Cervixcancer - Livmoderhalskræft

- Neoadjuverende og adjuverende onkologisk behandling

Version 1.0

GODKENDT
Faglig godkendelse
21. september 2023 (DMCG)
Administrativ godkendelse
9. oktober 2023 (Sekretariatet for Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet)

REVISION
Planlagt: 31. december 2025

INDEKSERING
DGCG, Cervixcancer, adjuverende, postoperativ, stråleterapi, kemoterapi, neoadjuverende

Indholdsfortegnelse

Nyt siden sidst (ændringslog) 2
1. Anbefalinger (Quick guide) 3
    Neoadjuverende kemoterapi 3
    Postoperativ/adjuverende stråleterapi 3
    Adjuverende kemoterapi efter kurativt anlagt behandling 3
2. Introduktion 4
3. Grundlag 6
    Neoadjuverende kemoterapi 6
    Postoperativ/adjuverende stråleterapi 7
    Adjuverende kemoterapi efter kurativt anlagt behandling 10
4. Referencer 13
5. Metode 17
6. Monitorering 19
7. Bilag 20
8. Om denne kliniske retningslinje 22

Nyt siden sidst (ændringslog)

Retningslinjen er nyindsat i RKKP's skabelon. Den er kritisk gennemlæst af arbejdsgruppen og anbefalinger og indhold er ændre, så der ikke længere, som standard, tilbydes kemo- stråleterapi efter fund af intermediære risikofaktorer.

1. Anbefalinger (Quick guide)

Neoadjuverende kemoterapi

1. **Neoadjuverende kemoterapi anbefales ikke som standardbehandling til cervixcancer i FIGO stadium I og II (A)**

2. **Down-sizing med neoadjuverende kemoterapi for at muliggøre fertilitetsbevarende kirurgi anbefales ikke som standardbehandling (B)**

3. **Ved udbredt paraaortal lymfeknudemetastasering eller indvækst i pelvine naboorganer, kan man anvende neoadjuverende kemoterapi til down-sizing og efterfølgende kemo- stråleterapi med kurativt sigte (C)**

Postoperativ/adjuverende stråleterapi

4. **Adjuverende kemo- stråleterapi anbefales til patienter med spredning til lymfeknuder, invasion af parametrier eller manglende radikalitet i resektionsranden; Defineret som tilstedeværelse af højrisikofaktorer (A)**

5. **Adjuverende kemo- stråleterapi anbefales ikke til patienter med kombination af intermediære tumor-relaterede risikofaktorer (C)**

6. **Der bør tilbydes konkomittant ugentligt cisplatin, 40 mg/m2, max 70 mg til adjuverende strålebehandling (A)**

7. **Carboplatin AUC2 kan bruges som konkomittant kemoterapi, hvis cisplatin ikke tåles. (B)**

Adjuverende kemoterapi efter kurativt anlagt behandling

8. **Adjuverende kemoterapi anbefales ikke efter primær operation udenfor protokollerede undersøgelser (A)**

9. **Adjuverende kemoterapi bør ikke anvendes efter primær kemo- stråleterapi udenfor protokollerede undersøgelser (A**

2. Introduktion

Incidensen af cervixcancer har været faldende i en årrække og forventes at falde yderligere grundet HPV-vaccination. Som konsekvens af den faldende incidens blev behandlingen af cervixcancer centraliseret til 3 centre 1. juni 2017.

Behandlingen af cervixcancer i FIGO stadium 1A og 1B1 er primært operation uden efterbehandling. Omkring 45% af patienterne er i disse stadier.

For patienterne i FIGO stadium 1B2, 1B3, IIA er behandlingen også primært operation. Ved histologisk undersøgelse kan der vise sig risikofaktorer for recidiv, som udløser anbefaling om postoperativ onkologisk behandling. Dette gælder højst 10% af den samlede gruppe af patienter med cervixcancer.

For patienter med stadium IIB, IIIC1, IIIC2 og IVA, lokal avanceret sygdom, er den primære kurative behandling kombineret strålebehandling og kemoterapi. Denne gruppe er ca. 35% af dem med cervixcancer.

De resterende patienter, <10%, har dissemineret sygdom fra diagnosetidspunktet (FIGO stadium IVB), og henvises til pallierende/livsforlængende onkologisk behandling.

Overordnet set omfatter onkologisk behandling

- postoperativ ekstern strålebehandling med konkomittant kemoterapi til de opererede patienter, med høj risiko for recidiv påvist histologisk
- primær kurativ kemo- stråleterapi til patienter med lokalavanceret cervixcancer med efterfølgende billedvejledt brachyterapi
- pallierende/livsforlængende onkologisk behandling ved primært dissemineret sygdom, eller inkurabelt recidiv, systemisk

I Danmark er den samlede 5-års overlevelse for cervixcancer, såvel som overlevelse stratificeret efter FIGO-stadie, på niveau med internationalt publicerede data (1). Der er særskilte retningslinjer (under udarbejdelse) for primær onkologisk behandling og behandling af tilbagefald og primært dissemineret sygdom.

I 2017 foretog ESGO en anonym rundspørge blandt de medlemmer, som behandlede cervixcancer, for at afdække behandlingsdiversiteten, særligt af de tidlige stadier (FIGO 2009 klassifikationen blev brugt i denne rundspørge) (2). Samme år udgav EGSO deres behandlingsguideline. Der var betydende forskelle i tilgangen til behandling, bl.a. valg af kirurgisk strategi til stadium IA, håndtering af stadium IB2 +/- lymfeknuder, opdagelse af N+ sygdom peroperativt og indikation for postoperativ adjuverende onkologisk behandling, så som isolerede tumorceller i lymfeknuder og negative prognostiske faktorer (efter FIGO 2009 klassifikationen). Tilgangene skitseres i DH Moores artikel i Obstetrics & Gynecology fra 2006 (3). Der findes ingen endelige data, som støtter en strategi fremfor de andre (4-6). I Danmark har vi haft konsensus om behandlingen af FIGO stadium IB1, IB2 tumorer og har fulgt det overordnede princip om operation af FIGO 2018; 1B1 og 1B2

tumorer (FIGO 2009 stadium 1B1). Til patienter med FIGO IB3 tumorer har vi overvejende tilbudt kemo-stråleterapi (FIGO 2009 IB2), men har også i tilbudt operation i nogle tilfælde. Dette for at tilbyde operation til flest mulige patienter og supplere med postoperativ stråleterapi til færrest mulige patienter. Valget bundede i at tilbyde den behandling, som gav færrest bivirkninger og mest hensigtsmæssige patientforløb. Dog har vi tilbudt kemo- stråleterapi til medicinsk inoperable patienter med FIGO 2018; 1B1 og 1B2 (FIGO 2009 stadium 1B1) og har, af og til, tilbudt operation til udvalgte patienter med klinisk FIGO 2018; 1B3 (FIGO 2009 stadium IB2), velvidende at der var en betydende risiko for, at der skulle suppleres med postoperativ kemo- stråleterapi.
I Danmark har vi ikke brugt neoadjuverende kemoterapi eller brachyterapi til at down-size til operabilitet. Vi har ikke brugt hysterektomi efter primær kemo- stråleterapi eller adjuverende kemoterapi efter operation eller primær kemo- stråleterapi. Disse modaliteter, som vist i ESGOs undersøgelse, bruges andre steder i verden, inkl. i Europa. De danske anbefalinger er, altovervejende, i overensstemmelse med internationale retningslinjer for onkologisk behandling (MS-1).

Formål

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

Det overordnede formål med denne retningslinje er at ensrette den onkologiske behandling som gives i tillæg til operation af kræft udgået fra livmoderhalsen.

