til optimalt stadietinddelte patienter eller patienter med kun få risikoparametre (histologi/grad/stadie) (11).

Den tyske guideline (AGO) anbefaler, at patienter med stadie 1A low-grade, som er optimalt kirurgisk stadietinddelte, ikke tilbydes adjuverende kemoterapi, mens patienter med stadie 1C eller 1A/B high-grade skal tilbydes 6 serier platinholdigt kemoterapi (12).

Enslidende anbefalinger kan findes i NICE guidelines fra 2011 (gennemset af NICE i 2017 uden at der blev fundet behov for opdatering) som anbefaler, at patienter med high-risk stadie 1 sygdom (grad 3 eller stadie 1c) tilbydes 6 serier adjuverende carboplatin, hvorimod man ikke anbefaler adjuverende kemoterapi til patienter, som er optimalt kirurgisk stadietinddelt, og som har lavrisiko sygdom (grad 1,2, stadie 1a eller 1b) (13).

Der er nyere randomiserede studier [1b], der tyder på, at 6 serier platinholdigt kemoterapi øger overlevelsen af tidlig ovariecancer (14) og (15). Blandt andet viser en eksplorativ analyse (14) af "højrisiko" tidlig stadie ovariecancer, at 6 serier versus 3 serier nedsætter recidivrisikoen (HR = 0.33, 95% CI = 0.14–0.77; $p = 0.04$) for undergruppen af patienter med serøse tumorer. Dog er der også andre studier [2b] som viser at f.eks. 3 serier platinbaseret adjuverende kemoterapi (med eller uden taxan) er sammenligneligt med 6 serier med hensyn til tilbagefald og overlevelse hos patienter, der blev diagnosticeret med tidlig ovarie clearcellekarcinom (et retrospektiv multi-institutionelt kohorte studie) (16).

Patientværdier og – præferencer

Kemoterapi for at nedsætte risikoen for tilbagefald i æggestokken er præferencefølsomt, da de fleste patienter er helbredt ved kirurgi alene og den additive gevinst af kemoterapi således er relativ sparsom. Beslutning om kemoterapi afhænger derfor af den enkelte patients sygdoms karakteristika, komorbiditet og holdning til kemoterapi og risici.

Rationale

Der synes at være en vis evidens for at adjuverende kemoterapi til tidlig ovariecancer har en overlevelses gevinst for nogle undergrupper. Man skal dog være opmærksom på, at litteraturen ofte ikke skelner mellem de forskellige histologiske typer, og at evidensen og antallet af cases indenfor de enkelte undergrupper af stadier eller histologi er så lille, og overlevelsen for tidlige stadier så god, at det vil kræve et langt større patientmateriale at kende værdien af postoperativ kemoterapi med større sikkerhed.

4. Referencer

1. Colombo N, Sessa C, Bois AD, 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. *Int J Gynecol Cancer*. 2019.
2. Colombo N, Guthrie D, Chiari S, Parmar M, Qian W, Swart AM, et al. International Collaborative Ovarian Neoplasm trial 1: a randomized trial of adjuvant chemotherapy in women with early-stage ovarian cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2003;95(2):125-32.
3. Trimbos JB, Vergote I, Bolis G, Vermorken JB, Mangioni C, Madronal C, et al. Impact of adjuvant chemotherapy and surgical staging in early-stage ovarian carcinoma: European Organisation for Research and Treatment of Cancer-Adjuvant ChemoTherapy in Ovarian Neoplasm trial. *J Natl Cancer Inst*. 2003;95(2):113-25.
4. Trimbos JB, Parmar M, Vergote I, Guthrie D, Bolis G, Colombo N, et al. International Collaborative Ovarian Neoplasm trial 1 and Adjuvant ChemoTherapy In Ovarian Neoplasm trial: two parallel randomized phase III trials of adjuvant chemotherapy in patients with early-stage ovarian carcinoma. *J Natl Cancer Inst*. 2003;95(2):105-12.
5. Young RC, Walton LA, Ellenberg SS, Homesley HD, Wilbanks GD, Decker DG, et al. Adjuvant therapy in stage I and stage II epithelial ovarian cancer. Results of two prospective randomized trials. *N Engl J Med*. 1990;322(15):1021-7.
6. Bolis G, Colombo N, Pecorelli S, Torri V, Marsoni S, Bonazzi C, et al. Adjuvant treatment for early epithelial ovarian cancer: results of two randomised clinical trials comparing cisplatin to no further treatment or chronic phosphate (32P). G.I.C.O.G.: Gruppo Interregionale Collaborativo in Ginecologia Oncologica. *Ann Oncol*. 1995;6(9):887-93.
7. Winter-Roach BA, Kitchener HC, Dickinson HO. Adjuvant (post-surgery) chemotherapy for early stage epithelial ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009(3):CD004706.
8. Garcia-Saenz JA, Custodio A, Casado A, Vidart JA, Coronado PJ, Martin M, et al. Platinum-based adjuvant chemotherapy on moderate- and high-risk stage I and II epithelial ovarian cancer patients. Long-term single institution experience and literature review. *Clin Transl Oncol*. 2011;13(2):121-32.
9. Timmers PJ, Zwinderman AH, Teodorovic I, Vergote I, Trimbos JB. Clear cell carcinoma compared to serous carcinoma in early ovarian cancer: same prognosis in a large randomized trial. *Int J Gynecol Cancer*. 2009;19(1):88-93.
10. Takano M, Sugiyama T, Yaegashi N, Sagae S, Kuzuya K, Udagawa Y, et al. Less impact of adjuvant chemotherapy for stage I clear cell carcinoma of the ovary: a retrospective Japan Clear Cell Carcinoma Study. *Int J Gynecol Cancer*. 2010;20(9):1506-10.
11. Lawrie TA, Winter-Roach BA, Heus P, Kitchener HC. Adjuvant (post-surgery) chemotherapy for early stage epithelial ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015(12):CD004706.
12. Society GC, Aid GC, AWMF. The German Guideline Programme in Oncology - S3-Guideline on Diagnostics, Therapy and Follow-up of Malignant Ovarian Tumors, short version 1.0 2013 [Available from: <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Leitlinien.7.0.html>].
13. NICE. Ovarian cancer: recognition and initial management 2011 [Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg122/resources/ovarian-cancer-recognition-and-initial-management-pdf-35109446543557>].
14. Chan JK, Tian C, Fleming GF, Monk BJ, Herzog TJ, Kapp DS, et al. The potential benefit of 6 vs. 3 cycles of chemotherapy in subsets of women with early-stage high-risk epithelial ovarian cancer: an exploratory analysis of a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol*. 2010;116(3):301-6.

