Ovariecancer

– Intraperitoneal kemoterapi og HIPEC

Version 2.1

GODKENDT
Faglig godkendelse
20. december 2024 (DGCG)
Administrativ godkendelse
12. december 2025 (Sekretariatet for Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet)

REVISION
Planlagt: 20. december 2027

INDEKSERING
DGCG, c. ovarii, intraperitoneal kemoterapi, HIPEC, PIPAC, kemoterapi

Nyt siden sidst (ændringslog)

Der henvises til bilag 1 for tidligere versioners ændringslog.

Nyt siden version 2.0

Retningslinjeafsnit	Beskrivelse af ændring
Sundhedsøkonomiske konsekvenser	Anbefaling nr. 2 har været igennem en sundhedsøkonomisk analyse foretaget af Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstitut og er vurderet til at være omkostningseffektiv. Se Sundhedsøkonomisk analyse.

Indholdsfortegnelse

Nyt siden sidst (ændringslog) 1
1. Anbefalinger (Quick guide) 4
    Intraperitoneal kemoterapi 4
    Hyperterm intraperitoneal kemoterapi (HIPEC) 4
    Pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC) 4
2. Introduktion 5
3. Grundlag 6
    Intraperitoneal kemoterapi 6
    Hyperterm intraperitoneal kemoterapi (HIPEC) 6
    Pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC) 6
4. Referencer 12
5. Metode 14
6. Monitorering 16
7. Bilag 17
8. Om denne kliniske retningslinje 18

1. Anbefalinger (Quick guide)

Intraperitoneal kemoterapi

1. **Behandling med intraperitoneal kemoterapi kan ikke tilbydes på nuværende tidspunkt som standardbehandling pga. uafklarede spørgsmål om dosering, regime og toksicitet (C)**

Hyperterm intraperitoneal kemoterapi (HIPEC)

2. **HIPEC kan tilbydes ved IDS til patienter med FIGO st. III samt st IVB med resektabel sygdom svarende til lokal tarminvolvering, iatrogen bugvægsmetastaser og resecerbar umbilical gennemvækst (B)[1]**
3. **HIPEC tilbydes ikke ved primær debulking kirurgi uden for protokol**
4. **HIPEC tilbydes ikke ved recidiv kirurgi (C)**
5. **Patienter med primær stadium IV sygdom som ved IDS kun har intraabdominale manifestationer inkl. bugvægsmetastaser kan tilbydes HIPEC i protokolleret forløb (D)**

Pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC)

6. **PIPAC bør kun tilbydes som led i den pallierende behandling af ovariecancer i et protokolleret forløb.**

[1] Anbefalingen er behandlet af Rådet i Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstitut på baggrund af en vurdering af sundhedsøkonomiske og organisatoriske implikationer i forhold til behandlingens effekt og sikkerhed. SundK Rådet er enige i, at anbefaling nr. 2 i retningslinjen "Ovariecancer - Intraperitoneal kemoterapi og HIPEC" fra DGCG skal implementeres i hele landet.

2. Introduktion

Æggestokkræft spreder sig oftest til bughinden (carcinose). Behandling med kemoterapi direkte i peritonealhulen understøttes af prækliniske, farmakokinetiske og farmakodynamiske data. Sammenlignet med intravenøs behandling giver intraperitoneal administration en forøget lokal koncentration af kemoterapi i bughulen. Derudover har kliniske forsøg vist en overlevelsesgevinst ved inkorporering af intraperitoneal kemoterapi i den primære behandling af ovariecancer.

Formål

Det overordnede formål med retningslinjen er at understøtte en evidensbaseret kræftindsats af høj og ensartet kvalitet på tværs af Danmark.
Evidensen for gavnlig effekt af intraperitoneal og hyperterm intraperitoneal kemoterapi har været meget debatteret og brugen af disse former for behandling er yderst varierende internationalt, idet der til de eksisterende publikationer er blevet stillet spørgsmål til validiteten bag både gevinst og toksicitet af behandlingen. Formålet med retningslinjen er således at præsentere eksisterende evidens og tilvejebringe en række anbefalinger baseret på dette.

Patientgruppe

Patienter med ny-diagnosticeret avanceret (FIGO stadie II-IV) ovariecancer, tubacancer eller primær peritoneal cancer - i det efterfølgende betegnet som 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 gyn-onkologien.

3. Grundlag

Intraperitoneal kemoterapi

1. **Behandling med intraperitoneal kemoterapi kan ikke tilbydes på nuværende tidspunkt som standardbehandling pga. uafklarede spørgsmål om dosering, regime og toksicitet (C)**

Hyperterm intraperitoneal kemoterapi (HIPEC)

2. **HIPEC kan tilbydes ved IDS til patienter med FIGO st. III samt st IVB med resektabel sygdom svarende til lokal tarminvolvering, iatrogen bugvægsmetastaser og resecerbar umbilical gennemvækst (B)[2]**

3. **HIPEC tilbydes ikke ved primær debulking kirurgi uden for protokol**

4. **HIPEC tilbydes ikke ved recidiv kirurgi (C)**

5. **Patienter med primær stadium IV sygdom som ved IDS kun har intraabdominale manifestationer inkl. bugvægsmetastaser kan tilbydes HIPEC i protokolleret forløb (D)**

Pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC)

6. **PIPAC bør kun tilbydes som led i den pallierende behandling af ovariecancer i et protokolleret forløb.**

Litteratur og evidensgennemgang

Anbefalinger er baseret på 1 fase I studie, 6 fase II studier, 9 randomiserede fase III studier, 10 reviews/Cochrane reviews/metaanalyser, 4 retrospektive opgørelser, 1 kommentarartikel samt en international konsensus konference.