Patientgruppe

Patienter med cervixcancer, som i tillæg til operation skal tilbydes onkologisk behandling. Evidensen for systemisk behandling før og efter operation for livmoderhalskræft gennemgås.

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.

Primærsektoren, samt praktiserende gynækologer, kan anvende denne retningslinje for at orientere sig om postoperativ og adjuverende onkologiske behandlingsmuligheder til patienter med cervixcancer.

Den onkologiske behandling af patienter med cervixcancer varetages i Danmark på 3 højt specialiserede onkologiske afdelinger – Aarhus Universitets Hospital (AUH), Odense Universitetshospital (OUH) og Rigshospitalet (RH). Det overordnede mål for en centraliseret behandling af patienter med cervixcancer er at forbedre overlevelsen og øge livskvaliteten. Behandling af cervixcancer og varetagelse af de behandlingsrelaterede komplikationer varetages primært af onkologer og gynækologer, i et samarbejde med patologer, billeddiagnostikere, fysioterapeuter, praktiserende læger og læger på palliative enheder.

3. Grundlag

Neoadjuverende kemoterapi

1. **Neoadjuverende kemoterapi anbefales ikke som standardbehandling til cervixcancer i FIGO stadium I og II (A)**

2. **Down-sizing med neoadjuverende kemoterapi for at muliggøre fertilitetsbevarende kirurgi anbefales ikke som standardbehandling (B)**

3. **Ved udbredt paraaortal lymfeknudemetastasering eller indvækst i pelvine naboorganer, kan man anvende neoadjuverende kemoterapi til down-sizing og efterfølgende kemo- stråleterapi med kurativt sigte (C)**

Litteratur og evidensgennemgang

Fra omkring år 2000, hvor en del studier viste effekt af kombinationskemoterapi til dissemineret cervixcancer, har man afprøvet værdien af neoadjuverende kemoterapi (NACT) før kirurgi eller kurativt anlagt kemo-stråleterapi. Man ønskede at vise, at NACT kunne give mulighed for mindre ekstensiv kirurgi, reducere behovet for postoperativ kemo- stråleterapi og facilitere at patienter kunne opereres for FIGO stadium IIb, fremfor at modtage kurativt intenderet kemo- stråleterapi. Der er udført adskillelige fase 1 og 2 studer og talrige retrospektive opgørelser, men få randomiserede studier og endnu færre større randomiserede studier. Der findes et Cochrane review fra 2012, som analyserede 6 studier (7) [1a]. Studierne inkluderede patienter med FIGO 2009 stadium IB2-IIIB sygdom, men studierne havde heterogene behandlingsregimer. De fleste patienter modtog, trods NACT, stråle-kemoterapi efter operation, altså 'tri-modal behandling'. En del af patienterne var ikke operable efter NACT (ved klinisk vurdering) og modtog derfor kurativt intenderet kemo-stråleterapi. Man fandt en positiv effekt på overall survival (HR 0,77 [95% CI 0,62-0,96] p = 0,02) og progressionsfri overlevelse (HR 0.75 [95% CI 0,61-0,93], p = 0,008) i forhold til operation alene. De statiske signifikante fund mistede deres signifikans i en alternativ statistisk analysemodel (random-effects modellen). Man foretog eksplorative analyser og fandt at NACT muligvis var mere effektiv ved lymfeknudeinvolvering eller parametriel invasion. Trods disse resultater, blev de internationale faglige selskaber ikke overbevist om værdien af NACT, særligt set i lyset af den øgede behandlingsintensitet, som medførte flere bivirkninger. Man lagde endvidere vægt på studiernes heterogenicitet og confounding.
Siden 2012 er der fuldført to, hvoraf et er publiceret, større randomiserede studier (> 600 patienter), af hhv. Gupta et al (8)[1b] og Kenter et al (9)[1b]. Begge studer viste, at under 80% af de patienter, som var allokeret til kirurgi, fik det foretaget, grundet inoperabilitet efter NACT. Af de patienter, som blev opereret fik hhv. 23% i Gupta's studie og 36% i EORTC-studiet adjuverende stråleterapi, med eller uden kemoterapi. Begge studier viste at 5-års overlevelsen mellem hver af de 2 arme var ens og sammenlignelige mellem studierne fra 71,7% til 75,5%. I Guptas studie var der tendens til længere progressionsfri overlevelse i kemo- stråleterapiarmen, men det var ikke signifikant (69,3% vs. 76,7%, P=0,38). Et tredje studie, med 240 patienter, er stadig ikke opgjort (10).

I 2022 blev der publiceret en oversigtsartikel, hvor konklusionen var, at NACT før kirurgi IKKE kunne betragtes som standardbehandling fremfor kurativt intenderet kemo- stråleterapi (11)[2a]. De positive effekter fra de mange retrospektive opgørelser og fase II studier kunne kun genfindes i de tidlige randomiserede studier (fra før 2004), hvor de patienter, som blev allokeret til primær stråleterapi, ikke fik konkomittant kemoterapi. Forfatterne anbefalede, at man fortsatte studier for at finde en eller flere subgrupper af patienter, som kunne få gavn af NACT, endvidere at NACT kan have en plads i lande med begrænset adgang til strålebehandling og i særdeleshed billedvejledt brachyterapi.
I situationer, hvor en primært lokalavanceret cervixcancers udbredning er uforenelig med primær kemo-stråleterapi eller hvis der forekommer udbredt paraaortal lymfeknudemetastasering, kan man overveje NACT, i håb om at opnå down-sizing, således at patienten efterfølgende kan tilbydes kurativ intenderet stråle-kemoterapi (12)[3a]. For nærmere uddybning, se retningslinjen: Cervixcancer – Livmoderhalskræft, behandling af lokalavanceret sygdom.
I case-serier har man givet neo-adjuverende kemoterapi til kvinder med fertilitetsønske og tumor > 2 cm (13). Man har således foretaget et konservativt indgreb på cervix (simpel eller radikal trachelektomi) ved sufficient respons af kemoterapi. Dette må dog betragtes som eksperimentel behandling, som kun bør foregå i protokolleret regi som f.eks. i CONTESSA studiet (14).

Postoperativ/adjuverende stråleterapi

4. **Adjuverende kemo- stråleterapi anbefales til patienter med spredning til lymfeknuder, invasion af parametrier eller manglende radikalitet i resektionsranden; Defineret som tilstedeværelse af højrisikofaktorer (A)**

5. **Adjuverende kemo- stråleterapi anbefales ikke til patienter med kombination af intermediære tumor-relaterede risikofaktorer (C)**

6. **Der bør tilbydes konkomittant ugentligt cisplatin, 40 mg/m2, max 70 mg til adjuverende strålebehandling (A)**

7. **Carboplatin AUC2 kan bruges som konkomittant kemoterapi, hvis cisplatin ikke tåles (B)**

Litteratur og evidensgennemgang

Overlevelsen, både nationalt og internationalt, efter radikal hysterektomi uden postoperativ behandling for cervixcancer er generelt god med 5-års overlevelses rater på 80-94% (15)[1a]. Imidlertid er overlevelsen markant dårligere for visse undergrupper af patienter (15)[1b]. I 1990 påviste Delgado, i et prospektivt registreringsstudie, at det, på baggrund af en kombination af tumordiameter, invasionsdybde og vaskulær invasion, var muligt at inddele patienter med stadium Ib cervixcancer i 3 risikogrupper med en sygdomsfri overlevelse på 60%, 80% og 95% for henholdsvis høj-, mellem- og lavrisiko patienter (16)[2b].
De væsentligste negative prognostiske faktorer, benævnes **"høj-risikofaktorer"(1**7)[1a]:

- Lymfeknudemetastasering
- Parametriel involvering
- Ikke frie kirurgiske resektionsrande

Øvrige negative prognostiske faktor benævnes **"intermediære risikofaktorer"** (16-18**)**:

- Lymfo-vaskulær invasion
- Tumorstørrelse
- Dybden af stromal invasion i forhold til cervix' vægtykkelse

Lymfo-vaskulær invasion er en stærk prædiktor for metastaser til lymfeknuder. Ved brug af sentinel node og ultra-staging detekteres flere metastaser til lymfeknuder, både mikrometastaser og isolerede tumorceller/enkeltcelle metastaser. Derfor er lymfo-vaskulær invasion måske udtryk for en pseudomarkør.