15. Mannel RS, Brady MF, Kohn EC, Hanjani P, Hiura M, Lee R, et al. A randomized phase III trial of IV carboplatin and paclitaxel x 3 courses followed by observation versus weekly maintenance low-dose paclitaxel in patients with early-stage ovarian carcinoma: a Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol Oncol.* 2011;122(1):89-94.
16. Prendergast EN, Holzapfel M, Mueller JJ, Leitao MM, Jr., Gunderson CC, Moore KN, et al. Three versus six cycles of adjuvant platinum-based chemotherapy in early stage clear cell ovarian carcinoma - A multi-institutional cohort. *Gynecol Oncol.* 2017;144(2):274-8.

5. Metode

Litteratursøgning

Ovenstående anbefalinger er opnået ved en gennemgang af den eksisterende litteratur ved forfatterne. Alle studietyper blev inkluderet i søgningen. Den systematiske søgning er foretaget i PubMed (Keywords: early stage ovarian cancer, FIGO I ovarian cancer, FIGO II ovarian cancer, adjuvant chemotherapy, adjuvant therapy, ovarian carcinoma)

Referencer er tilføjet ad hoc, når ny viden publiceres.

Litteraturgennemgang

Ovariecancerarbejdsgruppen har gennemgået litteraturen, vægtet publikationerne, syntetiseret resultaterne og vurderet evidensen i forhold til Oxford hierarkiet.

Formulering af anbefalinger

Anbefalingerne er skrevet af enkeltperson med størst faglig kendskab på det pågældende emne, rundsendt til gruppens øvrige medlemmer, hvorefter der tilrettes med indkomne konstruktive forslag og litteratur.

Interessentinvolvering

Patientorganisationer har ikke været inddraget i denne anbefaling.

Høring og godkendelse

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

Anbefalinger, der udløser betydelig merudgift

Ikke relevant for denne guideline.

Behov for yderligere forskning

Det er vigtigt fortsat at stratificere de foreliggende og nye studier, når der fremkommer ny viden om risikoprofiler hos bl.a. særlige histologiske typer og undergrupper af FIGO stadier, for at kunne vurdere muligheden for at tilvælge eller fravælge adjuverende behandling hos de enkelte subgrupper med tidlig ovariecancer i forhold til den forventede overlevelsesgevinst.

Forfattere

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. Overlæge Bente Lund. Onkologisk afd., Aalborg Universitets Hospital
- Onkolog. Professor, overlæge, ph. d. Karina Dahl Steffensen, Onkologisk afd., Vejle Sygehus
- Onkolog. Afdelingslæge Mette Hæe, Onkologisk afd., Aarhus Universitetshospital
- Patolog. Overlæge Else Mejlgaard, Patologi afd., Aarhus Universitetshospital
- Patolog. Overlæge Iben Joensen, Patologi afd., Odense Universitetshospital
- Patolog. Afdelingslæge Julie Brask, Patologi afd., Rigshospitalet
- Nuklearmediciner. Overlæge, ph.d., Malene Hildebrandt, Nuklearmedicinsk afd., Odense Universitetshospital

6. Monitorering

Ovariecancerpatienter med stadie I, der er blevet opereret, indgår i en indikator i den danske gynækologiske cancerdatabase, DGCD. Patienter, der er i live 5 år efter anamnesedato, opfylder indikatoren. Resultaterne fra denne indikator må dog tolkes med stor forsigtighed, da der er tale om sammenligning mellem små grupper qua de få patienter årligt med tidlig ovariecancer.

7. Bilag

Denne retningslinje har ingen bilag.

8. Om denne kliniske retningslinje

Denne version af retningslinjen har haft fokus på omlægning til den nye fælles DMCG-skabelon. Der er i denne forbindelse ikke foretaget opdaterende søgning eller ændring i indhold af retningslinjen i øvrigt

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 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.