[2] Anbefalingen er behandlet af Rådet i Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstitut på baggrund af en vurdering af sundhedsøkonomiske og organisatoriske implikationer i forhold til behandlingens effekt og sikkerhed. SundK Rådet er enige i, at anbefaling nr. 2 i retningslinjen "Ovariecancer - Intraperitoneal kemoterapi og HIPEC" fra DGCG skal implementeres i hele landet.

Den mest almindelige form for spredning af ovariecancer er i bughulen. Fordelen ved indgivelse af kemoterapi direkte i bughulen understøttes af prækliniske og farmakokinetiske data. Sammenlignet med intravenøs (IV) behandling giver intraperitoneal (IP) administration en øget koncentration af kemoterapi i bughulen og lokalt i vævene.

Intraperitoneal kemoterapi
Den gennemgåede evidens omhandler udelukkende brug af intraperitoneal kemoterapi til patienter efter/i forbindelse med primær operation. Der er således ingen eller yderst sparsom evidens for værdien af intraperitoneal kemoterapi ved intervalkirurgi eller hos patienter med sygdomsrecidiv.

Tre randomiserede fase III studier [1b] har undersøgt intraperitoneal versus intravenøs kemoterapi hos kvinder med ovariecancer eller peritoneal carcinose efter cytoreduktiv kirurgi. I 1996 demonstrerede GOG 104 [1b] en signifikant overlevelsesgevinst hos patienter, som fik intraperitoneal kemoterapi (49 mdr. for intraperitoneal vs. 41 mdr. over for intravenøs terapi) (1).

Behandlingen blev givet til patienter med resttumor < 2 cm og behandlingsregimet indeholdt kke paclitaxel, som nu anses som første valg i kombination med et platin til behandling af ovariecancer.

Et andet studie [1b], som også blev gennemført af GOG og SWOG (GOG114), blev publiceret i 2001 (2).
I GOG 114 blev patienter randomiseret til enten 6 serier IV paclitaxel og IV cisplatin eller 2 serier IV carboplatin fulgt af 6 serier IV paclitaxel og IP cisplatin. Selvom der var signifikant forskel i progressionsfri overlevelse, var forskellen i total overlevelse kun marginalt signifikant (p=0,05) for IP gruppen. Ingen af disse studier førte til paradigmeskift i behandling af ovariecancer.

Behandlingen i det tredje fase III studie (GOG172 [1b]) bestod af IV paclitaxel/cisplatin eller IV paclitaxel på dag 1 fulgt af IP paclitaxel/cisplatin på dag 8 med i alt 6 serier til patienter med optimal debulket ovariecancer (resttumor < 1 cm). Studiet som inkluderede 205 patienter i IP armen viste signifikant gavn af IP behandling for alle effektvariable (responsrate, progressionsfri- og overall overlevelse). Gevinsten var dog forbundet med øget toksicitet, specielt cisplatin-induceret. Forekomst af leukopeni, trombocytopeni, abdominale smerter, metaboliske eller neurologiske toksiske effekter var signifikant højere end ved behandling med intravenøs kemoterapi (3). Overlevelsesgevinsten er dog, sammen med den japanske undersøgelse af ugentlig paclitaxel kombineret med carboplatin hver 3. uge den største, der er set i de sidste 30 år i nogen randomiseret undersøgelse, og FDA anbefaler, at udvalgte patienter, maksimalt debulket, med peritoneal udsæd kan være kandidater til IP kemoterapi. På grund af risiko for alvorlige kateterproblemer bør behandlingen kun foregå på centre med erfaring i at håndtere komplikationer til behandlingen.

IP cisplatin giver ligesom IV behandling risiko for de sædvanlige komplikationer med nefro-, neuro- og ototoksicitet. Der er endnu ingen data på, at man kan erstatte cisplatin med carboplatin, men der er i øjeblikket igangsat en række protokoller verden over til belysning af dette problem.

2006 udkom en Cochraneanalyse (4) med en opdatering i 2011 (5) – begge evidensnivau 1a, der viste, at behandlingen med IP kemoterapi hos patienter med primær avanceret ovariecancer øgede den

progressionsfrie - og overall overlevelse i forhold til intravenøs standardbehandling (1. linje) hos udvalgte patienter med minimal restsygdom. Data fra de to fase III GOG studier 114 og 172 er for nyligt blevet retrospektivt analyseret [1b/2b] efter mere end 10 års opfølgning, og man finder stadig bedre effekt af IP behandling med hensyn til overlevelse. Median overlevelse for IP behandling var 61,8 måneder mod 51,4 måneder for IV behandling, p=0.042 (6).