Højrisikofaktorer

Effekten af adjuverende stråleterapi til patienter med spredning til lymfeknuder, ikke fri resektionsrand eller involvering af parametrier blev demonstreret af Peters et al., som fandt at adjuverende konkomittant behandling med stråle- og kemoterapi øgede overlevelsen fra 71 til 81% i forhold til adjuverende stråleterapi alene (18). Yderligere randomiserede studier (19, 20) og en metaanalyse (21) bekræftede den markante effekt især i studier, hvor der var inkluderet mange patienter i stadium I og II. Konkomittant stråleterapi og cisplatin betragtes, internationalt, som standardbehandling til patienter med påviste højrisikofaktorer (22-24).

Intermediære risikofaktorer

Effekten af adjuverende stråleterapi, til patienter med intermediære risikofaktorer, blev undersøgt i et randomiseret fase-3 studie, (GOG 92), som viste, at adjuverende stråleterapi til patienter uden lymfeknudemetastaser, men med kombinationer af tumor-relaterede intermediære risikofaktorer, øgede den recidivfri overlevelsen fra 79 til 88% (25). Efter længere tids follow up i GOG studiet (26) og i et efterfølgende Cochrane review fra 2012 fandt man ikke evidens for, at stråleterapi uden kemoterapi øgede overlevelsen. Man gjorde opmærksom på, at der savnedes data fra randomiserede studier for denne gruppe af patienter, hvor der indgik konkomittant kemoterapi, og at komplikationsgraden i de to grupper ikke kunne vurderes i Cochrane reviewet, da der ikke var adgang til source data (27).

Med udbredelsen af bedre præoperativ billeddiagnostik (PET/CT og MR), samt sentinel node og ultra- staging af sentinel nodes, bliver flere patienter nu stadieinddelt korrekt ift. lymfeknudemetastaser. Derfor vil patienter, som før tilhørte gruppen med intermediære risikofaktorer nu allokeres til gruppen med højrisiko faktorer (lymfeknudemetastaser) eller til gruppen uden risikofaktorer. Dette kan forklare, at der i mange efterfølgende retrospektive studier og databaseopgørelser rapporteres en overlevelse, for patienter med intermediære risikofaktorer, som ligger over de værdier, der fandtes i GOG-studiet (28-31). Der var ikke overlevelsesgevinst ved tillæg af postoperativ kemo- stråleterapi i nogle studier, og i flere af disse studier heller ikke progressionsfri overlevelsesgevinst (28-37). Der er ligeledes publiceret to reviews (38, 39), hvor der ikke fandtes signifikant overordnet eller progressionsfri overlevelsesgevinst ved at give postoperativ/adjuverende kemo- stråleterapi Der findes ingen nye randomiserede studier, som udelukkende har inkluderet patienter med intermediære risikofaktorer. Der er igangsat et internationalt randomiseret studie (CERVANTES https://cervantes-trial.com/) til at afdække værdien af postoperativ/adjuverende kemo- stråleterapi i denne patientgruppe. Cervixgruppen under DGCG vil følge dette studie nøje (40).

I Danmark har man nu indført sentinel node mapping hos alle patienter, der opereres for cervixcancer. Hos patienter med tumor > 2 cm udføres fortsat back-up radikal pelvin lymfenudefjernelse. På grund af ovenstående er man internationalt blevet mere tilbageholdende med at tilbyde postoperativ/adjuverende stråleterapi til patienter med intermediære risikofaktorer, da det kan betragtes som overbehandling og udelukkende medfører øgede bivirkninger fra mavetarmkanalen, blære, vagina og risko for lymfødem øges (41). Flere grene af de internationale onko-gynækologiske fagfællesskaber har indført 'udeladelse af adjuverende stråleterapi til patienter med intermediære risikofaktorer.

I Danmark har vi, på baggrund af egne overlevelsesdata for opererede patienter (42), systematisk indførelse af SLN mapping og ovenstående overvejelser, lavet en konsensus-beslutning om ikke længere at anbefale adjuverende stråleterapi til patienter med intermediære risikofaktorer.

Patientudvælgelse
Adjuverende behandling forudsætter, at der ikke er makroskopisk tumorvæv ved start på behandlingen. Hvis det peroperativt vurderes, at der er udvækst i et eller begge parametrier, spredning til adnexae, lymfeknuder eller peritoneum og hvor frysemikroskopi viser dissemineret sygdom, skal operationen afbrydes og patienten henvises til primær onkologisk behandling. Hvis en patient er blevet opereret uden vidende om, at der forelå cancer, og der er efterladt makroskopisk resttumor i pelvis, skal patienten behandles efter de principper, der er er gengivet i retningslinjen om persisterende sygdom/recidiv af cervixcancer.

Patienter med én eller flere **højrisikofaktorer** tilbydes adjuverende stråleterapi og konkomittant behandling med cisplatin:

- Spredning til lymfeknude(r), inklusiv mikrometastaser
- Invasion af parametrier
- Resektionsrand (parametrie eller vaginalt) ikke fri

I tilfælde af en eller flere sentinel nodes med enkeltcelle metastaser må de samlede risikofaktorer vurderes og der kan tages individuel beslutning om anbefaling af postoperativ/adjuverende kemo-stråleterapi.

Stråleterapi
Stråleterapi er i hovedsagen baseret på ekstern stråleterapi (EBRT) og bør tilbydes med høj-konform teknik, Intensitetsmoduleret stråleterapi (IMRT) eller Volumetric modulated arc therapy (VMAT). Target for EBRT er tumorlejet i cervix og alle lymfeknudestationer i det lille bækken (se i retningslinjen om primær kemo-stråleterapi for yderligere detaljer) (43).

- For tumorer med patologisk stadie T1p eller T2Ap OG R1 resektion OG N0 OG planocellulært karcinom (dvs.tumor <= 4 cm OG ikke frie rande vaginalt)
    - Promontoriet er den kranielle grænse hos patienter, der ikke har spredning til lymfeknuderne eller udvækst i parametriet.
- For tumorer med patologisk stadie T2Bp/T1B3p OG R1 eller N1 (T3C1/2p)
  (dvs. tumor > 4cm OG påvist spredning til lymfeknuder eller ikke frie rande i parametrier)

  - Aortadelingsstedet er den kranielle grænse.
- Target kan udvides til at inkludere de paraaortale lymfeknuder til nyreveneniveau, ved påvist metastasering på niveau med iliaca communis karrerne eller i det paraaortiske område

Ovenstående skal betragtes som generelle anbefalinger, som kan individualiseres efter de histopatologiske fund.

Stråledosis

Dosis af EBRT skal være 45 Gy på 25 fraktioner til elektive områder.
Ved ikke frie rande skal der gives boost mod det område hvor de 'ikke frie rande lokaliseres'. Boost kan gives som EBRT eller brachyterapi. Den samlede dosis skal være 55-60 Gy (EQd2) til områder uden frie rande. CTV-T kan, om nødvendigt, defineres i samarbejde mellem gynækolog, patolog, radiolog og onkolog (MS).