På trods af de lovende resultater anført ovenfor har de fleste eksisterende studier vist en betydende og signifikant øget toksicitet under behandlingen med IP kemoterapi (f.eks. grad 3–4 leukopeni, gastrointestinal / nefrotoksicitet, infektion og smerter) samt lavere QoL og færre patienter, der fuldførte behandlingen (3) med de 6 serier IP sammenlignet med tidligere rapporterede undersøgelser (6, 7). Desuden begrænser fraværet af en ITT-analyse, den højere dosis af paclitaxel / cisplatin i IP armen, ubalancen i PFS / OS fordeling og den lave OS i kontrolgruppen sammenlignet med offentliggjorte data for effekt af iv cisplatin/carboplatin (8, 9) validiteten af data i forhold til hvilke parametre, der reelt har været betydende for studiernes fund og dermed den kliniske relevans og implementering af IP terapi for patienter med ovariecancer (10). For at adressere faldgruberne i GOG 172-forsøget blev der fuldført yderligere et fase III RCT (GOG 252) på patienter med FIGO st. II – IV epitelial ovariecancer (11) [1b]. Her blev der administreret sammenlignelige doser i henholdsvis IP og IV og med disse ens doser af kemoterapi kunne man ikke bekræfte de tidligere positive fund af IP behandling idet man hverken fandt en forbedring af PFS eller af OS. Desuden blev IV kemoterapi tålt bedre end IP kemoterapi, der var dårligere QoL hos patienter behandlet med IP kemoterapi og endvidere var der også her problemer med at kunne levere de planlagte 6 serier IP kemoterapi (12).

Som ovenfor anført har både en Cochrane metaanalyse [1a] og tre store randomiserede undersøgelser [1b] af IP kemoterapi sammenlignet med intravenøs behandling vist statistisk signifikant forbedring af kliniske endemål. Men der har også været fremlagt modstridende data som har medført en vedvarende debat om, hvorvidt IP kemoterapi har en plads i behandlingen eller ej, og behandlingen benyttes på nogle centre i USA. På trods af dette har IP behandling ikke vundet udbredt accept hverken nationalt eller internationalt for behandling af ovariecancer.

Proceduren hyperterm intraperitoneal kemoterapi (HIPEC)
HIPEC behandling består af skylning af bughulen med en opvarmet væske tilsat kemoterapi. HIPEC anvendes i umiddelbar forlængelse af operationen (cytoreduktiv kirurgi, CRS). I modsætning til IP-administration med brug af katetre, udføres HIPEC peroperativt med åben eller lukket teknik, hvor samtlige intraperitoneale adhærencer er nedbrudt. Kateterne kan placeres optimalt og placeringen evt justeres under operationen, hvis den åbne teknik anvendes. Dette muliggør distribuering af kemoterapi i hele bughulen uden kateterrelaterede komplikationer.

HIPEC´s virkningsmekanismer
Ud over den højere intracellulære koncentration af kemoterapi ved den intraperitoneale administration, bevirker den øgede temperatur teoretisk en øget penetration af kemoterapi lokalt i vævet, medfører denaturation af intracellulære proteiner og øger følsomheden for den platin-baserede kemoterapi ved en midlertidig undertrykkelse af DNA´ets evne til ”damage repair”. I en nylig metaanalyse indikerer resultaterne, at den kliniske effekt af HIPEC er associeret til tidsmæssig tidligere eksponering for kemoterapi (13) uden at

virkningsmekanismen er kendt.

HIPEC ved primær og intervalkirurgi som del af primære behandling:
Flere mindre studier har vist en mulig effekt af HIPEC, navnlig ved intervalkirurgi (IDS) eller recidiv kirurgi (14-19) [2b/3b]. Der er tale om mindre, ikke randomiserede studier, som omfatter heterogene grupper af nydiagnosticerede patienter og af patienter med recidiv. Nogle studier (14, 16-20) omhandler HIPEC i forbindelse med primær kirurgi (PDS), andre (17-19, 21) inkluderer også HIPEC ved intervalkirurgi som led i den primære behandling, og flere (14-16, 18-20) inkluderer desuden patienter med recidiv. På grund af heterogeniciteten er det ikke muligt at udtrække evidens af højt niveau for de forskellige subgrupper bortset fra brug af HIPEC i forbindelse med IDS, hvor HIPEC gives som en del af den primære behandling, og hvor der foreligger et separat randomiseret fase III studie (21). Dette studie med denne specifikke subgruppe gennemgås separat nedenfor

En metaanalyse [2a] omfattende 9 komparative studier om CRS + HIPEC for primær og/eller recidiv af EOC viste, at CRS + HIPEC + IV kemoterapi havde signifikant bedre 1-års overlevelse sammenlignet med CRS + IV kemoterapi alene (OR: 3.76, 95% CI 1.81-7.82). Kun et ud af syv studier inkluderede også patienter med stadium IV sygdom. Fordelen ved CRS + HIPEC fortsatte for 2-, 3-, 4-, 5- and 8-års overlevelse sammenlignet med CRS alene (Henholdsvis: OR: 2.76, 95% CI 1.71-4.26; OR: 5.04, 95% CI 3.24-7.85; OR: 3.51, 95% CI 2.00-6.17; OR: 3.46 95% CI 2.19-5.48; OR: 2.42, 95% 1.38-4.24 (22). Morbiditets- og mortalitetsrater var de samme. Man konkluderede, at tilføjelse af HIPEC til CRS og IV kemoterapi forbedrede overlevelsen for både primært opererede og ved operation for recidiv

I et randomiseret multicenter studie fra Holland (OVHIPEC-1) blev 245 patienter med FIGO stadium III epithelial ovariecancer randomiseret til interval CRS med cisplatin HIPEC (n=123) eller interval CRS uden HIPEC (n=122, kontrolgruppen) [1b]. Studiet viste, at gav man HIPEC ved intervalkirurgi til patienter med stadium III epithelial ovariecancer, fik de en signifikant længere recidivfri overlevelse og OS sammenlignet med kirurgi alene, og det medførte umiddelbart ikke højere risiko for alvorlige bivirkninger (21). Median recidiv-fri overlevelse var således 10,7 måneder i kontrolgruppen uden HIPEC versus 14,2 måneder i kirurgi+HIPEC-gruppen og median overall overlevelse var 33,9 måneder i kontrolgruppen versus 45,7 måneder i kirurgi+HIPEC-gruppen. Patienterne var på tidspunktet for offentliggørelse af data fulgt i godt 4,5 år, og man fandt bedre overlevelse hos patienter, som havde modtaget HIPEC+kirurgi (50% i live) versus patienter som alene havde modtaget kirurgi (38% i live). Hazard ratio, 0.67; 95% CI, 0.48 to 0.94; P=0.02). Der er for nyligt publiceret 10 års follow up (23), hvor man blandt 245 inkluderede patienter med follow up (median 10·1 år (95 % CI 8·4-12·9) i operationsgruppen (n=123) og 10·4 år (95 % CI 9·5-13) ·3) i operation-plus-HIPEC-gruppen (n=122) fandt reduktion i tilbagefald, progression eller død blandt patienter, som var behandlet med HIPEC sammenlignet med kontrolgruppen. Progressionsfri overlevelse var lavere blandt patienter i kontrolgruppen (n= 114 (93 %), median 10,7 måneder [95 % CI 9,6-12,0]) sammenlignet med HIPEC gruppen (n=109 (89 %) median14·3 måneder [12·0-18·5]; hazard ratio [HR] 0·63 [95 % CI 0·48-0·83], stratificeret log-rang p=0· 0008). Død forekom hos 108 (88 %) patienter i operationsgruppen (median samlet overlevelse 33·3 måneder [95 % CI 29·0-39·1]) og 100 (82 %) patienter i operation-plus-HIPEC-gruppen (44·9 måneder [95% CI 38·6-55·1]; HR 0·70 [95% CI 0·53-0·92], stratificeret log-rang p=0·011), hvilket bekræfter en overlevelsesgevinsten på ca. 1 år.
Selektion til HIPEC-behandling er belyst i en subgruppe analyse in det hollandske HIPEC-studie. Her fandt

man bedst effekt af HIPEC på overlevelse blandt patienter, som var HRD positive, mens der ikke var effekt blandt patienter med påvist BRCA mutationer. Tallene er små og skal konfirmeres i større studier, før de eventuelt kan inddrages i den kliniske selektion til primær behandling (24).
Et mindre koreansk randomiseret studie omfattende 184 kvinder i stadium III-IV opereret primært eller ved intervalkirurgi i perioden 2010-2016, til residual tumor < 1 cm, fandt man efter en median opfølgning på 69,4 måneder (54,4-86,3 måneder), ingen forskel i progressionsfri overlevelse, som var 18,8 måneder (IQR, 13,0-43,2 måneder) i kontrolgruppen og 19,8 måneder (IQR, 13,7-55,4 måneder) i HIPEC-gruppen (P = 0,43), og heller ingen signifikant forskel i samlet overlevelse, som var 61,3 måneder i kontrolgruppen og 69,5 måneder i HIPEC-gruppen (P = 0,52).
I subgruppe analyse fandt man, at interval kirurgi efter neoadjuverende kemoterapi øgede den mediane progressionsfri overlevelse fra 15,4 måneder (IQR, 10,6-21,1 måneder) i kontrolgruppen til 17,4 måneder (IQR, 13,8-31,5 måneder) i HIPEC-gruppen (hazard ratio for sygdomsprogression eller død, 0,60; 95% CI, 0,37-0,99), og den gennemsnitlige samlede overlevelse var 48,2 måneder (33,8-61,3 måneder) i kontrolgruppen og 61,8 måneder (46,7 måneder til ikke rapporteret) i HIPEC-gruppen (hazard ratio, 0,53; 95 % CI, 0,29-0,96; P = 0,04). I undergruppen af primær cytoreduktiv kirurgi var median progressionsfri overlevelse 29,7 (IQR, 17,2-90,1 måneder) i kontrolgruppen og 23,9 måneder (IQR, 12,3-71,5 måneder) i HIPEC-gruppen, og den gennemsnitlige samlede overlevelse var ikke nået i kontrolgruppen og 71,3 måneder (IQR, 45,6 måneder til ikke rapporteret) i HIPEC-gruppen.
HIPECs effekt ved recidiv kirurgi har også været vurderet, blandt andre af Zivanovic et al , fra MSK, der i et fase II studie vurderede 98 patienterne, som intraoperativt blev randomiseret til carboplatin HIPEC (800 mg/m2 i 90 minutter) eller ingen HIPEC, efterfulgt af henholdsvis fem eller seks serier med postoperativ IV carboplatin-baseret kemoterapi. Baseret på et binomialt et-trins pick-the-winner design, blev en arm betragtet som vinder, hvis ≥ 17 ud af 49 patienter var uden sygdomsprogression 24 måneder efter operationen. Sekundære mål omfattede postoperativ toksicitet og HIPEC-farmakokinetik.
Ud af de 98 patienter fik 49 (50%) HIPEC. R0 blev opnået hos 82 % af HIPEC-patienterne og hos 94 % af patienterne der modtog standard behandling. I analysen er der ikke justeret for resttumor.Tarmresektion blev udført hos 37 % af patienterne i HIPEC-armen sammenlignet med 65 % i standarden (P = .008). Der var ingen perioperativ mortalitet og ingen forskel i brug af stomier, liggetid eller postoperativ toksicitet. Efter 24 måneder var otte patienter (16,3 %; 1-sidet 90 % CI, 9,7 til 100) uden progression eller død i HIPEC-armen og 12 (24,5 %; 1-sidet 90 % CI, 16,5 til 100) i standarden arm. Med en median opfølgning på 39,5 måneder progredierede 82 patienter, og 37 døde. Den mediane progressionsfri overlevelse i HIPEC- og standardarmene var henholdsvis 12,3 og 15,7 måneder (hazard ratio, 1,54; 95 % CI, 1 til 2,37; P = 0,05). Der var ingen signifikant forskel i median samlet overlevelse (henholdsvis 52,5 v 59,7 måneder; hazard ratio, 1,39; 95 % CI, 0,73 til 2,67; P = 0,31).