Konkomittant kemoterapi
Der er adskillelige studier om værdien af tillagt cisplatin (forskellige regimer) og de er samlet i et Cochrane review fra 2016 (44). Cisplatin givet intravenøst i en dosis på 40 mg/m^2 én gang ugentligt under stråleterapien (maksimalt 6 serier) betragtes som standard (45). Dosis af cisplatin må højest være 70 mg per uge uanset overflademål. Patienter, der vurderes uegnet til cisplatin, eller som ikke kan tåle cisplatin, enten på baggrund af nyrefunktion eller andre komorbiditeter og bivirkninger, kan i stedet behandles med carboplatin doseret som AUC2 x 1/uge (46, 47).

Adjuverende kemoterapi efter kurativt anlagt behandling

8. Adjuverende kemoterapi anbefales ikke efter primær operation udenfor protokollerede undersøgelser (A)

9. Adjuverende kemoterapi bør ikke anvendes efter primær kemo- stråleterapi udenfor protokollerede undersøgelser (A)

Litteratur og evidensgennemgang

Adjuverende kemoterapi er blevet undersøgt i forskellige sammenhænge til behandling af cervixcancer. Det er undersøgt til brug efter operation for tidlig cervixcancer, i stedet for adjuverende kemo- stråleterapi, og efter operation for cervixcancer med høj- eller intermediære risikofaktorer. Det er undersøgt til brug efter operation og efter postoperativ kemo- stråleterapi (sekventielt). Det er tillige undersøgte efter primær kemo- stråleterapi til lokalavanceret cervixcancer (adjuverende) (48, 49). Heterogeniciteten i studierne er stor, bl.a. fordi rekrutteringen har strakt sig over flere år, hvor standardbehandlingerne har udviklet sig, f.eks. indførelsen af IMRT, skift i kirurgiske metoder, brug af sentinel node mapping, bedre billeddiagnostik, valg af foretrukken kemoterapi mv.

Den ene retning af studier, hvor adjuverende/postoperativ (kemo-) stråleterapi blev sammenlignet med adjuverende/postoperativ kemoterapi har været udbredt i Japan. Her har man udført flere retrospektive (50,

51) og mindre prospektive fase 2 (52) og 3 studier (53), der har tydet på lighed i effekt. Der pågår aktuelt et større randomiseret studie, (54), som måske afklarer dette spørgsmål.

Den anden retning af studier, hvor adjuverende/konsoliderende kemoterapi gives efter operation og efter adjuverende/postoperativ (kemo-) stråleterapi til patienter med højrisikofaktorer, har været meget udbredt i Kina. Der er udført flere retrospektive,(55) prospektive (56) og større randomiserede studier (57). I nogle studier har det tydet på forbedret overlevelse ved tillæg af adjuverende/konsoliderende kemoterapi. Der har været øget toksicitet i alle studier og derudover har studierne været præget af stor heterogenicitet, særligt ang. diagnostiske procedurer, inkluderede stadier og stratificering. Dette gør, at denne strategi ikke har vundet indpas i hverken Europa eller Nordamerika (58).

Man har også testet effekten af adjuverende kemoterapi til lokalavanceret cervixcancer efter kemo-stråleterapi. I 2011 fandt Duenas-Gonzalezs, forbedret overlevelse ved at give to serier adjuverende cisplatin og gemcitabin efter endt kurativt intenderet kemo-stråleterapi. Bivirkningerne var markante og behandlingen vandt ikke indpas i klinikken (59). I hhv. 2021 og 2022 er der præsenteret to større fase III studier, fra hhv. Japan og OUTBACK-studiet, med adjuverende kemoterapi efter kurativt intenderet kemo-stråleterapi for lokal avanceret cervixcancer. Ingen af disse viste positiv effekt på overordnet eller progressionsfri overlevelse (60).

Tendensen i de nyeste studer går mod at tillægge immunterapi som adjuverende behandling under og efter kurativt intenderet kemo-stråleterapi for lokal avanceret cervixcancer. Det første studie, CALLA, er blevet præsenteret på en kongres i 2022, som abstract, hvor der *ikke* var en effekt af tillæg af durvalumab under og efter kemo- stråleterapi (61). Der pågår fortsat studier om effekt af immunterapi i den primært kurative behandling af cervixcancer.

Patientværdier og – præferencer

Ved postoperativ/adjuverende stråleterapi er der er tale om en behandling med bivirkninger. Det er vigtigt at oplyse patienten korrekt om, at der er tale om behandling på baggrund af **højrisikofaktorer**, hvor behandlingen øger overlevelsen. Dette kan indgå i patientens overvejelser vedrørende valg af behandling.

Rationale

I nærværende retningslinje har man inddraget ny viden om værdien af indførelsen af en ny kirurgisk metode (sentinel node mapping), der nu er systematisk indført til patienter der opereres for cervixcancer (se retningslinje vedr. kirurgisk behandling af tidligt stadium cervixcancer. Ved indførelse af sentinel node metoden identificeres nu også patienter med mikrometastaser og disse anbefales adjuverende kemo-strålebehandling. Andelen, der nu modtager postoperativ strålebehandling på baggrund af høj-risiko faktorer er således steget men man har nu sikret sig en mere korrekt og evidensbaseret allokering til adjuverende behandling end ved den tidligere kombination af intermediære risikofaktorer.
Der er lagt særlig vægt på de randomiserede studier, systematiske reviews og Cochrane reviews. Der findes tillige en del pro- og retrospektive kohortestudier, som støtter disse studier. Blandt kohortestudierne er der lagt vægt på dem med de største kohorter. Fremadrettet vil cervixgruppen nøje holde sig orienteret i de aktuelle fuldført randomiserede studier.

Bemærkninger og overvejelser

Den ændrede praksis med at undlade postoperativ/adjuverende kemo- stråleterapi til gruppen af patienter, med intermediære risikofaktorer, bør monitoreres nøje i dansk gynækologisk cancer database mhp. at registrere en evt. stigning i recidivfrekvensen. For nuværende er databasen opdateret med recidiv-registrering og med den nye indberetningsmetode (LPR baseret) har man sikret sig indberetning af recidiv. Fremtidige udtræk bør således indeholde både recidiv fra før og efter den nye indberetningsmetode.