Internationale rekommendationer
Ved ESGO kongressen 2022, gennemgik man ovenstående litteratur og reviderede retningslinier, som endnu ikke er publiceret, blev fremlagt. Det er fortsat anbefalingen, at HIPEC ikke skal være standard behandling i første-linie behandling af ovariecancer (II, D), men skal overvejes som en mulighed ved intervalkirurgi (IDS) for FIGO st III, til de patienter, hvor primær operation (PDS) ikke var muligt pga udbredt sygdom, eller resttumor > 1 cm ved PDS. (II, C). Tilsvarende er andre internationale selskaber også nu mere positive i forhold til tidligere: NCCN guideline (2021) (25) anbefaler, at HIPEC kan være en behandling til IDS ved stadium III sygdom, og

Ontario guidelines (2020) anbefaler, at for de patienter med minimum ”stable disease” efter neoadjuverende kemoterapi, skal HIPEC overvejes i forbindelse med ID, hvor R0 eller R1 opnås. I Frankrig og Holland har HIPEC til IDS været anbefalet siden hhv 2019 og 2018. Det er uafklaret, hvorvidt HIPEC behandling kan anbefales til patienter med stadium IV sygdom, som responderer på neoadjuverende kemoterapi, således at der ved IDS kun er restsygdom intraabdominalt. I de publicerede studier på HIPEC behandling er patienterne selekteret på baggrund af CT scanning, mens PET/CT har været standard udredning i Danmark.

Ovariecancerarbejdsgruppen anbefaler, at HIPEC kan tilbydes ved IDS til patienter med FIGO st III, samt st IVB med resektabel, lokal tarminvolvering, iatrogen bugvægsmetastaser og resecerbar umbilical gennemvækst. Patienter med primær stadium IV sygdom, som ved IDS kun har intraabdominale manifestationer inkl bugvægsmetastaser og resektabel, lokal tarminvolvering, kan tilbydes HIPEC i protokolleret forløb.

PIPAC

En anden intraperitoneal administrationsform er ”pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy” (PIPAC), hvor små doser kemoterapi indgives intraperitonealt under tryk. PIPAC er overvejende beskrevet anvendt som et pallierende behandlingstilbud til patienter med symptomgivende peritoneal carcinomatose (ascites, tryksymptomer, begyndende tegn til tarmobstruktion). Der foreligger data fra fase 1 og fase 2 studier, der indikerer, at PIPAC har en gunstig effekt på livskvalitet og på begrænsning af symptomgivende peritoneal carcinomatose med en samtidig acceptabel bivirknings- og komplikationsfrekvens anvendt i et pallierende setting.(26-29). Der foreligger ingen randomeserede studier, og anvendelse af PIPAC til ovariecancerpatienter anses fortsat som et eksperimentelt behandlingstilbud, der ikke bør anvendes uden for protokol.

Patientværdier og – præferencer

IP og HIPEC behandling har i nogle studier vist øget overlevelse, men ofte på bekostning af væsentligt flere bivirkninger. Der er således en afvejning med effekt og toksicitet og inddragelse af patienter, og fælles beslutningstagning vil derfor være væsentligt, hvis patienter tilbydes disse behandlingsformer.