4. Referencer

1. Database DGC. National Årsrapport 2021/2022. 2021/2022.
2. Dostalek L, Avall-Lundqvist E, Creutzberg CL, Kurdiani D, Ponce J, Dostalkova I, et al. ESGO Survey on Current Practice in the Management of Cervical Cancer. Int J Gynecol Cancer. 2018;28(6):1226-31.
3. Moore DH. Cervical cancer. Obstet Gynecol. 2006;107(5):1152-61.
4. Nama V, Angelopoulos G, Twigg J, Murdoch JB, Bailey J, Lawrie TA. Type II or type III radical hysterectomy compared to chemoradiotherapy as a primary intervention for stage IB2 cervical cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2018;10(10):CD011478.
5. Kokka F, Bryant A, Olaitan A, Brockbank E, Powell M, Oram D. Hysterectomy with radiotherapy or chemotherapy or both for women with locally advanced cervical cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2022;8(8):CD010260.
6. Chakrabarti M, Nordin A, Khodabocus J. Debulking hysterectomy followed by chemoradiotherapy versus chemoradiotherapy for FIGO stage (2019) IB3/II cervical cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2022;9(9):CD012246.
7. Rydzewska L, Tierney J, Vale CL, Symonds PR. Neoadjuvant chemotherapy plus surgery versus surgery for cervical cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2012;12(12):CD007406.
8. Gupta S, Maheshwari A, Parab P, Mahantshetty U, Hawaldar R, Sastri Chopra S, et al. Neoadjuvant Chemotherapy Followed by Radical Surgery Versus Concomitant Chemotherapy and Radiotherapy in Patients With Stage IB2, IIA, or IIB Squamous Cervical Cancer: A Randomized Controlled Trial. J Clin Oncol. 2018;36(16):1548-55.
9. Kenter GG, Greggi S, Vergote I, Katsaros D, Kobierski J, van Doorn H, et al. Randomized Phase III Study Comparing Neoadjuvant Chemotherapy Followed by Surgery Versus Chemoradiation in Stage IB2-IIB Cervical Cancer: EORTC-55994. J Clin Oncol. 2023:JCO2202852.
10. Tu H, Huang H, Ouyang Y, Liu Q, Xian B, Song K, et al. Neoadjuvant chemotherapy followed by radical surgery versus concurrent chemoradiotherapy in patients with FIGO stage IIB cervical cancer: the CSEM 006 study. Int J Gynecol Cancer. 2021;31(1):129-33.
11. Miriyala R, Mahantshetty U, Maheshwari A, Gupta S. Neoadjuvant chemotherapy followed by surgery in cervical cancer: past, present and future. Int J Gynecol Cancer. 2022;32(3):260-5.
12. Sims TT, Klopp AH. Intensified Systemic Therapy Regimens in Combination With Definitive Radiation for Treatment of Cervical Cancer. Semin Radiat Oncol. 2020;30(4):265-72.
13. Feng Y, Cao T, Wang Y, Huang H, Xie Y, Liu J. Neoadjuvant chemotherapy followed by conization to spare fertility in cases of locally advanced cervical cancer: A case report and review of the literature. Mol Clin Oncol. 2016;5(4):411-6.
14. Plante M, van Trommel N, Lheureux S, Oza AM, Wang L, Sikorska K, et al. FIGO 2018 stage IB2 (2-4 cm) Cervical cancer treated with Neo-adjuvant chemotherapy followed by fertility Sparing Surgery (CONTESSA); Neo-Adjuvant Chemotherapy and Conservative Surgery in Cervical Cancer to Preserve Fertility (NEOCON-F). A PMHC, DGOG, GCIG/CCRN and multicenter study. Int J Gynecol Cancer. 2019;29(5):969-75.
15. Peters WA, 3rd, Liu PY, Barrett RJ, 2nd, Stock RJ, Monk BJ, Berek JS, et al. Concurrent chemotherapy and pelvic radiation therapy compared with pelvic radiation therapy alone as adjuvant therapy after radical surgery in high-risk early-stage cancer of the cervix. J Clin Oncol. 2000;18(8):1606-13.

16. Delgado G, Bundy B, Zaino R, Sevin BU, Creasman WT, Major F. Prospective surgical-pathological study of disease-free interval in patients with stage IB squamous cell carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group study. Gynecol Oncol. 1990;38(3):352-7.
17. Koh WJ, Panwala K, Greer B. Adjuvant therapy for high-risk, early stage cervical cancer. Semin Radiat Oncol. 2000;10(1):51-60.
18. Delgado G. Lymphovascular space involvement in cervical cancer: an independent risk factor. Gynecol Oncol. 1998;68(3):219.
19. Keys HM, Bundy BN, Stehman FB, Muderspach LI, Chafe WE, Suggs CL, 3rd, et al. Cisplatin, radiation, and adjuvant hysterectomy compared with radiation and adjuvant hysterectomy for bulky stage IB cervical carcinoma. N Engl J Med. 1999;340(15):1154-61.
20. Morris M, Eifel PJ, Lu J, Grigsby PW, Levenback C, Stevens RE, et al. Pelvic radiation with concurrent chemotherapy compared with pelvic and para-aortic radiation for high-risk cervical cancer. N Engl J Med. 1999;340(15):1137-43.
21. Green JA, Kirwan JM, Tierney JF, Symonds P, Fresco L, Collingwood M, et al. Survival and recurrence after concomitant chemotherapy and radiotherapy for cancer of the uterine cervix: a systematic review and meta-analysis. Lancet. 2001;358(9284):781-6.
22. Thomas GM. Improved treatment for cervical cancer--concurrent chemotherapy and radiotherapy. N Engl J Med. 1999;340(15):1198-200.
23. Halperin EC, Wazer DE, Brady LW, Perez CA. Perez and Brady's principles and practice of radiation oncology. Sixth edition ed. Philadelphia: Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins Philadelphia; 2013.
24. Nag S, Chao C, Erickson B, Fowler J, Gupta N, Martinez A, et al. The American Brachytherapy Society recommendations for low-dose-rate brachytherapy for carcinoma of the cervix. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2002;52(1):33-48.
25. Sedlis A, Bundy BN, Rotman MZ, Lentz SS, Muderspach LI, Zaino RJ. A randomized trial of pelvic radiation therapy versus no further therapy in selected patients with stage IB carcinoma of the cervix after radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy: A Gynecologic Oncology Group Study. Gynecol Oncol. 1999;73(2):177-83.
26. Rotman M, Sedlis A, Piedmonte MR, Bundy B, Lentz SS, Muderspach LI, et al. A phase III randomized trial of postoperative pelvic irradiation in Stage IB cervical carcinoma with poor prognostic features: follow-up of a gynecologic oncology group study. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2006;65(1):169-76.
27. Rogers L, Siu SS, Luesley D, Bryant A, Dickinson HO. Radiotherapy and chemoradiation after surgery for early cervical cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2012;5(5):CD007583.
28. Tuscharoenporn T, Muangmool T, Charoenkwan K. Adjuvant pelvic radiation versus observation in intermediate-risk early-stage cervical cancer patients following primary radical surgery: a propensity score-adjusted analysis. J Gynecol Oncol. 2023;34(4):e42.
29. Ishizawa C, Taguchi A, Tanikawa M, Honjo H, Nishijima A, Eguchi S, et al. Effect of pelvic radiotherapy on patients with stage IB-IIA cervical cancer after radical hysterectomy: A single-center retrospective study. Oncol Lett. 2023;25(3):112.
30. Yuksel D, Cakir C, Kilic F, Unsal M, Kilic C, Kimyon Comert G, et al. Oncologic outcomes of patients with FIGO 2014 stage IB-IIA cervical adenocarcinoma who underwent radical surgery. Arch Gynecol Obstet. 2022;306(5):1657-64.
31. Turkmen O, Kilic F, Tokalioglu AA, Cakir C, Yuksel D, Kilic C, et al. The effect of adjuvant radiotherapy on oncological outcomes in patients with early-stage cervical carcinoma with only intermediate-risk factors: a propensity score matching analysis. J Obstet Gynaecol. 2022;42(7):3204-11.
32. Cibula D, Akilli H, Jarkovsky J, van Lonkhuijzen L, Scambia G, Meydanli MM, et al. Role of adjuvant therapy in intermediate-risk cervical cancer patients - Subanalyses of the SCCAN study. Gynecol Oncol. 2023;170:195-202.

33. Scharl S, Becher C, Gerken M, Scharl A, Anapolski M, Ignatov A, et al. Is there a benefit for adjuvant radio(chemo)therapy in early cervical cancer? Results from a population-based study. Arch Gynecol Obstet. 2021;304(3):759-71.
34. Nasioudis D, Latif NA, Giuntoli Ii RL, Haggerty AF, Cory L, Kim SH, et al. Role of adjuvant radiation therapy after radical hysterectomy in patients with stage IB cervical carcinoma and intermediate risk factors. Int J Gynecol Cancer. 2021;31(6):829-34.
35. Haesen J, Salihi R, Van Gorp T, Van Nieuwenhuysen E, Han SN, Christiaens M, et al. Radical hysterectomy without adjuvant radiotherapy in patients with cervix carcinoma FIGO 2009 IB1, with or without positive Sedlis criteria. Gynecol Oncol. 2021;162(3):539-45.
36. Cao L, Wen H, Feng Z, Han X, Zhu J, Wu X. Role of adjuvant therapy after radical hysterectomy in intermediate-risk, early-stage cervical cancer. Int J Gynecol Cancer. 2021;31(1):52-8.
37. Yahata H, Sonoda K, Inoue S, Yasutake N, Kodama K, Yagi H, et al. Is Adjuvant Therapy Necessary for Patients with Intermediate-Risk Cervical Cancer after Open Radical Hysterectomy? Oncology. 2020;98(12):853-8.
38. Rodriguez J, Viveros-Carreno D, Pareja R. Adjuvant treatment after radical surgery for cervical cancer with intermediate risk factors: is it time for an update? Int J Gynecol Cancer. 2022;32(10):1219-26.
39. Gomez-Hidalgo NR, Acosta U, Rodriguez TG, Mico S, Verges R, Conesa VB, et al. Adjuvant therapy in early-stage cervical cancer after radical hysterectomy: are we overtreating our patients? A meta-analysis. Clin Transl Oncol. 2022;24(8):1605-14.
40. Cibula D, Borcinova M, Kocian R, Feltl D, Argalacsova S, Dvorak P, et al. CERVANTES: an international randomized trial of radical surgery followed by adjuvant (chemo) radiation versus no further treatment in patients with early-stage, intermediate-risk cervical cancer (CEEGOG-CX-05; ENGOT-CX16). Int J Gynecol Cancer. 2022.
41. Suvannasarn R, Muangmool T, Wongpakaran N, Charoenkwan K. Health-related quality of life for early-stage cervical cancer survivors after primary radical surgery followed by radiotherapy versus radical surgery alone. J Obstet Gynaecol. 2022;42(5):1217-24.
42. Jensen PT, Schnack TH, Froding LP, Bjorn SF, Lajer H, Markauskas A, et al. Survival after a nationwide adoption of robotic minimally invasive surgery for early-stage cervical cancer - A population-based study. Eur J Cancer. 2020;128:47-56.
43. Small W, Jr., Bosch WR, Harkenrider MM, Strauss JB, Abu-Rustum N, Albuquerque KV, et al. NRG Oncology/RTOG Consensus Guidelines for Delineation of Clinical Target Volume for Intensity Modulated Pelvic Radiation Therapy in Postoperative Treatment of Endometrial and Cervical Cancer: An Update. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2021;109(2):413-24.
44. Falcetta FS, Medeiros LR, Edelweiss MI, Pohlmann PR, Stein AT, Rosa DD. Adjuvant platinum-based chemotherapy for early stage cervical cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2016;11(11):CD005342.
45. Rose PG, Bundy BN, Watkins EB, Thigpen JT, Deppe G, Maiman MA, et al. Concurrent cisplatin-based radiotherapy and chemotherapy for locally advanced cervical cancer. N Engl J Med. 1999;340(15):1144-53.
46. Tharavichitkul E, Lorvidhaya V, Kamnerdsupaphon P, Sukthomya V, Chakrabandhu S, Klunklin P, et al. Combined chemoradiation of cisplatin versus carboplatin in cervical carcinoma: a single institution experience from Thailand. BMC Cancer. 2016;16:501.
47. Sebastiao AM, da Silva Rocha LS, Gimenez RD, de Barros LA, Fukushima JT, da Silva SC, et al. Carboplatin-based chemoradiotherapy in advanced cervical cancer: an alternative to cisplatin-based regimen? Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2016;201:161-5.
48. Angioli R, Luvero D, Aloisi A, Capriglione S, Gennari P, Linciano F, et al. Adjuvant chemotherapy after primary treatments for cervical cancer: a critical point of view and review of the literature. Expert Rev Anticancer Ther. 2014;14(4):431-9.

49. Lee KB, Shim SH, Lee JM. Comparison between adjuvant chemotherapy and adjuvant radiotherapy/chemoradiotherapy after radical surgery in patients with cervical cancer: a meta-analysis. J Gynecol Oncol. 2018;29(4):e62.
50. Matsuo K, Shimada M, Yokota H, Satoh T, Katabuchi H, Kodama S, et al. Effectiveness of adjuvant systemic chemotherapy for intermediate-risk stage IB cervical cancer. Oncotarget. 2017;8(63):106866-75.
51. Matsuo K, Shimada M, Aoki Y, Sakamoto M, Takeshima N, Fujiwara H, et al. Comparison of adjuvant therapy for node-positive clinical stage IB-IIB cervical cancer: Systemic chemotherapy versus pelvic irradiation. Int J Cancer. 2017;141(5):1042-51.
52. Matoda M, Takeshima N, Michimae H, Iwata T, Yokota H, Torii Y, et al. Postoperative chemotherapy for node-positive cervical cancer: Results of a multicenter phase II trial (JGOG1067). Gynecol Oncol. 2018;149(3):513-9.
53. Weng D, Xiong H, Zhu C, Wan X, Chen Y, Wang X, et al. Adjuvant chemotherapy versus adjuvant concurrent chemoradiotherapy after radical surgery for early-stage cervical cancer: a randomized, non-inferiority, multicenter trial. Front Med. 2023;17(1):93-104.
54. Furusawa A, Takekuma M, Mori K, Usami T, Kondo E, Nishio S, et al. A randomized phase III trial of adjuvant chemotherapy versus concurrent chemoradiotherapy for postoperative cervical cancer: Japanese Gynecologic Oncology Group study (JGOG1082). Int J Gynecol Cancer. 2021;31(4):623-6.
55. Kim SI, Kim JY, Wee CW, Lee M, Kim HS, Chung HH, et al. Survival impact of additional chemotherapy after adjuvant concurrent chemoradiation in patients with early cervical cancer who underwent radical hysterectomy. BMC Cancer. 2021;21(1):1260.
56. Zhao H, Li L, Su H, Lin B, Zhang X, Xue S, et al. Concurrent paclitaxel/cisplatin chemoradiotherapy with or without consolidation chemotherapy in high-risk early-stage cervical cancer patients following radical hysterectomy: preliminary results of a phase III randomized study. Oncotarget. 2016;7(43):70969-78.
57. Huang H, Feng YL, Wan T, Zhang YN, Cao XP, Huang YW, et al. Effectiveness of Sequential Chemoradiation vs Concurrent Chemoradiation or Radiation Alone in Adjuvant Treatment After Hysterectomy for Cervical Cancer: The STARS Phase 3 Randomized Clinical Trial. JAMA Oncol. 2021;7(3):361-9.
58. Randall LM, Mayadev J, Monk BJ. Sequential Chemotherapy for Early-Stage, Post-Radical Hysterectomy Cervical Cancer: Are the STARS Aligned? JAMA Oncol. 2021;7(3):353-4.
59. Duenas-Gonzalez A, Zarba JJ, Patel F, Alcedo JC, Beslija S, Casanova L, et al. Phase III, open-label, randomized study comparing concurrent gemcitabine plus cisplatin and radiation followed by adjuvant gemcitabine and cisplatin versus concurrent cisplatin and radiation in patients with stage IIB to IVA carcinoma of the cervix. J Clin Oncol. 2011;29(13):1678-85.
60. al KFe. LBA31 Randomized phase III trial of maintenance chemotherapy with tegafur-uracil versus observation following concurrent chemoradiotherapy for locally advanced cervical cancer, GOTIC-002 LUFT trial.
61. Mayadev J, Nunes AT, Li M, Marcovitz M, Lanasa MC, Monk BJ. CALLA: Efficacy and safety of concurrent and adjuvant durvalumab with chemoradiotherapy versus chemoradiotherapy alone in women with locally advanced cervical cancer: a phase III, randomized, double-blind, multicenter study. Int J Gynecol Cancer. 2020;30(7):1065-70.

5. Metode

Litteratursøgning

Ovenstående anbefalinger er baseret på en gennemgang af den eksisterende litteratur ved forfatterne. Alle studietyper blev inkluderet i søgningen. Den systematiske søgning er foretaget i PubMed med søgeordene: Adjuvant, Postoperative, Radiotherapy, Chemotherapy, Hysterectomy, Radikal hysterectomy, Trachelectomy, Cervical cancer.

Litteraturgennemgang

Trine Jakobi Nøttrup gennemgik litteraturen og lagde vægt på de studier, som var publiceret efter 2018, siden vores sidste retningslinje. Litteraturen er diskuteret og udvalgt med resten af DGCGs cervixcancergruppe. Der er ikke publiceret nye randomiserede studier og der er derfor lagt vægt på sammenlignende retrospektive studier, med en population og en behandlingstilgang, der overvejende kan overføres på danske forhold. Det vil i praksis sige, at der er lagt vægt på europæiske og til dels nordamerikanske studier. Der er ligeledes lagt vægt på de nyeste internationale guidelines.

Formulering af anbefalinger

Anbefalingerne er skrevet af DGCGs cervixcancergruppe.

Interessentinvolvering

Der har ikke været patientinvolvering i udformning af denne retningslinje.
Næstformand for DGCGs cervixcancergruppe: Jacob Lindegaard sidder i ESGO-ESTRO-ESPs internationale guideline gruppe og har været med til at udarbejde de seneste 2 guidelines i denne gruppe.

Høring

Anbefalingerne har været til høring i DGCGs bestyrelse og på DGCGs hjemmeside i en måned, hvor efter anbefalingerne er revideret i forhold til indkomne forslag. Skabelon for Høringssvar har været anvendt.

Godkendelse

Faglig godkendelse:
DGCGs bestyrelse har endeligt godkendt denne retningslinje og dermed vedtaget anbefalingerne endeligt.

Administrativ godkendelse:
9. oktober 2023.

Anbefalinger, der udløser betydelig merudgift

Retningslinjen vurderes ikke at medføre merudgift.

Behov for yderligere forskning

Der forskes fortsat i værdien af neoadjuverende og adjuverende behandling til patienter opereret for cervixcancer med intermediære risikofaktorer. Der er ingen dansk repræsentation i denne forskning, da logistikken for at deltage er for kompliceret og tidskrævende i forhold til hvor mange patienter vi ville kunne rekruttere. Der er flere igangværende studier om værdien af adjuverende immunterapi efter primær kemo-stråleterapi for cervixcancer. Der er ingen danske centre, der deltager i disse studier.

DGCGs cervixcancergruppe er konstant opmærksom på resultater af denne pågående forskning.

Forfattere og habilitet

- (Forperson) Professor, Overlæge PhD, Pernille T. Jensen (PTJ), Kvindesygdomme og Fødsler, Aarhus Universitetshospital, Ingen interessekonflikter.
- Overlæge Ligita Paskeviciute Frøding (LPF), Afdeling for Kvindesygdomme, Rigshospitalet, Ingen interessekonflikter.
- Overlæge Algirdas Markauskas (AM), Gynækologisk afdeling, Odense Universitetshospital, Ingen interessekonflikter.
- Overlæge Charlotte H. Søgaard, (CHS) Gynækologisk afdeling, Rigshospitalet (udtrådt af gruppen). Har været tilknyttet MSD som konsulent i 2021. Der er ingen interessekonflikter ift. denne guideline.
- Overlæge Katrine Fuglsang (KF), Kvindesygdomme og Fødsler, Aarhus Universitetshospital, Ingen interessekonflikter.
- Overlæge Malene Grubbe Hildebrandt, Nuklearmedicinsk afdeling, Odense Universitetshospital, Ingen interessekonflikter.
- Overlæge Caroline Ewertsen, Afdeling for Røntgen og Skanning, Rigshospitalet, Ingen interessekonflikter.
- Overlæge Annika Loft, Nuklearmedicinsk afdeling, Rigshospitalet, Ingen interessekonflikter.
- Overlæge Jon Asmussen, Radiologisk afdeling, Odense Universitetshospital, Ingen interessekonflikter.
- Overlæge Jacob Lindegaard, Kræftafdelingen, Aarhus Universitetshospital, Ingen interessekonflikter.
- Overlæge Trine Jakobi Nøttrup, Kræftafdelingen, Rigshospitalet. Er tilknyttet som underviser på konsulentbasis til AstraZeneca og GSK. Er tilknyttet Merck og Roche ifm. lægemiddelforskning. Har været i advisory board for Merck. Har deltaget i sponsoreret kongresrejse fra GSK. Der er ingen interessekonflikter ift. denne guideline.
- Afdelingslæge Hanne From Mathiesen, Kræftafdelingen, Rigshospitalet. Har modtaget rejselegat af Daiichi Sankyo ifm. kongresrejse. Der er ingen interessekonflikter ift. denne guideline.
- Overlæge Gitte-Bettina Nyvang, Kræftafdelingen, Odense Universitetshospital, Ingen interessekonflikter. Har været tilknyttet Roche, AstraZeneca, Clovis Oncology og Novartis ifm. med lægemiddelforskning. De er ingen interessekonflikter ift. Denne guideline.
- Overlæge Anne Pernille Christiansen, Patologisk afdeling, Rigshospitalet, Ingen interessekonflikter.
- Overlæge Doris Schledermann, Patologisk afdeling, Vejle Sygehus, 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

Opdatering af denne retningslinje vil blive foretaget senest i 2025.

Version af retningslinjeskabelon

Retningslinjen er udarbejdet i version 9.3 af skabelonen.

6. Monitorering

Udvikling af kvaliteten på dette område understøttes af viden fra DGCD i regi af Regionernes Kliniske Kvalitetsudviklingsprogram (RKKP), 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.

7. Bilag

Bilag 1 – Søgestrategi

Search: **(((Adjuvant OR Postoperative) AND (((Radiotherapy, Adjuvant[MeSH Terms]) OR (Chemotherapy, Adjuvant[MeSH Terms])) OR (Radiotherapy OR Radiation therapy OR Chemotherapy))) AND ((Hysterectomy[MeSH Terms]) OR (Surgery OR Hysterectomy OR Radikal hystrectomy OR Trachelectomy))) AND ((cervical neoplasm[MeSH Terms]) OR (Cervical cancer OR cervixcancer))** Sort by: **Publication Date**

("adjuvancy"[All Fields] OR "adjuvanted"[All Fields] OR "adjuvanting"[All Fields] OR "adjuvants"[All Fields] OR "adjuvants pharmaceutic"[Pharmacological Action] OR "adjuvants immunologic"[Pharmacological Action] OR "adjuvants, pharmaceutic"[MeSH Terms] OR ("adjuvants"[All Fields] AND "pharmaceutic"[All Fields]) OR "pharmaceutic adjuvants"[All Fields] OR "adjuvant"[All Fields] OR "adjuvants, immunologic"[MeSH Terms] OR ("adjuvants"[All Fields] AND "immunologic"[All Fields]) OR "immunologic adjuvants"[All Fields] OR "adjuvated"[All Fields] OR "adjuvation"[All Fields] OR "adjuvent"[All Fields] OR ("postoperative period"[MeSH Terms] OR ("postoperative"[All Fields] AND "period"[All Fields]) OR "postoperative period"[All Fields] OR "postop"[All Fields] OR "postoperative"[All Fields] OR "postoperatively"[All Fields] OR "postoperatives"[All Fields])) AND ("radiotherapy, adjuvant"[MeSH Terms] OR "chemotherapy, adjuvant"[MeSH Terms] OR ("radiotherapy"[MeSH Terms] OR "radiotherapy"[All Fields] OR "radiotherapies"[All Fields] OR "radiotherapy"[MeSH Subheading] OR "radiotherapy s"[All Fields] OR ("radiotherapy"[MeSH Subheading] OR "radiotherapy"[All Fields] OR ("radiation"[All Fields] AND "therapy"[All Fields]) OR "radiation therapy"[All Fields] OR "radiotherapy"[MeSH Terms] OR ("radiation"[All Fields] AND "therapy"[All Fields]) OR "radiation therapy"[All Fields]) OR ("chemotherapy s"[All Fields] OR "drug therapy"[MeSH Terms] OR ("drug"[All Fields] AND "therapy"[All Fields]) OR "drug therapy"[All Fields] OR "chemotherapies"[All Fields] OR "drug therapy"[MeSH Subheading] OR "chemotherapy"[All Fields]))) AND ("hysterectomy"[MeSH Terms] OR ("surgery"[MeSH Subheading] OR "surgery"[All Fields] OR "surgical procedures, operative"[MeSH Terms] OR ("surgical"[All Fields] AND "procedures"[All Fields] AND "operative"[All Fields]) OR "operative surgical procedures"[All Fields] OR "general surgery"[MeSH Terms] OR ("general"[All Fields] AND "surgery"[All Fields]) OR "general surgery"[All Fields] OR "surgery s"[All Fields] OR "surgerys"[All Fields] OR "surgeries"[All Fields] OR ("hysterectomy"[MeSH Terms] OR "hysterectomy"[All Fields] OR "hysterectomies"[All Fields]) OR ("Radikal"[All Fields] AND "hystrectomy"[All Fields]) OR ("trachelectomy"[MeSH Terms] OR "trachelectomy"[All Fields] OR "trachelectomies"[All Fields]))) AND ("uterine cervical neoplasms"[MeSH Terms] OR ("uterine cervical neoplasms"[MeSH Terms] OR ("uterine"[All Fields] AND "cervical"[All Fields] AND "neoplasms"[All Fields]) OR "uterine cervical neoplasms"[All Fields] OR ("cervical"[All Fields] AND "cancer"[All Fields]) OR "cervical cancer"[All Fields] OR "cervixcancer"[All Fields]))

Translations

Adjuvant: "adjuvancy"[All Fields] OR "adjuvanted"[All Fields] OR "adjuvanting"[All Fields] OR "adjuvants"[All Fields] OR "adjuvants, pharmaceutic"[Pharmacological Action] OR "adjuvants, immunologic"[Pharmacological Action] OR "adjuvants, pharmaceutic"[MeSH Terms] OR ("adjuvants"[All Fields] AND "pharmaceutic"[All Fields]) OR "pharmaceutic adjuvants"[All Fields] OR "adjuvant"[All Fields] OR "adjuvants, immunologic"[MeSH Terms] OR ("adjuvants"[All Fields] AND "immunologic"[All Fields]) OR "immunologic adjuvants"[All Fields] OR "adjuvated"[All Fields] OR "adjuvation"[All Fields] OR "adjuvent"[All Fields]

Postoperative: "postoperative period"[MeSH Terms] OR ("postoperative"[All Fields] AND "period"[All Fields]) OR "postoperative period"[All Fields] OR "postop"[All Fields] OR "postoperative"[All Fields] OR "postoperatively"[All Fields] OR "postoperatives"[All Fields]

Radiotherapy, Adjuvant[MeSH Terms]: "radiotherapy, adjuvant"[MeSH Terms]

Chemotherapy, Adjuvant[MeSH Terms]: "chemotherapy, adjuvant"[MeSH Terms]

Radiotherapy: "radiotherapy"[MeSH Terms] OR "radiotherapy"[All Fields] OR "radiotherapies"[All Fields] OR "radiotherapy"[Subheading] OR "radiotherapy's"[All Fields]
Radiation therapy: "radiotherapy"[Subheading] OR "radiotherapy"[All Fields] OR ("radiation"[All Fields] AND "therapy"[All Fields]) OR "radiation therapy"[All Fields] OR "radiotherapy"[MeSH Terms] OR ("radiation"[All Fields] AND "therapy"[All Fields]) OR "radiation therapy"[All Fields]
Chemotherapy: "chemotherapy's"[All Fields] OR "drug therapy"[MeSH Terms] OR ("drug"[All Fields] AND "therapy"[All Fields]) OR "drug therapy"[All Fields] OR "chemotherapies"[All Fields] OR "drug therapy"[Subheading] OR "chemotherapy"[All Fields]
Hysterectomy[MeSH Terms]: "hysterectomy"[MeSH Terms]
Surgery: "surgery"[Subheading] OR "surgery"[All Fields] OR "surgical procedures, operative"[MeSH Terms] OR ("surgical"[All Fields] AND "procedures"[All Fields] AND "operative"[All Fields]) OR "operative surgical procedures"[All Fields] OR "general surgery"[MeSH Terms] OR ("general"[All Fields] AND "surgery"[All Fields]) OR "general surgery"[All Fields] OR "surgery's"[All Fields] OR "surgerys"[All Fields] OR "surgeries"[All Fields]
Hysterectomy: "hysterectomy"[MeSH Terms] OR "hysterectomy"[All Fields] OR "hysterectomies"[All Fields]
Trachelectomy: "trachelectomy"[MeSH Terms] OR "trachelectomy"[All Fields] OR "trachelectomies"[All Fields]
cervical neoplasm[MeSH Terms]: "uterine cervical neoplasms"[MeSH Terms]
Cervical cancer: "uterine cervical neoplasms"[MeSH Terms] OR ("uterine"[All Fields] AND "cervical"[All Fields] AND "neoplasms"[All Fields]) OR "uterine cervical neoplasms"[All Fields] OR ("cervical"[All Fields] AND "cancer"[All Fields]) OR "cervical cancer"[All Fields]

Dette gav > 4000 resultater. Publikationer fra før 1999 blev sorteret fra. Endvidere blev alle publikationer omhandlende: Patienter med andre cancertyper end cervixcancer, sjældnere histologier; Neuroendokrin, Gastric type, Melanom, Clearcelle og Rhabdomyosarkom, Lymfocele som outcome, Metastaserende cervixcancer, fertility sparring, cervixcancer hos børn, microRNA, lymfødemkirurgi, recidiv af cervixcancer og særlige kirurgiske komplikationer sorteret fra.

Dette gav 395 artikler til nærmere vurdering. Nærmere gennemlæsning blev begrænset til systematiske reviews, internationale guidelines og de nyeste randomiserede studier og de største pro- og retrospektive kohorte/databasestudier på hvert område. Der blev skelet til om populationen, de organisatoriske og logiske forhold var sammenlignelige med de danske forhold.

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, 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 RKKP.