Rationale

Der synes at være nogen evidens for, at intraperitoneal kemoterapi og HIPEC behandling har en overlevelses gevinst for nogle undergrupper af patienter med avanceret, nydiagnosticeret ovariecancer. Man skal dog være opmærksom på, at mange af de eksisterende studier har været udsat for massive kritikpunkter, og at der derfor ikke har kunnet opnås international konsensus om værdien af disse behandlingsmodaliteter. Ovariecancergruppens anbefalinger er understøttet af ens anbefalinger fra en europæisk konsensus konferencer fra 2019 (anbefalingerne 14.1, 14.2 og 17.3 i denne publikation fra konsensus konferencen: (1).

4. Referencer

1. 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.
2. Markman M, Bundy BN, Alberts DS, Fowler JM, Clark-Pearson DL, Carson LF, et al. Phase III trial of standard-dose intravenous cisplatin plus paclitaxel versus moderately high-dose carboplatin followed by intravenous paclitaxel and intraperitoneal cisplatin in small-volume stage III ovarian carcinoma: an intergroup study of the Gynecologic Oncology Group, Southwestern Oncology Group, and Eastern Cooperative Oncology Group. J Clin Oncol. 2001;19(4):1001-7.
3. Armstrong DK, Bundy B, Wenzel L, Huang HQ, Baergen R, Lele S, et al. Intraperitoneal cisplatin and paclitaxel in ovarian cancer. N Engl J Med. 2006;354(1):34-43.
4. Jaaback K, Johnson N, Lawrie TA. Intraperitoneal chemotherapy for the initial management of primary epithelial ovarian cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2016;2016(1):Cd005340.
5. Jaaback K, Johnson N, Lawrie TA. Intraperitoneal chemotherapy for the initial management of primary epithelial ovarian cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2011(11):CD005340.
6. Tewari D, Java JJ, Salani R, Armstrong DK, Markman M, Herzog T, et al. Long-term survival advantage and prognostic factors associated with intraperitoneal chemotherapy treatment in advanced ovarian cancer: a gynecologic oncology group study. J Clin Oncol. 2015;33(13):1460-6.
7. Alberts DS, Liu PY, Hannigan EV, O'Toole R, Williams SD, Young JA, et al. Intraperitoneal cisplatin plus intravenous cyclophosphamide versus intravenous cisplatin plus intravenous cyclophosphamide for stage III ovarian cancer. N Engl J Med. 1996;335(26):1950-5.
8. Ozols RF, Bundy BN, Greer BE, Fowler JM, Clarke-Pearson D, Burger RA, et al. Phase III trial of carboplatin and paclitaxel compared with cisplatin and paclitaxel in patients with optimally resected stage III ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study. J Clin Oncol. 2003;21(17):3194-200.
9. du Bois A, Lück HJ, Meier W, Adams HP, Möbus V, Costa S, et al. A randomized clinical trial of cisplatin/paclitaxel versus carboplatin/paclitaxel as first-line treatment of ovarian cancer. J Natl Cancer Inst. 2003;95(17):1320-9.
10. Gore M, du Bois A, Vergote I. Intraperitoneal chemotherapy in ovarian cancer remains experimental. J Clin Oncol. 2006;24(28):4528-30.
11. Walker JL, Brady MF, Wenzel L, Fleming GF, Huang HQ, DiSilvestro PA, et al. Randomized Trial of Intravenous Versus Intraperitoneal Chemotherapy Plus Bevacizumab in Advanced Ovarian Carcinoma: An NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group Study. J Clin Oncol. 2019;37(16):1380-90.
12. Walker JL, Armstrong DK, Huang HQ, Fowler J, Webster K, Burger RA, et al. Intraperitoneal catheter outcomes in a phase III trial of intravenous versus intraperitoneal chemotherapy in optimal stage III ovarian and primary peritoneal cancer: a Gynecologic Oncology Group Study. Gynecol Oncol. 2006;100(1):27-32.
13. Kim SI, Kim JH, Lee S, Cho H, van Driel WJ, Sonke GS, et al. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for epithelial ovarian cancer: A meta-analysis. Gynecol Oncol. 2022;167(3):547-56.
14. Ansaloni L, Agnoletti V, Amadori A, Catena F, Cavaliere D, Coccolini F, et al. Evaluation of extensive cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in patients with advanced epithelial ovarian cancer. International Journal of Gynecological Cancer: Official Journal of the International Gynecological Cancer Society. 2012;22(5):778-85.
15. Abramian A, Zivanovic O, Kuhn W, Weber S, Schaefer N, Keyver-Paik M-D, et al. Introducing Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy into Gynecological Oncology Practice - Feasibility and Safety Considerations: Single-Center Experience. Oncology Research and Treatment. 2016;39(4):178-84.

16. Somashekhar SP, Prasanna G, Jaka R, Rauthan A, Murthy HS, Karanth S. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for peritoneal surface malignancies: A single institution Indian experience. Natl Med J India. 2016;29(5):262-6.
17. D'Hondt V, Goffin F, Roca L, Dresse D, Leroy C, Kerger J, et al. Interval Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy in First-Line Treatment for Advanced Ovarian Carcinoma: A Feasibility Study. International Journal of Gynecological Cancer: Official Journal of the International Gynecological Cancer Society. 2016;26(5):912-7.
18. Coccolini F, Campanati L, Catena F, Ceni V, Ceresoli M, Jimenez Cruz J, et al. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy with cisplatin and paclitaxel in advanced ovarian cancer: a multicenter prospective observational study. Journal of Gynecologic Oncology. 2015;26(1):54-61.
19. Cascales Campos P, Gil J, Parrilla P. Morbidity and mortality outcomes of cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in patients with primary and recurrent advanced ovarian cancer. European Journal of Surgical Oncology: The Journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology. 2014;40(8):970-5.
20. Zivanovic O, Abramian A, Kullmann M, Fuhrmann C, Coch C, Hoeller T, et al. HIPEC ROC I: a phase I study of cisplatin administered as hyperthermic intraoperative intraperitoneal chemoperfusion followed by postoperative intravenous platinum-based chemotherapy in patients with platinum-sensitive recurrent epithelial ovarian cancer. International Journal of Cancer. 2015;136(3):699-708.
21. van Driel WJ, Koole SN, Sonke GS. Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy in Ovarian Cancer. N Engl J Med. 2018;378(14):1363-4.
22. Huo YR, Richards A, Liauw W, Morris DL. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) and cytoreductive surgery (CRS) in ovarian cancer: A systematic review and meta-analysis. European Journal of Surgical Oncology: The Journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology. 2015;41(12):1578-89.
23. Aronson SL, Sonke GS, van Driel WJ. Cytoreductive surgery with or without hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in advanced ovarian cancer – Authors' reply. The Lancet Oncology. 2023;24(12):e458.
24. Lim MC, Chang SJ, Park B, Yoo HJ, Yoo CW, Nam BH, et al. Survival After Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy and Primary or Interval Cytoreductive Surgery in Ovarian Cancer: A Randomized Clinical Trial. JAMA Surg. 2022;157(5):374-83.
25. National Comprehensive Cancer N. Ovarian Cancer/Fallopian Tube Cancer/Primary Peritoneal Cancer. NCCN Guidelines. 2024;3.2024.
26. Breusa S, Zilio S, Catania G, Bakrin N, Kryza D, Lollo G. Localized chemotherapy approaches and advanced drug delivery strategies: a step forward in the treatment of peritoneal carcinomatosis from ovarian cancer. Frontiers in Oncology. 2023;13:1125868.
27. Foslund IT, von Magius SAV, Ainsworth AP, Detlefsen S, Fristrup CW, Knudsen AO, et al. Outcome of patients with peritoneal metastasis from ovarian cancer treated with Pressurized IntraPeritoneal Aerosol Chemotherapy (PIPAC). Pleura Peritoneum. 2024;9(2):69-77.
28. Kefleyesus A, Bhatt A, Escayola C, Khomyakov V, Hübner M, Reymond MA, et al. Descriptive review of current practices and prognostic factors in patients with ovarian cancer treated by pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC): a multicentric, retrospective, cohort of 234 patients. Frontiers in Oncology. 2023;13:1204886.
29. Taliento C, Restaino S, Scutiero G, Arcieri M, Bernardi G, Martinello R, et al. Pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC) with cisplatin and doxorubicin in patients with ovarian cancer: A systematic review. European Journal of Surgical Oncology: The Journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology. 2023;49(12):107250.

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: intraperitoneal chemotherapy, IP chemotherapy, hyperthermic intraperitoneal chemotherapy, HIPEC, PIPAC, ovarian cancer, ovarian carcinoma, ovarian neoplasms, advanced ovarian cancer, prospective studies, cisplatin, paclitaxel, carboplatin, PFS, OS, toxicity).
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 formuleret på baggrund af en diskussion i gruppen, og herefter skrevet af en enkelt person med særlig interesse for og størst fagligt kendskab til det pågældende emne. Oplægget, rundsendes til gruppens øvrige medlemmer, hvorefter der tilrettes med indkomne konstruktive forslag og litteratur.

Interessentinvolvering

Patientorganisationer har ikke været inddraget i denne anbefaling.

Høring

Denne retningslinje har ikke været i offentlig høring.

Godkendelse

Faglig 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.

Administrativ godkendelse:
12. december 2025.

Sundhedsøkonomiske konsekvenser

Anbefaling nr. 2 har været igennem en sundhedsøkonomisk analyse foretaget af Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstitut og er vurderet til at være omkostningseffektiv. Se Sundhedsøkonomisk analyse.

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 overlevelses gevinst.

Forfattere og habilitet

På vegne af DGCG:

- Gynækologi. Overlæge, ph.d. Berit Jul Mosgaard, Gynækologisk afd. Rigshospitalet. Ingen interessekonflikter.
- Gynækologi. Overlæge, Dr. Med. Lone Kjeld Pedersen, Gynækologisk afd, Odense Universitetshospital. Ingen interessekonflikter.
- Gynækologi. Overlæge, ph.d. Mette Schou Mikkelsen, Kvindesygdomme og fødsler, Aarhus Universitetshospital. Ingen interessekonflikter.
- Gynækologi. Overlæge ph.d. Tine Schnack Henriksen, Gynækologisk afd, Odense Universitetshospital. Ingen interessekonflikter.
- Onkologi: Afd.læge Trine Zeeberg Iversen,Onkologisk afd. Herlev Hospital. Ingen interessekonflikter.
- Onkologi. Overlæge ph.d.Trine Lembrecht Jørgensen. Onkologisk Afdeling. Odense Universitetshospital. Ingen interessekonflikter.
- Onkologi. Afdelingslæge Mette Hæe, Onkologisk afd., Aarhus universitetshospital, Skejby. Ingen interessekonflikter.
- Onkologi. Overlæge Mansoor Raza Mirza. Onkologisk Afd. Rigshopspitalet
- Onkologi. Afdelingslæge Anne Krejbjerg Motavaf. Onkologisk Afd. Aalborg Universitetshospital
- Patologi. Overlæge Iben Joensen, Patologi afd. Odense Universitetshospital. Ingen interessekonflikter.
- Patologi. Overlæge Julie Brask. Patologi afd. Rigshospitalet. Ingen interessekonflikter.
- Patologi. Overlæge Marianne Waldstrøm. Patologi, Aarhus Universitetshospital. Ingen interessekonflikter.
- Nuklearmedicin. Overlæge Mie Holm Vilstrup Røntgen, Skanning og Nuklearmedicin Esbjerg Sygehus, Ingen interessekonflikter.
- Radiologi Overlæge Diana Spasojevic. Radiologisk afdeling. Odense Universitetshospital, Ingen interessekonflikter.

Jf. Habilitetspolitikken henvises til deklaration via Lægemiddelstyrelsens hjemmeside for detaljerede samarbejdsrelationer: https://laegemiddelstyrelsen.dk/da/godkendelse/sundhedspersoners-tilknytning-til-virksomheder/lister-over-tilknytning-til-virksomheder/apotekere,-laeger,-sygeplejersker-og-tandlaeger

Plan for opdatering

Opdateres i DGCG regi 2027.

Version af retningslinjeskabelon

Retningslinjen er udarbejdet i version 10 af skabelonen.

6. Monitorering

Udvikling af kvaliteten på dette område understøttes af viden fra DGCG i regi af Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstitut idet indikatorerne i databasen skal belyse relevante kliniske retningslinjer.

Den kliniske kvalitetsdatabases styregruppe har mandatet til at beslutte databasens indikatorsæt, herunder hvilke specifikke processer og resultater der monitoreres i databasen.

I øjeblikket er hverken intraperitoneal kemoterapi eller HIPEC/PIPAC en del af standardbehandlingen i Danmark og monitoreres derfor ikke. For at få et nationalt overblik over brugen af disse behandlingsmodaliteter kan det på sigt overvejes om anvendelsen skal gøres til genstand for monitorering i DGCD.

7. Bilag

Bilag 1 Ændringslog fra tidligere versioner

Nyt siden version 1.0

Retningslinjeafsnit	Beskrivelse af ændring
Formål	Anbefalingerne omhandler Intraperitoneal kemoterapi og HIPEC til epithelial ovariecancer
Patientgruppe	Patienter, der er radikalt opereret for avanceret c oavrii/tuba/primærperitonealcacner
Målgruppe	Udspecificeret i forhold til læger, der arbejder med behandling af ovariecancer.
Anbefalinger	Anbefaling 2 og 6 er tilføjet: 2.HIPEC kan tilbydes ved IDS til patienter med FIGO st. III . samt st IVB med resektabel, lokal tarminvolvering, iatrogen bugvægsmetastaser og resecerbar umbilical gennemvækst (B) 6. PIPAC bør kun tilbydes som led i den pallierende behandling af ovariecancer i et protokolleret forløb.
Litteratur- og evidensgennemgang	Der er foretaget systematisk og opdateret litteraturgennemgang inden for anvendte behandlingsområder baseret på foruddefineret relevant søgestreng. Se søgeprotokol. Ligeledes er grundlag og evidensgennemgang opdateret.
Referencer	Opdateret
Litteratursøgning	Der er foretaget ny litteratursøgning og gennemgang.
Litteraturgennemgang	Der er foretaget ny litteratursøgning og gennemgang.
Høring og godkendelse	Er sendt til høring i DGCGs bestyrelse og på hjemmesiden, hvor den er godkendt i dens nuværende form,
Anbefalinger, der udløser betydelig merudgift	HIPEC behandling gives allerede protokolleret på tre af fire danske centre, hvor der er indkøbt apparatur (ca. 500.000 kr. som engangsudgift). Utensilier/medikamina i forbindelse med HIPEC behandling giver en ekstraudgift per patient på ca. 15.000, kr. per patient.

8. Om denne kliniske retningslinje

Denne kliniske retningslinje er udarbejdet i et samarbejde mellem Danske Multidisciplinære Cancer Grupper (DMCG.dk) og Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstitut. 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, ud over de centrale anbefalinger (kapitel 1 – quick guide), en beskrivelse af grundlaget for anbefalingerne – herunder den tilgrundliggende evidens (kapitel 3), referencer (kapitel 4) og anvendte metoder (kapitel 5).

Anbefalinger mærket A baserer sig på stærkeste evidens og anbefalinger mærket D baserer sig på svageste evidens. 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:

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.

Retningslinjeskabelonen er udarbejdet på baggrund af internationale kvalitetskrav til udvikling af kliniske retningslinjer som beskrevet af både AGREE II, GRADE og RIGHT.

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 Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstitut.