REGIONALA CANCERCENTRUM I SAMVERKAN

Landstingens och regionernas
nationella samverkansgrupp
inom cancervården

Äggstockscancer

Nationellt vårdprogram

Juni 2015

Versionshantering

Datum	Beskrivning av förändring
2012-06-13	Version 1.0 fastställd. Översyn planerad under 2013.
2013-11-18	Version 1.1. Reviderad stadieindelning, gäller fr.o.m 2014-01-01, se kap 11
2015-06-03	Version 2.0 fastställd. Revidering av version 1.1.

Rekommendationer utarbetade av nationell arbetsgrupp och fastställda av Regionala cancercentrum i samverkan 2015-06-04

Beslut om implementering tas i respektive region/landsting i enlighet med överenskomna rutiner.

Ansvarigt Regionalt cancercentrum: Regionalt cancercentrum väst.

Vårdprogrammet publiceras enbart som pdf-dokument och finns att ladda ner på www.cancercentrum.se.

Nationellt vårdprogram äggstockscancer

ISBN: 978-91-87587-6

Juni 2015

Innehållsförteckning

SAMMANFATTNING 13
1. INLEDNING 15
1.1 Vårdprogrammets giltighetsområde 15
1.2 Förändringar jämfört med tidigare version 15
1.3 Vårdprogrammets förankring 16
1.4 Vårdprogramgruppens sammansättning 16
1.4.1 Nationell vårdprogramgrupp 16
1.4.2 Adjungerade experter 17
1.4.3 Jäv och andra bindningar 18
1.5 Evidensgradering 18
2. MÅL MED VÅRDPROGRAMMET 19
3. BAKGRUND OCH ORSAKER 20
3.1 Epidemiologi 20
3.1.1 Incidens 20
3.1.2 Dödlighet 21
3.1.3 Relativ överlevnad 22
3.1.4 Socioekonomiska grupper och ovarialcancer 24
3.2 Orsaker 25
3.2.1 Höggradig serös ovarialcancer 25
3.2.2 Endometrioid ovarialcancer 26
3.2.3 Klarcellig ovarialcancer 26
3.2.4 Mucinös ovarialcancer 26
3.2.5 Låggradig serös ovarialcancer 26
3.3 Riskfaktorer 27
3.3.1 Familjehistoria och genetiska riskfaktorer 27
3.3.1.1 Nedärvda mutationer 27
3.3.1.2 Förvärvade mutationer 28
3.3.2 Ålder vid menarche och menopaus 28
3.3.3 Hormonell substitutionsterapi 28
3.3.4 Infertilitet och fertilitetsstimulerande läkemedel 28
3.3.5 Endometrios 29
3.3.6 Talkpuder och asbest 29
3.4 Skyddande faktorer 30
3.4.1 Graviditet och paritet 30

3.4.2 Amning 30
3.4.3 P-piller 30
3.4.4 Tubarligation, salpingektomi, SOE, hysterektomi 31
3.4.5 NSAID och aspirin 31
4. PRIMÄR PREVENTION, SCREENING och TIDIG DIAGNOSTIK 32
4.1 Livsstilsfaktorer 32
4.1.1 Kost 32
4.1.2 Fysisk aktivitet 32
4.1.3 Längd och vikt 32
4.1.4 Rökning 33
4.1.5 Alkohol 33
4.2 Ärftlig ovarialcancer 34
4.2.1 Utredning och screening 35
4.2.1.1 Hereditära bröst- och ovarialcancersyndromet (HBOC) 35
4.2.1.2 Lynch syndrom: hereditär nonpolyposis kolorektal cancer (HNPCC) 36
4.2.1.3 Lägesspecifik hereditär ovarialcancer 37
4.2.2 Uppföljning och omhändertagande 37
4.2.2.1 HBOC 37
4.2.2.2 Lynch syndrom 38
4.2.3 Profylaktisk kirurgi 38
4.2.3.1 HBOC 38
4.2.3.2 Lynch syndrom 39
4.2.4 Hormonell antikonception och substitution 39
4.3 Screening 39
4.3.1 Screening av asymtomatiska kvinnor med låg risk 39
4.3.2 Screening av asymtomatiska kvinnor med hög risk 40
4.4 Alarmsymtom 41
5. SYMTOM, KLINISKA FYND OCH DIAGNOSTIK 43
5.1 Symtom och kliniska fynd 43
5.2 Diagnostik vid symtomgivande sjukdom eller nyupptäckt expansivitet 44
5.2.1 Innehåll i utredningen 45
5.2.1.1 Anamnes 45
5.2.1.2 Klinisk undersökning 45
5.2.1.3 Ultraljudsundersökning 45

5.2.1.4 Tumörmarkörer 45
5.2.1.5 Risk of Malignancy Index (RMI) 45
5.2.1.6 OVA 1 46
5.3 Fortsatt utredning vid specialistklinik 47
5.3.1 Metoder för fortsatt utredning 47
5.3.1.1 Laboratorieanalyser 47
5.3.1.2 Klinisk undersökning och ultraljud 48
5.3.1.3 Datortomografi av thorax och buk 48
5.3.1.4 MRT av lilla bäckenet 48
5.3.1.5 PET-CT 48
5.3.1.6 Histopatologisk diagnos 48
5.3.2 Kompletterande utredning vid behov 49
5.3.2.1 Endometrieprov 49
5.3.2.2 Palpation i narkos (PIN) 49
5.3.2.3 Koloskopi/DT kolografi 49
5.3.2.4 Gastroskopi 49
5.3.2.5 Kontrastförstärkt ultraljud eller MRT vid misstänkta levermetastaser 49
5.4 Bild- och funktionsmedicinsk diagnostik 49
5.4.1 Diagnostik vid adnexexpansivitet 49
5.4.1.1 Ultraljud 49
5.4.1.2 Datortomografi 51
5.4.1.3 Magnetresonanstomografi 51
5.4.1.4 Malignitetskriterier 52
5.4.2 Preoperativ bilddiagnostik vid misstänkt ovarialcancer 52
5.4.2.1 Ultraljud 53
5.4.2.2 Datortomografi 53
5.4.2.3 Magnetresonanstomografi 54
5.4.2.4 Positronemissionstomografi (PET) och PET-CT 54
5.4.3 Utlåtanden 55
5.5 Patologins roll i pre- och peroperativ tumördiagnostik 56
5.5.1 Preoperativ diagnostik 56
5.5.2 Peroperativ diagnostik 56
5.6 Tumörmarkörer i blod 58
5.6.1 CA 125 vid epitelial ovarialcancer 59

5.6.1.1 Provtagningsvariation och felkällor vid tolkning av analysresultat 60
5.6.2 Kompletterande tumörmarkörer i preoperativ differentialdiagnostik 61
5.6.2.1 HE4 61
5.6.2.2 Kombinationen HE4 och CA 125 i jämförelse med RMI-index 61
5.6.2.3 CA 72-4 62
5.6.2.4 CA 19-9 62
5.6.2.5 CEA 62
5.6.2.6 CA 15-3 62
5.6.2.7 AFP och beta-hCG 62
5.6.2.8 Inhibin 62
5.6.2.9 Paneler med multipla tumörmarkörer 63
5.6.2.10 Tumörmarkörer vid utredning av oklar bukmalignitet: kvoten CA 125/CEA (alternativt CA 19-9) 63
5.6.2.11 Rekommendationer i primärdiagnostik av kvinnor med misstänkta symtom eller kliniska fynd 63
5.6.3 Uppföljning med CA 125 under pågående cytostatikabehandling 63
5.6.3.1 CA 125-kriterier för objektiv respons vid cytostatika enligt GCIG 64
5.6.3.2 CA 125 vid uppföljning efter behandling 64
5.6.3.3 Handläggning vid påvisad förhöjd CA 125-nivå i serum 65
5.6.4 Ovarialcancer av mucinös typ eller med normal preoperativ CA 125-nivå 65
5.6.4.1 Mucinös ovarialcancer 65
5.6.4.2 Lokaliserad ovarialcancer, stadium I 65
5.6.4.3 CA 125 vid borderlinetumörer 65
5.6.4.4 CA 125 vid tubarcancer eller primär peritonealcancer 65
6. KATEGORISERING AV TUMÖREN 67
6.1 Histopatologi 67
6.1.1 Övergripande om pelvin serös neoplasi (enl. WHO 2014) 68
6.1.2 Handhavande av preparat 68
6.1.3 Remissinformation 69
6.1.4 Utskärningsanvisningar 69
6.1.4.1 Allmänt 69
6.1.4.2 Ovarium 69
6.1.4.3 Tuba 69

6.1.4.4 Oment 70
6.1.4.5 Lymfkörtlar 70
6.1.4.6 Buksköljvätska 70
6.1.5 Immunhistokemiska analyser 70
6.1.5.1 Pseudomyxoma peritonei (PMP) 71
6.1.6 Information i remissens svarsdel 72
6.1.7 Rekommenderade klassifikationssystem 72
6.1.7.1 Borderlinetumörer 72
6.1.7.2 Adenokarcinom 74
6.1.7.3 Tumörgradering av adenokarcinom 77
6.1.7.4 Peritonealcancer (cancer i bukhinnan) av müllersk typ 78
6.1.7.5 Tubarcancer (cancer i äggledaren) 78
6.2 Stadieindelning enligt FIGO 79
6.3 Prognostiska faktorer 82
6.3.1 Prognostiska faktorer i klinisk rutin 82
6.3.1.1 Stadium 82
6.3.1.2 Betydelse av lymfkörtelmetastasering 82
6.3.1.3 Ålder 83
6.3.1.4 DNA-ploidi 83
6.3.2 Prognostiska faktorer vid tidig ovarialcancer (stadium I) 83
6.3.2.1 Gradering och histologisk typ 83
6.3.2.2 Cystruptur 84
6.3.2.3 Malign ascites 84
6.3.3 Prognostiska faktorer vid avancerad ovarialcancer 84
6.3.4 Ledtider 85
6.3.5 Utvecklingslinjer 86
6.3.6 Krav på faktorer för användning i klinisk rutin 86
6.3.7 Insamling av biologiskt material 86
6.3.7.1 Målsättning 86
6.3.7.2 Tumörbank 87
6.3.7.3 Prover 87
6.3.7.4 Hur ska tumörbanken användas? 87
7. MULTIDISCIPLINÄR KONFERENS 88
8. OMVÅRDNAD 90
8.1 Kontaktsjuksköterska 90

8.2 Min vårdplan 91
9. PRIMÄR BEHANDLING 93
9.1 Val av behandling 93
9.2 Kirurgi 94
9.2.1 Terminologi 94
9.2.2 Principer för kirurgisk stadieindelning och operationsjournal 95
9.2.3 Kirurgi vid stadium I 96
9.2.3.1 Fertilitetsbevarande kirurgi 97
9.2.3.2 Laparoskopisk kirurgi vid tidig ovarialcancer 98
9.2.4 Primärkirurgi vid avancerad ovarialcancer (stadium II–IV) .. 99
9.2.4.1 Lymfkörtelutrymning vid avancerad ovarialcancer 100
9.2.4.2 Kirurgisk teknik vid avancerad ovarialcancer 101
9.2.5 Neoadjuvant cytostatika med fördröjd primärkirurgi (NACT) 102
9.2.5.1 Intervallkirurgi 103
9.2.6 Kvalitetskrav för utförande av ovarialcancerkirurgi 104
9.2.7 Preoperativa förberedelser 105
9.2.8 Postoperativ vård 105
9.2.9 Per- och postoperativa komplikationer 105
9.3 Onkologisk behandling 108
9.3.1 Tidig epitelial ovarialcancer (stadium I) 108
9.3.2 Avancerad ovarialcancer (stadium II–IV) 111
9.3.2.1 Cytostatikaregimer 112
9.3.2.2 Intraperitoneala cytostatika 116
9.3.2.3 Målriktade läkemedel 117
9.3.3 Övrig antitumoral behandling 121
9.3.3.1 Hyperterm intraperitoneal cytostatika (HIPEC) 121
9.3.3.2 Strålbehandling 121
9.3.3.3 Immunoterapi 122
9.4 Tumörutvärdering 122
10. UTREDNING OCH BEHANDLING AV ÅTERFALL 124
10.1 Utredning 124
10.1.1 Bild- och funktionsmedicinsk diagnostik vid recidiv 125
10.1.1.1 Ultraljud 125
10.1.1.2 Datortomografi 125

10.1.1.3 Magnetresonanstomografi (MRT) 125
10.1.1.4 Positronemissionstomografi (PET-CT) 125
10.2 Platinumfritt intervall (PFI) 126
10.3 Asymtomatiska kvinnor i komplett remission med förhöjt CA 125-värde 127
10.4 Behandling av återfall 128
10.4.1 Tumörkirurgi 129
10.4.2 Cytostatikabehandling 130
10.4.3 Endokrin behandling och strålbehandling 132
10.4.4 Målriktade läkemedel 132
10.4.4.1 Angiogeneshämmare 132
10.4.4.2 PARP-inhibition vid återfall av ovarialcancer 133
11. PALLIATIV VÅRD 135
11.1 Vårdkedjor 135
11.2 Specifika symtom i sent palliativt skede 135
11.2.1 Smärta 135
11.2.2 Illamående och ileus 136
11.2.2.1 Terminalt ileustillstånd 137
11.2.3 Vätske- och nutritionsdropp till döende 137
11.2.4 Övriga tillstånd 138
11.2.4.1 Symtomgivande malign ascites 138
12. SPECIELLA FORMER OCH TILLSTÅND AV OVARIALCANCER 139
12.1 Borderlinetumörer 139
12.1.1 Prognostiska faktorer 140
12.1.2 Behandling 140
12.1.3 Sammanfattning 141
12.1.4 Uppföljning 142
12.2 Fertilitet och ovarialcancer 142
12.2.1 Fertilitetsbevarande kirurgi 142
12.2.2 Fertilitet efter cytostatikabehandling 143
12.2.3 Profylax mot ovariell insufficiens 144
12.2.4 Fertilitetsbevarande tekniker 144
12.3 Graviditet och ovarialcancer 145
12.3.1 Diagnostiska metoder och fosterexponering för strålning .. 146
12.3.2 Incidens av malignitet under graviditet 147

12.3.3 Differentialdiagnostik och handläggning vid misstänkt malign adnexexpansivitet ... 147
12.3.4 Kirurgi ... 147
12.3.5 Postoperativ behandling ... 149
12.3.6 Cytostatikabehandling under graviditet ... 149
12.3.6.1 Platinumpreparat ... 150
12.3.6.2 Mitoshämmare ... 150
12.3.6.3 Taxaner ... 151
12.3.6.4 Podofyllotoxinderivat ... 151
12.3.6.5 Alkylerare ... 151
12.3.6.6 Antracykliner ... 151
12.3.6.7 Antimetaboliter ... 151
12.3.7 Komplikationer och långtidseffekter hos barn ... 151
13. UPPFÖLJNING OCH HORMONSUBSTITUTION ... 153
13.1 Sammanfattning ... 155
13.2 Hormonsubstitution (HRT) efter avslutad primärbehandling ... 155
14. REHABILITERING, UNDERSTÖDJANDE VÅRD OCH EGEN VÅRD ... 158
14.1 Löpande cancerrehabilitering ... 158
14.1.1 Regelbunden behovsbedömning för patienter och närstående ... 158
14.1.2 Grundläggande och specialiserad rehabilitering ... 159
14.1.3 Effektmål ... 159
14.2 Bedömningsinstrument ... 159
14.3 Psykosocialt omhändertagande ... 160
14.3.1 Diagnosbesked ... 160
14.3.2 Stöd ... 160
14.3.3 Närstående ... 161
14.3.4 Recidiv ... 161
14.3.5 Brytpunktssamtal ... 161
14.4 Lymfödem ... 162
14.4.1 Behandling ... 162
14.4.2 Kompression ... 163
14.4.3 Vikt och fysisk aktivitet ... 163
14.4.4 Hudvård ... 163
14.4.5 Manuellt lymfdränage ... 163

14.4.6 Kirurgi 163
14.4.7 Egenvård 164
14.4.8 Riskfaktorer för lymfödem 164
14.5 Perifer neuropati 164
14.5.1 Egenvård 165
14.6 Cytostatikautlöst illamående och kräkningar 165
14.6.1 Riskbedömning 166
14.6.2 Komplementär behandling 166
14.6.3 Egenvård 167
14.7 Fatigue 168
14.7.1 Egenvård 168
14.8 Nutrition 169
14.9 Alopeci 169
14.10 Påverkan på hud och naglar 170
14.10.1 Egenvård 170
14.11 PPE, hand-fotsyndromet 170
14.11.1 Egenvård 172
14.12 Kognitiv påverkan 172
14.13 Sexuell funktion vid ovarialcancer 173
14.13.1 Samtal om sexualitet 173
14.13.2 Sexuell lust 174
14.13.3 Sexuellt gensvar och upphetsning 174
14.13.4 Prematur menopaus 174
14.13.5 Infertilitet 175
14.13.6 Cytostatika 175
14.13.7 Dyspareuni – smärta vid samlag 175
14.13.8 Samtalsmodell 176
14.13.8.1 Tillåtelse 176
14.13.8.2 Begränsad information 176
14.13.8.3 Specifika förslag 177
14.13.8.4 Intensiv terapi 177
14.14 Patientföreningar 177
15. UNDERLAG FÖR NIVÅSTRUKTURERING 178
16. KVALITETSREGISTER 180
17. KVALITETSINDIKATORER OCH MÅLNIVÅER 181

18. FÖRSLAG PÅ FÖRDJUPNINGSLITTERATUR 183
19. DEFINITIONER OCH STATISTISKA BEGREPP 186
20. FÖRKORTNINGAR 187
21. Referenser 188
Bilaga 1. Högspecialiserat ultraljud 232
Bilaga 2. Tillstånd med förhöjt CA 125..... 234
Bilaga 3. Snomedkoder 235
Bilaga 4. ICD-10-koder 236
Bilaga 5 Performance status..... 237
Bilaga 6. RECIST version 1.1..... 238
Bilaga 7. Tumörutvärdering enligt GCIG: CA 125 och RECIST..... 240
Bilaga 8 Memorial symptom assessment scale..... 243

SAMMANFATTNING

Detta nationella vårdprogram omfattar epitelial ovarialcancer, tubarcancer, primär peritonealcancer och epiteliala borderlinetumörer i ovariet (äggstocken). Epitelial ovarialcancer är den gynekologiska cancersjukdom som har högst dödlighet i västvärlden, vilket bland annat speglar svårigheter att detektera sjukdomen i ett tidigt stadium. Här följer en kort sammanfattning av de viktigaste slutsatserna och rekommendationerna.

Ärftlig ovarialcancer: Alla patienter med ovarial- tubar- eller primär peritonealcancer bör, oavsett familjehistoria, erbjudas genetiskt test. Vid misstanke om eller med screening konstaterad ärftlig ovarialcancer bör remiss erbjudas till en cancergenetisk mottagning.

Kombinerade p-piller: Även kvinnor med ärftlig riskökning för ovarialcancer på grund av BRCA1- eller BRCA2-mutationer har en påtaglig skyddande effekt av kombinerade p-piller.

Alarmsymtom: Det är viktigt att öka medvetenheten bland allmänhet och vårdgivare om symtom som kan tyda på ovarialcancer. Följande symtom bör föranleda snar utredning: ihållande utspänd buk (uppblåsthet), snabb mättnadskänsla eller aptitförlust, bäcken- eller buksmärta, ökande urinträngningar. Även olaga eller postmenopausal blödning bör utredas.

Handläggning vid malignitetsmisstanke: Om primärutredningen visat misstanke om ovarialmalignitet bör en remiss omgående skickas till ett gynekologiskt tumörkirurgiskt centrum för fortsatt handläggning och behandling.

Ny WHO-klassifikation: Hittills har epitelial ovarialcancer betraktats och behandlats som en enhetlig sjukdom, men nu kan fem sinsemellan helt olika undergrupper urskiljas: höggradig serös cancer, endometrioid cancer, klarcellig cancer, mucinös cancer och låggradig serös cancer. Borderlinetumörer med invasiva implantat klassificeras nu som låggradig serös cancer.

Multidisciplinär konferens (MDK): Alla patienter med misstänkt avancerad ovarialcancer bör diskuteras på en preoperativ MDK. Patienter med ovarialcancer som genomgått kirurgi bör diskuteras på en postoperativ MDK där man drar upp riktlinjer för fortsatt handläggning, behandling och eventuell inklusion i kliniska studier.

Omvårdnad: Alla patienter med ovarialcancer bör erbjudas en namngiven kontaktsjuksköterska. En individuell skriftlig vårdplan bör tas fram för varje patient, där även rehabiliteringsåtgärder bör ingå.

Kirurgisk stadieindelning: Kirurgisk stadieindelning bör göras enligt FIGO-systemet och utföras av en gynekologisk tumörkirurg. Lymfkörtelutrymning bör utföras i stadium I.

Primär- och återfallsbehandling: Behandlingen består av kirurgi ofta efterföljt av cytostatikabehandling med karboplatin-paklitaxel. Målet vid kirurgi är att uppnå

makroskopisk tumörfrihet. Neoadjuvant cytostatikabehandling bör användas i utvalda fall av FIGO-stadium IIIC–IV. Tillägg med bevacizumab rekommenderas till patienter med FIGO-stadium III som efter primärkirurgi har resttumör, patienter med FIGO-stadium III som inte genomgår kirurgi, efter fördröjd primärkirurgi samt alla med stadium IV. Därutöver rekommenderas tillägg av bevacizumab i vissa fall vid återfallsbehandling. Underhållsbehandling med olaparib rekommenderas till patienter som svarat (partiellt eller komplett)på platinuminnehållande kemoterapi för sent återfall av BRCA-muterad (ärftlig eller förvärvad) höggradig serös ovarial- tubar- eller primär peritoneal cancer.

Provtagning av färsk tumörvävnad: För att möjliggöra analys av såväl ärftlig som förvärvad BRCA-mutation rekommenderas provtagning av färsk tumörvävnad från primärtumören. Vid analyssvar av tumörvävnad som visar BRCA-mutation bör remiss erbjudas till en cancergenetisk mottagning för rådgivning och blodprovstagning för fastställande av eventuell ärftlighet.

Kvalitetsregistrering: Ovarial- tubar och primär peritonealcancerfallen registreras via Svenska kvalitetsregistret för gynekologisk cancer.

1. INLEDNING

Målgruppen för vårdprogrammet är i första hand de läkare (gynekologer, gynekologiska onkologer, gynekologiska tumörkirurger, gynpatologer, gyn bild- och funktionsmedicinare, palliativ medicinare) som har hand om ovarialcancer patienter i olika skeden av sjukdomen. I andra hand vänder sig programmet till sjuksköterskor och paramedicinare som vårdar dessa patienter, samt till kliniska genetiker och allmän medicinare.

Ovarialcancer (äggstockscancer) definieras som en malign tumör som utgår från vävnaderna i en äggstock (en av de två kvinnliga reproduktiva körtlarna där äggen bildas). Majoriteten av ovarialcancer är epitelial cancer. I äggstocken kan det också uppträda icke-invasiva tumörer, så kallade borderlinetumörer. De har epitelialt ursprung och samma histologi som ovarialcancer, men en låg malign potential. Icke-epitelial ovarialcancer utgår antingen från äggcellerna eller stödjevävnaden i äggstocken.

Viss typ av cancer i bukhinnan (primär peritonealcancer) och äggledarcancer (primär tubarcancer) är sällsynta tumörsjukdomar med likartad klinik och histologi som ovarialcancer, se även kapitel 3.2.1. Epitelial primär peritonealcancer och tubarcancer handläggs, stadieindelas och behandlas därför som ovarialcancer. Utredning och kirurgisk behandling bör göras på ett gynekologiskt tumörkirurgiskt centrum.

Definitioner och statistiska begrepp förklaras i kapitel 19 och förkortningar i kapitel 20.

1.1 Vårdprogrammets giltighetsområde

Vårdprogrammet gäller för ovarial-, tubar- och primär peritonealcancer men är begränsat till att omfatta epitelial cancer. Vårdprogrammet gäller även för epiteliala borderlinetumörer. För icke-epiteliala ovarialtumörer hänvisar vi till Nationellt vårdprogram för icke-epiteliala äggstockstumörer.

1.2 Förändringar jämfört med tidigare version

Samtliga kapitel har uppdaterats och reviderats. Därutöver har ett kapitel om nivåstrukturering tillkommit. Särskilt vill vi betona nedanstående förändringar.

Avsnittet Histopatologi har uppdaterats utifrån den nya WHO-klassifikationen för gynekologisk cancer som utkom i maj 2014. Ny är uppdelningen i höggradig och låggradig serös cancer, att mikropapillär typ av serös borderlinetumör har en egen kodning, och att invasiva implantat ska kallas och kodas som låggradig serös cancer. De seromucinösa tumörerna (tidigare betraktade som en undergrupp till de mucinösa) har fått en egen entitet.

Ny är också rekommendationen om bevacizumab (Avastin®) i kombination med cytostatikabehandling (karboplatin och paklitaxel) i primärbehandling till patienter med epitelial ovarial-, tubar- eller primär peritonealcancer med FIGO-stadium III som efter primärkirurgi har resttumör, patienter med FIGO-stadium III som inte genomgår kirurgi, efter fördröjd primärkirurgi samt alla med stadium IV

(högriskgrupp). Därefter ges bevacizumab som singelbehandling, i totalt upp till 15 månader, om inte oacceptabel toxicitet uppstår.

1.3 Vårdprogrammets förankring

Vårdprogrammet har utarbetats på uppdrag av RCC i samverkan, som utsett Elisabeth Åvall Lundqvist till vårdprogramgruppens ordförande.

I en första remissrunda har nedanstående organisationer inbjudits att lämna synpunkter på vårdprogrammets innehåll:

- Svensk sjuksköterskeförening
- Svensk förening för onkologi
- Svensk förening för obstetrik och gynekologi
- Svensk förening för patologi
- Svensk förening för bild- och funktionsmedicin
- Gyncancerföreningarnas nationella samarbetsorganisation (Gynsam)
- Nätverket mot gynekologisk cancer
- Nationella nätverksgruppen för cancerrehabilitering
- Sjuksköterskor i Cancervård
- Regionala sjukvårdsorganisationer

Efter att vi reviderat vårdprogrammet utifrån synpunkterna vid den första remissrundan, har det skickats på ytterligare en remissrunda. Denna har gått till landstingens linjeorganisationer för kommentarer kring organisatoriska och ekonomiska konsekvenser av vårdprogrammet. Efter den andra remissrundan har vårdprogrammet bearbetats och godkänts av vårdprogramgruppen samt fastställts av RCC i samverkan.

1.4 Vårdprogramgruppens sammansättning

De regionala representanterna i vårdprogramgruppen är kliniskt erfarna specialister i gynekologisk tumörkirurgi, gynekologisk onkologi, bild- och funktionsmedicin respektive patologi/cytologi. Dessa personer har utsetts av respektive sjukvårdsregioner. Därutöver består vårdprogramgruppen av två sjuksköterskerepresentanter, en representant från gyncancerföreningarnas nationella samarbetsorganisation (Gynsam) och experter som representerar vissa delområden. I vårdprogramgruppen ingår stödresurser från Regionalt cancercentrum väst med sjuksköterska, monitor och statistiker.

1.4.1 Nationell vårdprogramgrupp

Elisabeth Åvall Lundqvist, ordförande, överläkare, professor, Linköpings universitet

Ulrika Ottander, medicine doktor, överläkare, kvinnokliniken
Kristina Aglund, överläkare, onkologiska kliniken
Katrine Åhlström Riklund, professor, överläkare, bild- och funktionsmedicin, nuklearmedicin
Eva Lundin, universitetslektor, överläkare, kliniken för klinisk patologi/cytologi samtliga vid Norrlands Universitetssjukhus

Karin Glimskär Stålberg, medicine doktor, överläkare, kvinnokliniken
Bengt Tholander, medicine doktor, överläkare, onkologiska kliniken
Antonina Bergman, medicine doktor, överläkare, Bild- och funktionsmedicinskt centrum
Anna Tolf, överläkare, kliniken för klinisk patologi/cytologi
samtliga vid Akademiska sjukhuset

Fatma Bäckman, överläkare, kvinnokliniken
Andris Straumits, överläkare, onkologiska kliniken
Per Ingverud, överläkare, bild- och funktionsmedicin
samtliga vid Universitetssjukhuset Örebro

Barbro Lönnberg Woxler, överläkare, kvinnokliniken
Joseph Carlson, medicine doktor, överläkare, kliniken för klinisk patologi/cytologi
samtliga vid Karolinska Universitetssjukhuset

Preben Kjølhede, professor, överläkare, kvinnokliniken
Gabriel Lindahl, doktorand, specialistläkare, onkologiska kliniken
Gunnar Lindblom, överläkare, röntgenkliniken
Julia Bak, överläkare, klinisk patologi och genetik, Diagnostikcentrum
samtliga vid Universitetssjukhuset i Linköping

Pernilla Dahm-Kähler, medicine doktor, överläkare, kvinnokliniken
Marie Swahn, överläkare, onkologiska kliniken
Henrik Leonhardt, doktorand, överläkare, radiologiska kliniken
Claudia Mateio, överläkare, kliniken för klinisk patologi/cytologi
samtliga vid Sahlgrenska Universitetssjukhuset

Christer Borgfeldt, docent, överläkare, kvinnokliniken
Susanne Malander, medicine doktor, överläkare, onkologiska kliniken
Katerina Håkansson, specialistläkare, BFC Röntgen
Anna Måsbäck, medicine doktor, överläkare, kliniken för klinisk patologi/cytologi
samtliga vid Skånes Universitetssjukhus Lund

Inga Nicklasson, specialistsjuksköterska, kvinnokliniken, Kärnsjukhuset i Skövde
Hirouth Teleste Senbit, specialistsjuksköterska, onkologiska kliniken, Karolinska Universitetssjukhuset¨

Margaretha Sundsten, ordförande och representant för Gyncancerföreningarnas nationella samarbetsorganisation Gynsam

Erik Holmberg, PhD, systemanalytiker, statistiker, stödjande RCC Väst
Anna-Karin Dahl, vårdutvecklare vård, stödjande RCC Väst
Malin Samuelsson, vårdutvecklare vård, stödjande RCC Väst

1.4.2 Adjungerade experter

Palliativ vård: Peter Strang, professor, överläkare, Stockholms sjukhem
Ultraljud: Elisabeth Epstein, docent, överläkare, kvinnokliniken, Karolinska Universitetssjukhuset.
Fertilitet: Outi Hovatta, professor, överläkare, fertilitetsenheten, Karolinska Universitetssjukhuset

Sexualitet: Angelique Flöter Rådestad, docent, överläkare, gynekologimottagningen, Ersta sjukhus, Stockholm

Lymfödem: Katarina Karlsson, sjukgymnast, Karolinska Universitetssjukhuset

1.4.3 Jäv och andra bindningar

Elisabeth Åvall Lundqvist har haft arvoderade uppdrag i Roche, Boehringer-Ingelheim, Astra Zenica och Merck Sharpe & Dohme. Kristina Aglund, Marie Swahn, Bengt Tholander och Susanne Malander har haft arvoderat uppdrag i Roche. Pernilla Dahm-Kähler har haft arvoderat uppdrag i Merck AB, Astellas Pharma AB och Roche. Anna Måsbäck, Christer Borgfeldt, Karin Glimskär Stålberg, Julia Bak, Fatma Bäckman, Katarina Karlsson, Preben Kjölhede, Gabriel Lindahl, Gunnar Lindblom, Angelique Flöter Rådestad, Anna Tolf och Barbro Lönnberg Woxler anger inga jäv eller andra bindningar. Jävsdeklarationerna finns hos Regionalt cancercentrum väst.

1.5 Evidensgradering

De viktigaste rekommendationerna i detta vårdprogram har evidensgraderats. I vissa fall är det vetenskapliga underlaget svagt, men icke desto mindre är det viktigt att komma med en rekommendation.

Evidensgraderingen som använts i dokumentet är SBU:s modifierade version av GRADE-systemet.

Styrkan i rekommendationerna graderas i detta system enligt följande:

- Starkt vetenskapligt underlag (⊕⊕⊕⊕)
  Bygger på studier med hög eller medelhög kvalitet utan försvagande faktorer vid en samlad bedömning.
- Måttligt starkt vetenskapligt underlag (⊕⊕⊕)
  Bygger på studier med hög eller medelhög kvalitet med enstaka försvagande faktorer vid en samlad bedömning.
- Begränsat vetenskapligt underlag (⊕⊕)
  Bygger på studier med hög eller medelhög kvalitet med flera försvagande faktorer vid en samlad bedömning.
- Otillräckligt vetenskapligt underlag (⊕)
  När vetenskapligt underlag saknas, tillgängliga studier har låg kvalitet eller där studier av likartad kvalitet är motsägande anges det vetenskapliga underlaget som otillräckligt.

Vissa rekommendationer måste göras utan tydligt vetenskapligt underlag då det saknas studier som direkt tar upp frågeställningen. Vi har då utgått från vår samlade erfarenhet och internationella riktlinjer.

Rekommendationerna är ofta samlade i en ruta i inledningen av varje avsnitt. I vissa avsnitt är det svårt att bryta ut rekommendationerna från underlaget, och då är de i stället insprängda i texten.

Läs mer om GRADE-systemet här:
http://www.sbu.se/upload/ebm/metodbok/SBUsHandbok_Kapitel10.pdf

2. MÅL MED VÅRDPROGRAMMET

Det övergripande målet med detta vårdprogram är att utveckla och bedriva en god vård av kvinnor med ovarialcancer. En god vård innefattar att vården ska vara kunskapsbaserad och ändamålsenlig, säker, patientfokuserad, effektiv, jämlik och ges i rimlig tid. Detta innebär att alla patienter med misstänkt eller bekräftad ovarialcancer ska få en likvärdig utredning, behandling och uppföljning, så att variationer mellan regionerna minimeras.

Det nationella vårdprogrammet ska fungera som ett ”paraplyprogram” med principer för handläggning och behandling av ovarialcancer (äggstockscancer) baserat på bästa möjliga evidens. Tillämpningen av dessa principer kan variera regionalt och regleras av regionala vårdprogram eftersom vissa forskningsproblem kan tolkas olika och de regionala förutsättningarna kan variera. Samtidigt är vi skyldiga att bedriva en likvärdig vård varför regionala anpassningar bör motiveras i de regionala vårdprogrammen.

Målnivåer för kvalitetsindikatorer (process- och resultatmått) beskrivs i kapitlet Kvalitetsindikatorer och målnivåer. Ledtiden från symtom till start av behandling är det väsentligaste processmåttet men är inte lätt att få fram. Däremot kan delprocesser definieras och mätas, såsom tiden från start av utredning på grund av misstänkt ovarialcancer till diagnostiskt ingrepp, PAD-svar och start av kirurgisk eller antitumoral behandling. Som generellt mål rekommenderas att ledtiden från misstanke om ovarialcancer till primärkirurgi inte överskrider 4 veckor och att onkologisk behandling inleds inom 28 dagar efter primärkirurgin.

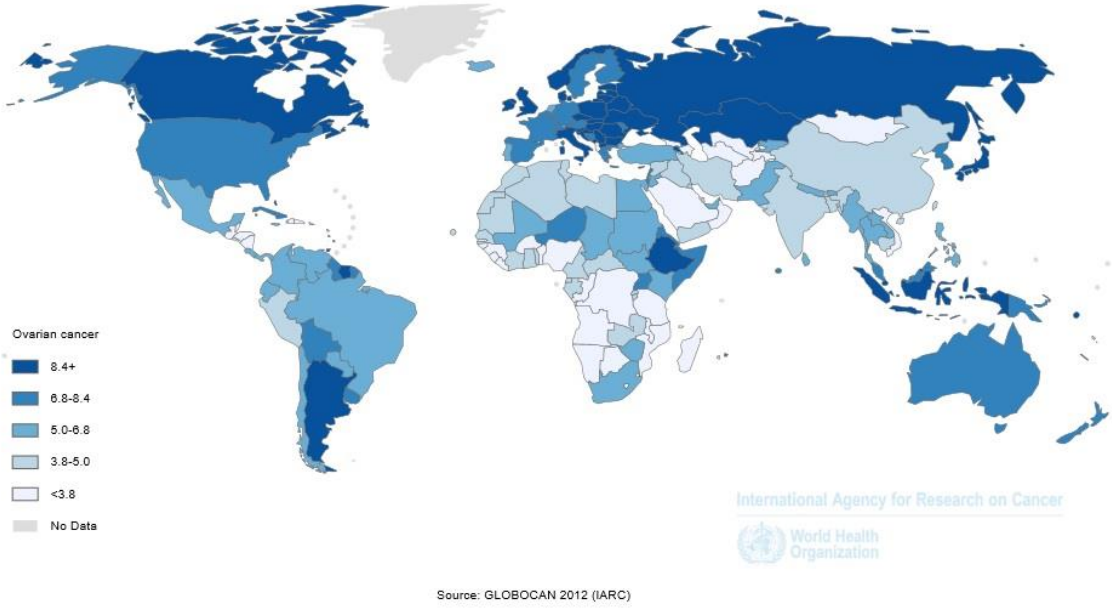
Dessa mål följs upp inom ramen för kvalitetsregisterarbetet och vid revision av vårdprogrammet.

3. BAKGRUND OCH ORSAKER

3.1 Epidemiologi

3.1.1 Incidens

Globalt insjuknade år 2012 närmare 240 000 kvinnor i ovarialcancer. Antalet nya fall (incidensen) av ovarialcancer är ojämnt fördelat över världen. Högst incidens ses i norra Europa följt av Nordamerika, medan den är lägst i Sydostasien och delar av Afrika (se figur 1).

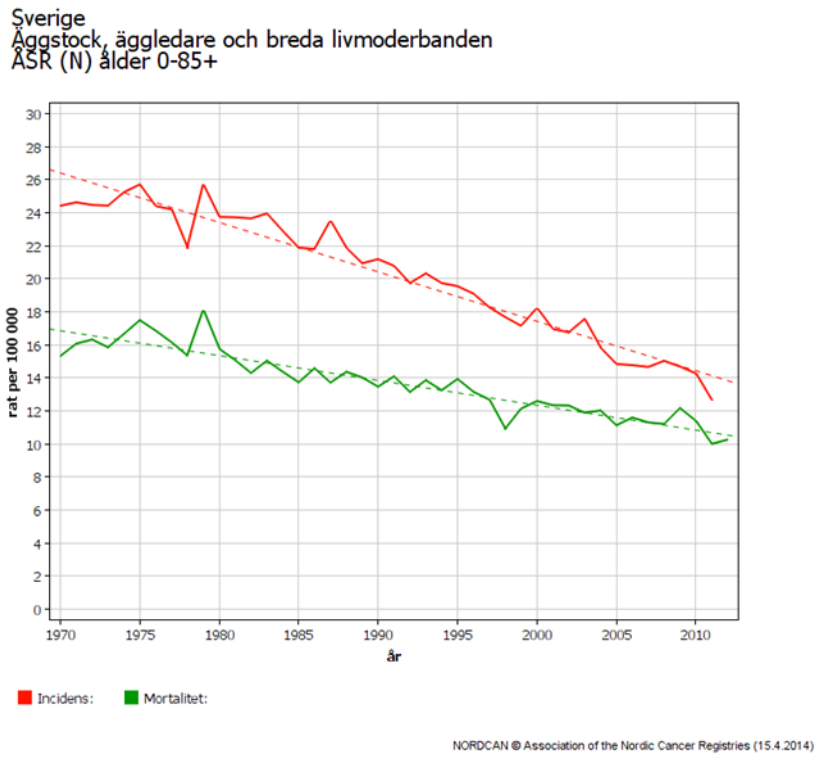


Figur 1. Geografisk spridning av ovarialcancer, antal fall per 100 000 kvinnor. Åldersstandardiserad incidens mot världsbefolkningen. Från Globocan 2012.

De flesta maligna ovarialtumörer är av epitelialt ursprung men kan också utgå från stroma- eller könsceller. Incidenstalen inkluderar oftast alla celltyper i internationell statistik. Borderlinetumörer är inte inräknade i statistiken.

I Sverige utgör ovarialcancer, inklusive tubarcancer, 3 % av all kvinnlig cancer. År 2012 diagnostiserades 694 nya fall (1). Incidensen har sedan 1980-talet minskat och minskningen beräknas ha varit 2,7 % per år under de senaste tio åren (se figur 2). I dag insjuknar i snitt 13 av 100 000 kvinnor årligen i ovarialcancer, att jämföras med 26 per 100 000 år 1975. En förklaring till minskningen kan vara en skyddande effekt av p-piller, en annan att man diagnostiserar annorlunda i dag. Numera krävs att ovarialvävnad finns representerad för att sätta diagnosen ovarialcancer.

Ovarialcancer kan drabba kvinnor i alla åldrar men är mycket ovanlig före trettioårsåldern. År 2011 var incidensen i Sverige 16,6 fall per 100 000 kvinnor i åldersgruppen 20–85 år med en regional variation mellan 13,7 och 18,2 fall (tabell 1). Skillnaden beror sannolikt på slumpen då antalet fall varierar mellan regionerna. Att incidensen är lägre bland yngre kvinnor (0–29 år) avspeglas i den lägre incidens som illustreras i figur 3.



Figur 2. Incidens och dödlighet för ovarialcancer per 100 000 kvinnor i Sverige 1970–2012, alla åldrar. Åldersstandardiserat mot medelbefolkningen i Norden år 2000. Källa Nordcan.

Tabell 1. Ovarialcancer (ICD-7 = 175) per sjukvårdsregion 2011. Antal fall och åldersstandardiserad incidens per 100 000 kvinnor för åldersgruppen 20 år och äldre.*

Region	Antal fall	Åldersstandardiserad incidens/100 000
Stockholm/Gotland	140	16,9
Uppsala/Örebro	149	16,9
Sydöstra	80	18,0
Södra	128	18,2
Västra	121	15,1
Norra	52	13,7
Riket	670	16,6

**nordisk åldersstandard enligt NORDCAN*
ICD-7 = 175 inkluderar cancer i äggstock, äggledare och breda livmoderbanden.

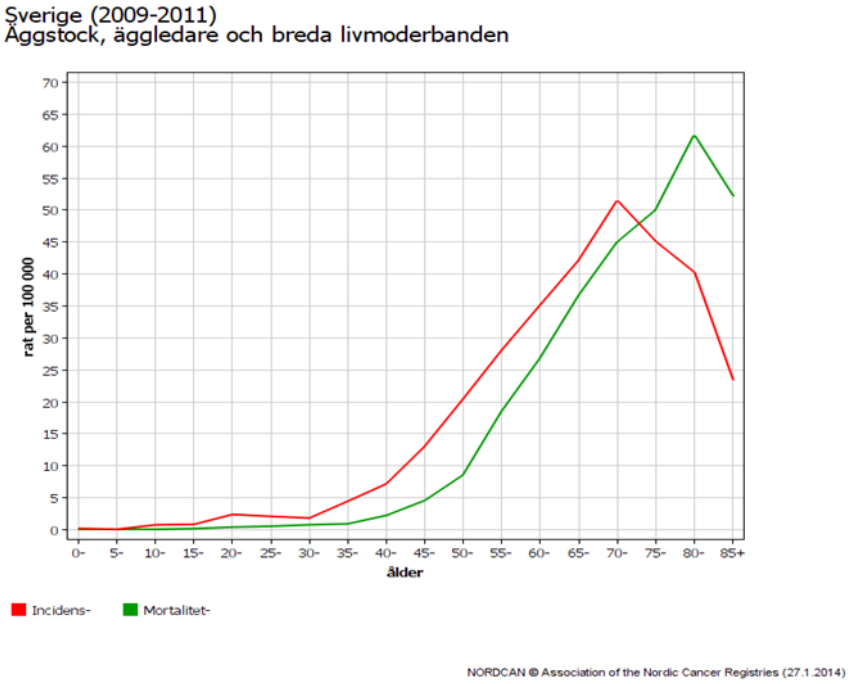
3.1.2 Dödlighet

Ovarialcancer har högst dödlighet (mortalitet) bland gynekologiska maligna tumörer. Sannolikt beror detta på svårigheterna att upptäcka sjukdomen tidigt. Ovarialcancer upptäcks i regel i ett sent skede och majoriteten av fallen diagnostiseras i FIGO-stadium III–IV (tabell 2). Dödligheten avspeglar såväl incidens som överlevnad och följer incidenskurvorna men minskningen har jämförelsevis varit mindre uttalad (figur 2). Dödligheten är högst för den äldre kvinnan (figur 3) vilket sannolikt framför allt återspeglar den sämre överlevnaden för äldre kvinnor.

Tabell 2. Fördelning av fall per stadium enligt FIGO-systemet för ovarialcancer.

Stadium	Antal fall	Andel
I	893	29 %
II	318	10 %
III	1 379	44 %
IV	497	16 %
Okänt	30	1 %
Totalt	3 117	100 %

Källa: Svenska kvalitetsregistret för gynekologisk cancer, delregistret för ovarialcancer åren 2008–2012.



Figur 3. Incidens och dödlighet av ovarialcancer (inkluderande tubarcancer och breda livmoderbanden) per 100 000 kvinnor i Sverige relaterat till ålder. Källa Nordcan.

3.1.3 Relativ överlevnad

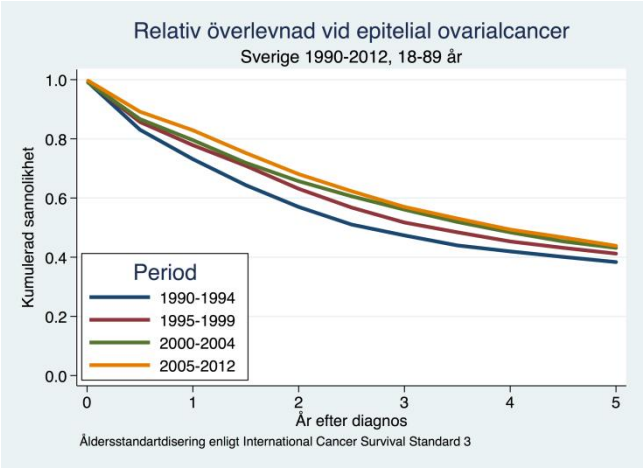
Den relativa överlevnaden vid ovarialcancer har gradvis ökat. Från 1990 ses den främsta ökningen mellan 1990–1994 och 1995–1999, men även under efterföljande perioder ses en ökning (figur 4).

Ökningen gäller framför allt 1- och 2-årsöverlevnaden (korttidsöverlevnaden). Under perioden 2005–2009 var den relativa ålderstandardiserade 1-årsöverlevnaden (2) för riket 81,8 % med regionala skillnader på 79,1–85,6 % (3), se figur 5. Det är möjligt att detta inte enbart beror på slumpen utan att skillnaden kan återspegla variationer i det primära omhändertagandet.

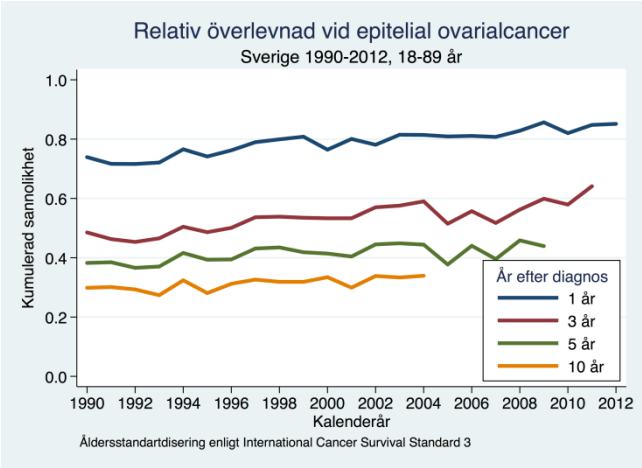
Den relativa 5-årsöverlevnaden var för riket 44,0 % med regionala skillnader på 41,9–47,8 %. Någon statistiskt säkerställd skillnad finns inte utan skillnaderna kan bero på slumpen. I EUROCARE-5, en stor europeisk retrospektiv observationsstudie, jämförs den relativa 5-årsöverlevnaden för tio vanliga

cancerdiagnoser mellan 29 europeiska länder 2000–2007. I denna studie har Sverige det bästa resultatet av samtliga länder för den relativa 5-årsöverlevnaden för ovarialcancer (4).

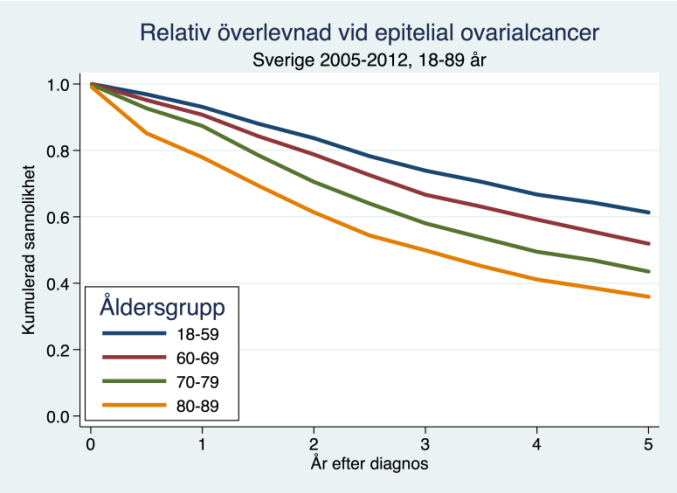
Den relativa överlevnaden är betydligt lägre för åldersgruppen 80–89 år, vilket bland annat kan förklaras med att fler äldre har en avancerad sjukdom vid diagnosen, och samtidiga sjukdomar som kan inverka på valet av behandling (figur 6).



Figur 4. Relativ överlevnad vid epitelial ovarialcancer (ICD-10 = C56 [ICD-O-3 = C56.9] och C24 = 096, 116, 146, 166, 196, 896) diagnostiserad 1990–2012 för kvinnor i åldern 18–89 år. Data bearbetade av Regionalt cancercentrum väst.

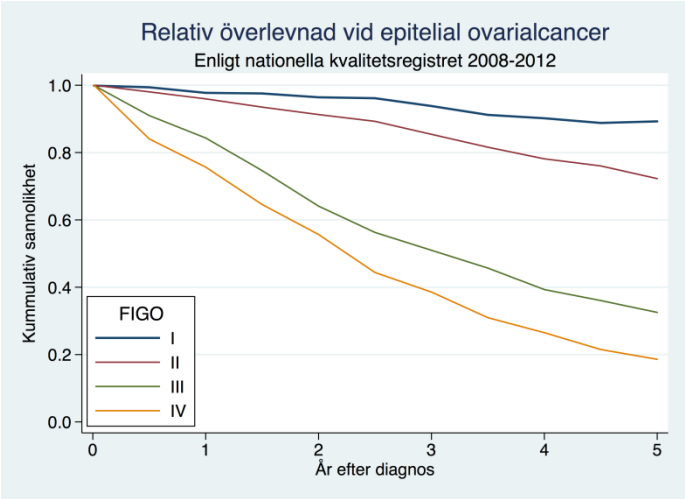


Figur 5. Relativ överlevnad vid epitelial ovarialcancer diagnostiserad 1990–2012 i förhållande till år efter diagnos. Data bearbetade av Regionalt cancercentrum väst.



Figur 6. Relativ överlevnad vid epitelial ovarialcancer diagnostiserad 2005-2012 i förhållande till åldersgrupp. Data bearbetade av Regionalt cancercentrum väst.

Den stadiespecifika överlevnaden 2008–2012 presenteras i figur 7. Figuren åskådliggör stadiets prognostiska betydelse och betydelsen av att diagnostisera sjukdomen tidigt. För ovarialcancer är det relevant att även studera 10-årsöverlevnad. Uppgifter från Västra Sjukvårdsregionen visar att den relativa 10-årsöverlevnaden 1993–2005 enbart ökat med någon procentenhet, från 38,4 % till 39,7 % (5, 6).



Figur 7. Relativ överlevnad uppdelat per FIGO-stadium för patienter diagnostiserade 2008–2012 för kvinnor i åldern 18–89 år. Data bearbetade av Regionalt cancercentrum väst.

3.1.4 Socioekonomiska grupper och ovarialcancer

Incidensen av ovarialcancer har gått ned i samtliga socioekonomiska grupper och det finns ingen påtaglig skillnad i incidens mellan grupperna.

Däremot kvarstår en skillnad i relativ 1- och 5-årsöverlevnad mellan den lägsta socioekonomiska gruppen och de två andra grupperna (3). Efter ett års uppföljning är den relativa 1-årsöverlevnaden 78,2 % i den lägsta socioekonomiska gruppen, och 84,1 % respektive 85,1 % i den mellanhöga

respektive höga socioekonomiska gruppen. Motsvarande relativa 5-årsöverlevnad är 41,6 % för kvinnor i den lägsta socioekonomiska gruppen, och 46,1 % i de två högsta socioekonomiska grupperna.

I en nyligen publicerad svensk kohortstudie på 635 patienter med ovarialcancer fann författarna dock ingen tydlig koppling mellan socioekonomiska faktorer och överlevnad (7).

3.2 Orsaker

Ovarialcancer är inte en enda sjukdom utan flera sinsemellan skilda sjukdomstillstånd. Cirka 90 % av all ovarialcancer utgörs av maligna epiteliala ovarialtumörer. Utifrån histopatologi, immunhistokemi och molekylära genetiska analyser kan fem huvudtyper urskiljas: höggradig serös cancer (HGSC), endometrioid cancer (EC), klarcellig cancer (CCC), mucinös cancer (MC) och låggradig serös cancer (LGSC). Dessa är sinsemellan helt olika sjukdomar vilket belyses av skillnader i epidemiologiska och genetiska riskfaktorer, förstadier, naturalhistoria, molekylära förändringar under karcinogenesen, respons på cytostatika och prognos.

3.2.1 Höggradig serös ovarialcancer

Historiskt har all serös cancer som engagerat ovariet betraktats uppkomma primärt i ovariet men senare års forskning talar för en tvådelad klassifikation av serös ovarialcancer: höggradig respektive låggradig serös ovarialcancer.

HGSC är den vanligaste tumörtypen (70 %) och är vanligen snabbväxande, aggressiva och upptäcks oftast i ett avancerat stadium. Tumörerna karakteriseras av genetisk instabilitet och nästan alla fall har p53-mutationer. HGSC är den vanligaste tumörtypen hos kvinnor med viss ärftlig form av ovarialcancer, *BRCA1*- eller *BRCA2*-germlinemutationer. Det finns allt starkare belägg för att ursprunget för dessa tumörer är i tuban (8). Dessa förstadier kallas seröst tubart intraepitelialt karcinom (STIC) och delar de utmärkande dragen för HGSC såsom p53-mutationer (9-11).

Evidensen för ett ursprung i tuban är svagare för de sporadiskt uppkomna HGSC och man kan inte utesluta ett multifokalt ursprung. Höggradig, extrauterin serös cancer kan således uppkomma från tuban, äggstocken eller mer sällsynt från bukhinnan. Ursprungsplatsen är oftast svår att fastställa eftersom tumörvolymen ofta är stor vid diagnosen. Detta återspeglas i den nya stadieindelningen (se avsnitt 6.2).

Den primära lokalisationen ska anges när så är möjligt men annars anges ”undesignated”; i Sverige anges i dessa fall kodningen cancer abdominis eller cancer pelvis. Studier talar för att upp till 50 % av HGSC har störningar i BRCA-funktionen, med defekter i reparationssystemet av DNA-dubbelsträngsbrott (till exempel homologous recombination repair), vilket kan komma att användas för att bedöma känsligheten för behandling med PARP-hämmare (12).

3.2.2 Endometrioid ovarialcancer

Endometrioid ovarialcancer utgör cirka 10 % av all epitelial ovarialcancer. Drygt 40 % av dessa tumörer är associerade med endometrios, och i 15–20 % av fallen ses en synkron endometriecancer. Detta förhållande talar för att det kan finnas gemensamma riskfaktorer. Det är vanligt med mutationer i CTNNB1-, PTEN-, ARID1A-, KRAS- och PIK3CA-generna samt mikrosatellitinstabilitet. Tumörerna har en låg andel p53-mutation och är relativt stabila i sitt genome (sin arvsmassa) (13).

3.2.3 Klarcellig ovarialcancer

Klarcellig ovarialcancer utgör cirka 10 % av all epitelial ovarialcancer i västvärlden men en högre andel, upp till 25 %, ses i den japanska befolkningen (McCluggage 2011). Varför vet man inte. Tumören är associerad med Lynch syndrom (Se avsnitt 4.2 Ärftlig ovarialcancer).

Klarcellig ovarialcancer är den tumörform som oftast är associerad med endometrios. I 50–70 % av fallen har tumören uppkommit från endometrios. Klarcellig ovarialcancer är också associerad med paraneoplastisk hyperkalcemi och venös tromboembolism. Cirka 50 % av tumörerna har en mutation i ARID1A-genen, PIK3CA-genen eller PTEN-genen (14). Tumörerna har en låg andel p53-mutationer och är stabila i sitt genome (11).

3.2.4 Mucinös ovarialcancer

Mucinös ovarialcancer utgör 3–4 % av primär epitelial ovarialcancer. Ett kontinuum verkar finnas från benign till borderline till malign, vilket skiljer sig från övriga epiteliala tumörer (15). Mutationer i KRAS- samt ERBB2- (HER2)-genen finns i cirka 20 % av tumörerna, men det är ovanligt med p53- och BRCA-mutationer (16).

3.2.5 Låggradig serös ovarialcancer

Låggradig serös cancer utgör mindre än 5 % av all epitelial ovarialcancer. Tumörerna har ofta (cirka 70 %) specifika mutationer, inkluderande *KRAS*-, *BRAF*- och *ERBB2*- (*HER2*). I tumörerna finns ofta stora områden av serös borderlinetumör. Denna tumörgrupp är betydligt mer stabil och homogen i sitt genome än höggradig serös cancer (17).

3.3 Riskfaktorer

Sammanfattning

- Ärftlighet är den enskilt största riskfaktorn för att insjukna i ovarialcancer (se avsnitt 4.2). (⊕⊕⊕⊕)
- Hormonell substitution, exempelvis östrogenbehandling, är associerad med viss ökad risk för ovarialcancer. (⊕⊕⊕)
- Barnlöshet är en riskfaktor för ovarialcancer. (⊕⊕⊕)
- Tidig menarche (tid för första menstruation) och sen menopaus är associerad med viss ökad risk för ovarialcancer. (⊕⊕–⊕⊕⊕)
- Fertilitetsstimulerande medel ökar risken för borderlinetumörer hos subfertila kvinnor som behandlas med IVF, men ingen säkerställd ökad risk att insjukna i ovarialcancer. (⊕⊕⊕)
- Endometrios ökar risken att drabbas av klarcellig och endometrioid ovarialcancer men risken är liten. (⊕⊕⊕⊕). Kvinnor med endometrios bör få endometriosbehandling. Östrogenbehandling utan gestagentillägg bör inte erbjudas kvinnor med endometrios.
- Att utsättas för asbest i form av talkpuder i underlivet medför en ökad risk att drabbas av ovarialcancer. (⊕⊕). Denna typ av talk finns inte längre.

Ovarialcancer är en heterogen grupp av tumörer och den forskning som pågår talar för att riskfaktorerna skiljer sig mellan de olika subtyperna. Den starkast kända riskfaktorn är att man har vissa genetiska mutationer. Ökad risk är också relaterat till reproduktiva och hormonella faktorer. Amning, paritet (antal födslar) och användandet av kombinerade p-piller är associerat med skyddande effekter vilket talar för att ovulationen (ägglossningen) påverkar utvecklingen av ovarialcancer. Ett års förlängd ovulation har beräknats öka risken för ovarialcancer med 6 % (18).

3.3.1 Familjehistoria och genetiska riskfaktorer

De genetiska faktorerna bidrar mest till risken att drabbas av epitelial ovarialcancer. De mutationer som spelar roll för utvecklingen av ovarialcancer är antingen nedärvda (se även avsnitt 4.2 Ärftlig ovarialcancer) eller förvärvade under kvinnans livstid (somatiska mutationer).

3.3.1.1 Nedärvda mutationer

Risken att drabbas av ovarialcancer är förhöjd hos kvinnor med ovarialcancer i familjen. Livstidsrisken att insjukna i ovarialcancer för en 35-årig kvinna är cirka 2 %, och ökar till cirka 5 % med en drabbad släkting och till cirka 7 % med två drabbade släktingar. Detta gäller alla histologiska undergrupper utom möjligen klarcellig cancer. Andra tumörtyper i familjen som bröst-, kolon- och endometriecancer ökar också risken för ovarialcancer (19).

Mutationer i *BRCA1*-, *BRCA2*-generna eller i en av DNA mismatch repair-generna är associerad med en stor risk för ovarialcancer. Kvinnor med en familjehistoria av bröst- eller ovarialcancer och en känd BRCA-mutation har en kumulativ livstidsrisk för att utveckla ovarialcancer på 40–50 % vid BRCA1 och 20–30 % vid BRCA2 jämfört med en livstidsrisk på cirka 2 % i den allmänna

befolkningen (20). I dessa familjer kan mutationer i andra gener i BRCA signaleringsvägen förekomma (t.ex. *RAD51C* och *RAD51D)* (11, 21).

Hos patienter med Lynch syndrom, hereditär icke polypos kolorektal cancer (HNPCC) familjer med en mutation i mismatch repair-generna, är livstidsrisken för ovarialcancer cirka 7 % (22). Sådana genförändringar kan inte förklara alla fall av nedärvd riskökning hos familjer med ovarialcancer utan sannolikt kan även andra gener vara involverade.

3.3.1.2 Förvärvade mutationer

De flesta genetiska abnormiteter som bidrar till att utveckla epitelial ovarialcancer är inte nedärvda utan förvärvas under en kvinnas livstid. Många somatiska mutationer har observerats vid ovarialcancer såsom mutationer av tumörsuppressorgener (till exempel p53, PTEN) och signalvägsgener såsom KRAS (23), se även avsnitt 3.2 Orsaker. Genetiska varianter, så kallade single-nucleotide polymorphism (SNP), av vissa immunmodulerande gener är associerade med risk för ovarialcancer men den exakta verkningsmekanismen är okänd (24).

3.3.2 Ålder vid menarche och menopaus

Många epidemiologiska studier har undersökt betydelsen av ålder vid första och sista menstruationen i relation till risken för ovarialcancer. Tidig menarche verkar vara associerad med en svag riskökning medan risken vid sen menopaus verkar vara något starkare. Det finns motsägande data om risken för borderlinetumörer.

3.3.3 Hormonell substitutionsterapi

Hormonell substitutionsterapi (HRT) är associerad med en ökad risk för epitelial ovarialcancer enligt flera utförda metaanalyser (25-27) och stora kohortstudier (28, 29).

Resultaten visar en högre risk vid enbart östrogenbehandling (RR 1,22, 95 % CI 1,18–1,27) jämfört med kombinationsbehandling med gestagener (RR 1,10, 95 % CI 1,04–1,16; (27). Risken avtar ju längre tid som förflutit efter att kvinnan avslutat HRT. En ökad risk noterades framför allt för den serösa celltypen, medan risken för mucinös ovarialcancer minskade (29). I en översikt av 14 fall-kontrollstudier såg man att risken att drabbas av ovarialcancer var mindre vid kombinationsbehandling jämfört med endast östrogenbehandling (27).

3.3.4 Infertilitet och fertilitetsstimulerande läkemedel

Det får anses klarlagt att barnlöshet är en riskfaktor för epitelial ovarialcancer.

Infertilitet förefaller öka risken för epitelial ovarialcancer i de flesta studier men förekomsten av andra samtidiga riskfaktorer försvårar tolkningen av resultaten (30, 31). Flera studier rapporterar en ökad risk för epitelial ovarialcancer och borderlinetumörer efter användandet av fertilitetsstimulerande läkemedel, men fynden står inte oemotsagda. Tolkningen av dessa studier försvåras också av flera metodologiska brister.

Nyligen publicerades resultaten från en stor populationsbaserad kohortstudie från Holland, med en medianuppföljningstid på 14,7 år (32). Studien bestod av 19 146 IVF-behandlade kvinnor och 6 006 subfertila kvinnor som inte IVF-behandlats. Resultaten visade en ökad risk för borderlinetumörer i IVF-gruppen jämfört med befolkningskontroller (SIR 1,76, 95 % CI 1,16–2,56). Den totala incidensen för invasiv ovarialcancer var inte signifikant ökad, men ökade med längre uppföljningstid och var efter 15 år 3,54 (95 % CI 1,62–6,72). Den sammantagna risken för ovarialtumörer var signifikant förhöjd i IVF-gruppen jämfört med subfertilitetsgruppen efter justering för ålder, paritet och orsak till subfertilitet.

Sammanfattningsvis talar studien för att IVF-behandling ger en ökad risk för borderlinetumörer men ingen säkerställd ökad risk för invasiv ovarialcancer. En Cochranerapport från 2013 styrker dessa slutsatser (33).

3.3.5 Endometrios

Endometrios är ett vanligt sjukdomstillstånd där endometrievävnad förekommer utanför livmoderhålan, framför allt på äggstockar och äggledarna. Dessa hormonellt reglerade lesioner kan leda till en kronisk inflammation med aktivering av olika cytokiner och förhöjda nivåer av tillväxtfaktorer.

Det finns starkt vetenskapligt underlag för att endometrios ger en ökad risk att drabbas av epitelial ovarialcancer, med överrepresentation av den klarcelliga och den endometrioida histologiska celltypen. Endometrios bör även av den anledningen behandlas. Även om sambandet mellan endometrios och ovarialcancer är klarlagt så är risken att drabbas för den enskilda kvinnan liten (34).

Höga östrogennivåer, såväl endogena som exogent tillförda, har visat sig öka risken för epitelial ovarialcancer hos kvinnor med endometrios, jämfört med låga nivåer (SIR 1.37, 95 % CI 1.14–1.62). Emellertid kan kvinnor efter radikal kirurgi och med avlägsnande av all endometrios erbjudas HRT med östrogen-gestagen i kombination utan ökad risk för ovarialcancer. Östrogen ensamt kan öka risken för återfall av såväl endometrios som cancersjukdomen, medan gestagen har en gynnsam effekt på eventuell kvarvarande endometrios och cancerrisken.

Patienter med endometrios bör kontrolleras hos en gynekolog med kunskap om risken för malignitetsutveckling. Kontrollintervallen individualiseras beroende på endometriosens svårighetsgrad (34, 35). Tumörer associerade med endometrios har högre förekomst av synkron endometriecancer, jämfört med höggradig serös cancer. Därutöver verkar risken för återfall vara lägre och den progressionsfria överlevnaden förlängd men man har inte sett någon skillnad i totalöverlevnad (36).

3.3.6 Talkpuder och asbest

Asbestexposition har av International Agency for Research on Cancer klassificerats som ett karcinogen för ovarialcancer. Talkpuder har före mitten av 1970-talet påvisats vara kontaminerat med asbest. Den riskökning för ovarialcancer som påvisats för kvinnor som använt talkpuder kan åtminstone delvis förklaras av tillblandningen av asbest (37).

3.4 Skyddande faktorer

Sammanfattning

- Barnfödslar (paritet) minskar risken att insjukna i ovarialcancer. (⊕⊕⊕)
- Amning kan ge ett visst skydd mot att insjukna i ovarialcancer. (⊕⊕)
- Behandling med kombinerade p-piller minskar risken för ovarialcancer (med ungefär 40–50 %). Den skyddande effekten ökar med antal år som behandlingen pågår. Även kvinnor med ärftlig riskökning för ovarialcancer på grund av BRCA1- eller BRCA2-mutationer har en påtaglig skyddseffekt av kombinerade p-piller. (⊕⊕⊕)
- Tubarligation, salpingektomi och hysterektomi på benign indikation minskar risken för ovarialcancer. (⊕⊕)

3.4.1 Graviditet och paritet

Samstämmiga resultat från kohortstudier och fall-kontrollstudier visar att kvinnor som inte fött barn löper en ökad risk för epitelial ovarialcancer (38). Risken minskar ju fler barn en kvinna fött (OR 0,80, 95 % CI 0,78–0,83, p = 0,0001). Kvinnor utan barn löper en dubbelt så hög risk jämfört med kvinnor med tre eller fler barn (39). Paritet förefaller ha en skyddande effekt för alla subtyper av epitelial ovarialcancer och borderlinetumörer, möjligen med undantag av mucinösa tumörer (40). Avbrutna graviditeter har, om någon, en svagare skyddande effekt. Graviditet vid högre ålder skyddar mer än graviditet i yngre ålder (41).

3.4.2 Amning

De flesta studier talar för att amning har en skyddande effekt och att amningens längd kan spela roll men resultaten är inte samstämmiga (42, 43).

En metaanalys av data från 35 artiklar med 14 465 fall och 706 152 kontroller visar en riskminskning på 24 % för kvinnor som någon gång ammat jämfört med de som aldrig ammat. Risken för epitelial ovarialcancer minskade med 8 % för varje 5 månaders ökning av amningstiden (44).

Visst stöd finns för att amningens effekt är störst för den endometrioida subtypen men ytterligare forskning behövs för att säkerställa resultaten (45).

3.4.3 P-piller

Det finns starkt vetenskapligt underlag för att kombinerade p-piller skyddar mot epitelial ovarialcancer, och att skyddet förstärks med tiden för användandet.

En stor metaanalys av individuella data från 45 epidemiologiska studier av 23 257 kvinnor med epitelial ovarialcancer och 87 303 kontroller, konfirmerar att skyddet mot ovarialcancer är långvarigt efter avslutad p-pilleranvändning (upp till 30 år), men avtar med tiden (46). Kvinnor som använt p-piller minst 15 år hade en halverad risk för epitelial ovarialcancer jämfört med kvinnor som aldrig använt p-piller. Studiens resultat talar för att den skyddande effekten är likvärdig för moderna lågdoserade kombinerade p-piller och äldre högdoserade p-piller. Något statistiskt säkerställt skydd mot mucinös epitelial ovarialcancer har dock inte påvisats.

Vad gäller minipiller så finns mer osäkra data men det fåtal studier som finns talar för ett visst skydd. Användandet av kombinerade p-piller minskar också risken för ovarialcancer hos kvinnor med BRCA1- eller BRCA2-mutationer (47, 48), se avsnitt 4.2 Ärftlig ovarialcancer.

3.4.4 Tubarligation, salpingektomi, SOE, hysterektomi

Majoriteten av studier visar att tubarligation (steriliseringmetod där äggledaren knyts av) har en skyddande effekt mot ovarialcancer, och effekten förefaller kvarstå minst 10 år efter ingreppet enligt en stor dansk studie (49). Den underliggande mekanismen är okänd men skydd emot retrograd transport av karcinogena ämnen (inkluderande retrograd menstruation) och störd blodcirkulation som leder till ändrad hormonproduktion har anförts som tänkbara förklaringar. När data från 13 populationsbaserade fall-kontrollstudier (av 10 157 patienter med ovarialcancer och 13 904 kontroller) poolades fann man att tubarligation var associerad med signifikant minskad risk för samtliga subtyper av epitelial ovarialcancer (50). Riskminskningen var störst för endometrioid och klarcellig ovarialcancer jämfört med serös cancer. Inget samband påvisades mellan tubarligation och borderlinetumörer.

Nyligen presenterades data från en svensk populationsbaserad kohortstudie som undersökte sambandet mellan benign gynekologisk kirurgi och risken för att insjukna i ovarialcancer (51) Studien inkluderade drygt 250 000 kvinnor som genomgått benign kirurgi och över 5 miljoner kvinnliga kontroller, åren 1973-2009. Resultaten visar bäst skyddande effekt av hysterektomi+bilateral salpingooforektomi med hazard ratio (HR) på 0,06 (95 % CI 0.03-0.12) efterföljt av bilateral salpingektomi (HR 0,34), salpingektomi (unilateral+bilateral) med HR på 0,65, sterilisering (HR 0.72) och hysterektomi (HR 0.79). Associationen mellan hysterektomi och minskad risk för ovarialcancer är inte lika stark (52). Diskussioner pågår internationellt om salpingektomi bör rekommenderas vid benign hysterektomi för att på detta vis minska risken för att utveckla ovarialcancer (53). Tills mer kunskap om effekt och eventuella risker erhålls och publikationer utkommit är detta inte något som generellt rekommenderas.

3.4.5 NSAID och aspirin

Icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel, såsom NSAID och aspirin, har i flera epidemiologiska studier utvärderats men med motsägelsefulla resultat.

I en nyligen publicerad populationsbaserad fall-kontrollstudie påvisades en minskad risk för ovarialcancer hos kvinnor utan barn som använt NSAID (OR 0,47, 95 % CI 0,27–0,82) jämfört med kvinnor med barn, samt hos kvinnor som aldrig använt p-piller (OR 0,58, 95 % CI 0,42–0,80) jämfört med dem som någon gång använt p-piller (54). I en metaanalys av 14 fall-kontrollstudier och 7 kohortstudier har man inte funnit några statistiska samband, dock en viss trend som möjligen skulle kunna tala för ett skydd (55).

I fråga om livsstilsfaktorer såsom inverkan av rökning, alkoholintag, kost och fysisk aktivitet, se avsnitt 4.1 Livsstilsfaktorer.

4. PRIMÄR PREVENTION, SCREENING OCH TIDIG DIAGNOSTIK

4.1 Livsstilsfaktorer

Sammanfattning

- Hög konsumtion av fett är en möjlig riskfaktor för att insjukna i ovarialcancer. (⊕⊕)
- Fysisk aktivitet har möjligen en skyddande effekt mot att insjukna i ovarialcancer. (⊕)
- Övervikt är en riskfaktor för viss typ av ovarialcancer. (⊕⊕)
- Rökning ökar risken för viss typ av ovarialcancer. (⊕⊕⊕)

4.1.1 Kost

Kostens roll för utvecklingen av ovarialcancer är oklar. En enda interventionsstudie har utförts och resultatet talar för att en mångårig (längre än 4 år) fettfattig diet är associerad med en 40 % minskning av risken för ovarialcancer hos postmenopausala kvinnor (56).

I en nyligen publicerad systematisk översikt löpte kvinnor som konsumerade en större mängd fett, animaliska produkter, nitrat och möjligen vitamin C en något ökad risk för ovarialcancer (57) jämfört med de kvinnor som konsumerade lite. I studien föreföll kvinnor som intog mer isoflavoner, te och möjligen grönsaker ha en minskad risk för ovarialcancer.

Ett högt intag av omega-3 kan ha en skyddande effekt medan en stor konsumtion av transfetter var associerat med ökad risk för epitelial ovarialcancer i en fall-kontrollstudie av över 3 000 kvinnor (58).

D-vitaminets skyddande roll för canceruppkomst är omdiskuterad. Vad gäller kopplingar till ovarialcancer så har man hittills inte kunnat få fram att ett ökat intag skulle ha skyddande effekt (59, 60).

Sammanfattningsvis finns för närvarande otillräckligt vetenskapligt underlag för att rekommendera en specifik diet för att minska risken att utveckla ovarialcancer, men högt intag av fett bör undvikas.

4.1.2 Fysisk aktivitet

I en metaanalys rapporteras att fysisk aktivitet möjligen kan leda till en viss riskminskning för ovarialcancer (61) men sambandet är oklart (62). Däremot är fysisk aktivitet en viktig del av cancerrehabiliteringen; se det nationella vårdprogrammet för cancerrehabilitering.

4.1.3 Längd och vikt

Metaanalyser har påvisat ett samband mellan ökad kroppslängd (170 cm eller längre) och ökad risk (40 % riskökning) för ovarialcancer (63). I den senaste

metaanalysen av 25 157 kvinnor från 47 epidemiologiska studier bekräftas sambandet mellan ökad kroppslängd och risk för ovarialcancer (64). Därutöver påvisades ett samband mellan övervikt (högt BMI) och risk för ovarialcancer hos kvinnor som aldrig använt HRT (relativ risk 1,10, 95 % CI 1,07–1,13) medan risken var något lägre om kvinnan hade använt HRT (relativ risk 0,95, 95 % CI 0,92–0,99).

Sambandet mellan övervikt och ovarialcancer förefaller skilja sig mellan de olika undergrupperna av epitelial ovarialcancer. Ett högt BMI har rapporterats vara associerat med ökad risk för endometrioid, mucinös och låggradig serös ovarialcancer och hos premenopausala kvinnor (63). Bland postmenopausala kvinnor fanns ingen skillnad mellan de som använt HRT och de som aldrig använt HRT. Något samband mellan övervikt och ökad risk för höggradig serös cancer observerades emellertid inte.

4.1.4 Rökning

En systematisk översikt inkluderande 910 kvinnor har visat en fördubblad risk för mucinös ovarialcancer bland rökare jämfört med ickerökare (RR 2,1, 95 % CI 1,7–2,7), men ingen ökad risk fanns för icke-mucinös ovarialcancer (65). Risken för mucinös ovarialcancer återgick till den normala 20–30 år efter rökstopp. Detta har kunnat bekräftas i en metaanalys utförd 2012 (62).

4.1.5 Alkohol

Det har spekulerats i om alkoholintag ökar risken för ovarialcancer mot bakgrund av det samband som observerats för bröstcancer. Flera studier har utförts och en metaanalys av publicerade data visar inget samband mellan alkoholintag och risken att insjukna i epitelial ovarialcancer (66).

4.2 Ärftlig ovarialcancer

Sammanfattning och rekommendationer

- Bärare av mutationer i BRCA1-, BRCA2- och mismatch repair-generna (Lynch syndrom) har hög risk att insjukna i ovarialcancer. Profylaktisk salpingooforektomi minskar risken för ovarialcancer. (⊕⊕⊕⊕)
- Mutationer i BRCA1-, BRCA2- och mismatch repair-generna kan identifieras genom genetisk screening av generna.
- Anamnes om ärftlighet bör tas på alla patienter som insjuknat i ovarialcancer. Vid misstanke om ärftlig ovarialcancer (se nedan) bör patienten erbjudas remiss till en cancergenetisk mottagning för utredning. En cancergenetisk utredning inkluderar riskbedömning, utbildning och rådgivning och utförs av vårdgivare med expertis inom cancergenetik.
- En cancergenetisk utredning inkluderar riskbedömning, utbildning och rådgivning och utförs av vårdgivare med expertis inom cancergenetik.
- Mutationsbärare bör få råd om profylaktisk kirurgi och andra riskminskande åtgärder. Det saknas evidens för att regelbundna kontroller med ultraljud och CA 125 minskar dödligheten i ovarialcancer hos mutationsbärare. I första hand rekommenderas därför profylaktisk bilateral salpingooforektomi (SOEB).
- Profylaktisk SOEB bör utföras efter avslutat barnafödande eller vid cirka 40 års ålder. (⊕⊕⊕). Patienten bör informeras om att det kvarstår en 2–5 % risk för ockult cancer och en liten risk för primär peritonealcancer efter profylaktisk kirurgi.
- Profylaktisk kirurgi bör föregås av en cancergenetisk utredning.
- Vid profylaktisk kirurgi bör detta anges på PAD-remissen så att allt material från tuba och ovarium bäddas till den mikroskopiska undersökningen.
- Kvinnor med ärftlig riskökning för ovarialcancer på grund av BRCA1- eller BRCA2- mutationer har en påtaglig skyddseffekt av kombinerade p-piller och bör erbjudas detta ifall de inte accepterar profylaktisk kirurgi. (⊕⊕⊕)
- En ärftlig cancerrisk påverkar andra familjemedlemmar, och råd om ett genetiskt test bör ges till andra familjemedlemmar som löper en risk.
- Familjehistoria för ärftlighet saknas hos drygt 40 % av kvinnor med BRCA-germline mutationer. Mot denna bakgrund rekommenderas att alla kvinnor med ovarial-tubar- eller primär peritonealcancer bör, oavsett familjehistoria, erbjudas mutationsscreening test. Provtagning av färsk tumörvävnad från primärtumören rekommenderas för BRCA-mutation screening. Ett positivt testresultat betyder att mutationen är antingen ärftlig eller förvärvad. Remiss bör då ske till cancergenetisk mottagning för rådgivning och kompletterande blodprovstagning för eventuell ärftlighet.

Cirka 10–15 % av alla fall med ovarialcancer är ärftliga (hereditära). Epidemiologiska studier anger en cirka 5 % risk att insjukna om en kvinna har en förstagradssläkting med ovarialcancer, och cirka 7 % om hon har två (67).

Majoriteten av hereditär ovarialcancer kan förklaras av mutationer i *BRCA1*- och *BRCA2*-generna och mismatch repair(MMR)-generna associerade med Lynch

syndrom. Mellan 65 och 85 % av all hereditär ovarialcancer kan härledas till mutationer i *BRCA1*- och *BRCA2*-generna medan MMR-mutationer orsakar 10–15 % av all hereditär ovarialcancer (68, 69).

Faktorer i familjen som talar för ärftlighet är fall av ovarialcancer vid låg ålder (< 40 år), flera fall av ovarialcancer i familjen, fall av bröstcancer vid låg ålder (< 40 år), bilateral bröstcancer, bröst- och ovarialcancer hos samma individ, fall av manlig bröstcancer, flera fall av koloncancer eller endometriecancer. Man bör eftersträva att analysera den individ i familjen som mest sannolikt bär en mutation, eftersom så kallad sporadisk cancer kan förekomma även i mutationspositiva familjer.

4.2.1 Utredning och screening

Mutationsscreening bör omfatta BRCA1- och BRCA2-generna. Sensitiviteten och specificiteten vid mutationsscreening av BRCA1- och BRCA2-generna skattas till över 90 % på de laboratorier som rutinmässigt utför analysen. Om immunhistokemi eller mikrosatellitinstabilitet (MSI) indikerar misstanke om Lynchs syndrom utförs mutationsscreening av MMR-generna.

En kvinnas risk att utveckla bröstcancer eller ovarialcancer kan skattas med hjälp av statistiska modeller. Detta är i första hand aktuellt i familjer utan påvisad mutation i någon av BRCA-generna. Man kan i dessa fall använda BOADICEA som är en webbaserad modell för att beräkna kvinnans resterande livstidsrisk att insjukna i bröst- eller ovarialcancer. Se www.srl.cam.ac.uk/genepi/boadicea/boadicea_home.html

Om genetisk screening inte kan utföras kan BRCAPRO ge viss vägledning. Denna modell kan användas för att förutsäga sannolikheten att identifiera en mutation i BRCA1- eller BRCA2-genen och därigenom skatta risken för friska familjemedlemmar att insjukna i bröst- eller ovarialcancer (70, 71). Modellen finns på http://astor.som.jhmi.edu/BayesMendel/index.html. En valideringsstudie av BRCAPRO har visat att modellen underskattar risken för höggradig serös ovarialcancer (HGSC), framför allt hos yngre individer, och underskattar risken för andra histologiska undergrupper (72).

Beslutet om att erbjuda kvinnor utökade kontroller eller förebyggande operationer vid misstanke om hereditär cancerrisk bör baseras på en kvalificerad bedömning av släktträdet och eventuellt en molekylärgenetisk testning, samt en tolkning av vilken risk detta leder till för den enskilda kvinnan i familjen. Dessa frågor bör utredas på de cancergenetiska mottagningar som finns inom varje medicinsk region. Mutationsbärare bör rekommenderas profylaktisk salpingooforektomi efter avslutat barnafödande eller vid cirka 40 års ålder. Hormonsubstitution kan erbjudas postoperativt. FIGO-kommittéen har nyligen publicerat ett konsensusutlåtande om ärftlig gynekologisk cancer och våra rekommendationer överensstämmer väl med detta dokument (73).

4.2.1.1 Hereditära bröst- och ovarialcancersyndromet (HBOC)

I familjer med många fall av bröstcancer eller ovarialcancer samt ett dominant nedärvningsmönster kunde man i mitten av 1990-talet lokalisera och identifiera två mutationer: BRCA1-genen på kromosom 17q21 och BRCA2-genen på

kromosom 13q16 (74). Livstidsrisken att insjukna i ovarialcancer för BRCA1-mutationsbärare är 40–50 % och för BRCA2-mutationsbärare 15–25 %, jämfört med strax under 2 % i den svenska befolkningen (20). Insjuknandeåldern för ovarialcancer hos BRCA-bärare är i genomsnitt högre än för bröstcancer. För BRCA1 ses en genomsnittlig insjuknandeålder mellan 50 och 55 år, och för BRCA2 mellan 55 och 65 år (75, 76).

Utöver ökad risk för bröstcancer och ovarialcancer har kvinnor med BRCA1-mutation en ökad risk för såväl tubarcancer som primär peritonealcancer. Mutationer i BRCA2-genen kan även beröra män. Risken för manlig bröstcancer är cirka 3 %, risken för pankreascancer cirka 10 % och risken för prostatacancer 3–16 % hos manliga mutationsbärare (77). Det kan finnas andra alleler i genomet som påverkar penetransen av dessa gener.

Man kan inte histologiskt urskilja BRCA-associerad ovarialcancer. I likhet med de sporadiska ovarialcancerfallen är HGSC den absolut vanligaste histologin vid BRCA-associerad ovarialcancer. BRCA-germline mutationer förekommer hos drygt 20 % av HGSC-fallen, och i upptill drygt 8 % vid andra histologiska undergrupper såsom klarcellig respektive endometrioid cancer (78). Mucinös ovarialcancer och borderlinetumörer förekommer mycket sällan bland BRCA-bärare (79, 80). Familjehistoria för ärftlighet saknas hos drygt 40 % av kvinnor med BRCA-germline mutationer. Mot denna bakgrund rekommenderas att alla kvinnor med ovarial-tubar- eller primär peritonealcancer bör, oavsett familjehistoria, erbjudas mutationsscreening test. Detta görs bäst genom provtagning av färsk tumörvävnad från primärtumören för BRCA-mutation screening. Ett positivt testresultat betyder att mutationen är antingen ärftlig eller förvärvad. Remiss bör då ske till cancergenetisk mottagning för rådgivning och kompletterande blodprovstagning för ev ärftlighet.

Studier av BRCA-mutationsbärare som genomgått profylaktisk bilateral salpingooforektomi (SOEB) har visat att BRCA-associerad ovarialcancer oftast har sitt ursprung i äggledaren, se även avsnitt 3.2 Orsaker. BRCA-bärare med ovarialcancer har bättre prognos jämfört med sporadiska fall (81). I recidivsituationen svarar BRCA-bärare oftare på såväl platinum- som icke-platinum innehållande regimer jämfört med mutations-negativa patienter (78). Poly(ADP-Ribose)polymeras-hämmare (PARP-hämmare) är en ny typ av målriktad behandling som kan erbjudas kvinnor med BRCA-1 och BRCA-2 mutationer. Se även avsnitt 10.4.4 Målriktade läkemedel.

4.2.1.2 Lynch syndrom: hereditär nonpolyposis kolorektal cancer (HNPCC)

Individer med Lynch syndrom har mutationer i DNA mismatch repair-generna (MLH1, MSH2, PMS2 eller MSH6). De HNPCC-associerade tumörerna karakteriseras av MSI, vilket innebär instabilitet i repetitiva frekvenser av nukleotider i DNA, samt av defekt MMR-protein i tumörvävnaden påvisat genom immunhistokemi (IHC). Analys av MSI och immunhistokemisk färgning för MMR-proteiner används därför som första genetiska analysmetod vid misstänkt Lynch syndrom (83, 84).

Vid Lynch syndrom är risken för kolorektal cancer störst, med en livstidsrisk på 40–60 %, men ökad risk finns även för andra tumörer. För kvinnor med HNPCC är risken för att utveckla endometriecancer vid 70 års ålder 42–60 % medan risken

för ovarialcancer är 9–12 % (73). Tumörer i andra organ såsom magsäck, bukspottkörtel, urinvägar, tunntarm och hjärna är också associerade med syndromet. Jämfört med sporadisk ovarialcancer är åldern vid insjuknandet låg, med en medianålder på 42 år.

Histologiskt är den endometrioida celltypen vanligast (29 %) vid HNPCC-associerad ovarialcancer efterföljt av mucinös (19 %) och klarcellig (18 %) celltyp. Synkron endometriecancer förekommer i cirka 20 % av fallen (84, 85). Ovarialcancer är vanligare hos kvinnor med mutation i MMR-generna MSH2 och MSH6 (86).

Kvinnor med misstänkt Lynch syndrom bör remitteras till en cancergenetisk mottagning. Utredningen börjar med en immunhistokemisk färgning av tumörvävnaden. Om förlust av MMR-proteiner påvisas kan detta bekräftas med mikrosatellitanalys efterföljt av mutationsscreening av MMR-generna. Hittills har fler än 3 000 olika sjukdomsorsakande mutationer registrerats i HNPCC-databasen, www.insight-group.org (87).

4.2.1.3 Lägesspecifik hereditär ovarialcancer

Denna form av hereditär ovarialcancer karakteriseras av familjer med flera fall av ovarialcancer men utan kända kopplingar till andra tumörsjukdomar. Den bakomliggande genetiska orsaken är okänd och de kliniska karakteristika är dåligt kända. Patientgruppen är heterogen och tumöruppkomsten kan ha varierande orsaker. Några av dessa familjer kan representera HBOC- eller HNPCC-associerade tumörer, där man inte lyckats identifiera den sjukdomsorsakande mutationen (67, 88, 89).

Riskbedömningen för familjemedlemmar får i dessa fall baseras på familjeträdet liksom rekommendationen av ett rimligt kontrollprogram (90).

4.2.2 Uppföljning och omhändertagande

4.2.2.1 HBOC

Friska kvinnor med en mutation i BRCA1- eller BRCA2-generna bör rekommenderas centraliserad årlig uppföljning hos en specialintresserad bröstkirurg, onkolog, bröstsjuksköterska eller gynekolog där bilddiagnostik av bröst ingår samt mammografi och bröst-MR upp till 55 år. Vid dessa uppföljningar bör även psykosocialt omhändertagande ingå. Kvinnor med en identifierad mutation i BRCA1- eller BRCA2-genen och potentiella mutationsbärare bör ha en regelbunden gynekologisk kontakt (91, 92). Syftet är bland annat att kunna föra en diskussion om eventuell riskreducerande profylaktisk kirurgi, se nedan. Positiva effekter såväl som bieffekter behöver belysas.

Hos en frisk kvinna som är förstagradssläkting till en mutationsbärare, men inte låtit testa sig så är livstidsrisken för bröst- och ovarialcancer åldersberoende och för en ung kvinna ungefär hälften jämfört med mutationsbärarna i samma ålder. Dessa kvinnor bör erbjudas presymtomatisk testning samt samma uppföljning som mutationsbärarna.

Flera studier pågår om screening med gynekologisk undersökning inklusive vaginalt ultraljud och CA 125 av kvinnor med ärftligt ökad risk för ovarialcancer. För närvarande saknas evidens för att dessa kontroller minskar dödligheten i ovarialcancer och i dessa riktlinjer rekommenderar vi i första hand SOEB för BRCA1- och BRCA2-mutationsbärare efter avslutat barnafödande (92). Det finns i dag ingen tillförlitlig evidens för att erbjuda bilateral salpingektomi i stället för SOEB, i syfte att förhindra för tidigt klimakterium (93).

Kvinnor som behandlats kurativt för (misstänkt) ärftlig ovarialcancer bör erbjudas remiss för cancergenetisk utredning samt individuell bedömning för uppföljning av brösten. Kvinnor som behandlas palliativt för (misstänkt) ärftlig ovarialcancer bör erbjudas remiss för cancergenetisk utredning. Om detta inte är möjligt med tanke på sjukdomens svårighetsgrad kan patienten erbjudas möjlighet att spara blod för senare genetisk utredning av familjen via den regionala cancergenetiska mottagningen om familjen så önskar.

4.2.2.2 Lynch syndrom

Kvinnor som bär en HNPCC-associerad mutation eller bedöms vara riskindivider i en HNPCC-familj rekommenderas regelbundna (två års intervall) koloskopier samt årliga gynekologiska undersökningar, inkluderande vaginalt ultraljud (endometrietjocklek) och i förekommande fall endometriebiopsi. Koloskopi har visats vara kostnadseffektiv och öka den förväntade överlevnaden, medan evidens för de gynekologiska kontrollerna saknas (91, 94, 95).

4.2.3 Profylaktisk kirurgi

4.2.3.1 HBOC

Profylaktisk bilateral salpingooforektomi (SOEB) är associerad med en 80 % minskning av risken för ovarialcancer hos BRCA1- eller BRCA2-bärare samt en 77 % minskning av den totala dödligheten (96). En viss risk (cirka 5 %) att drabbas av primär peritonealcancer kvarstår. Denna risk är emellertid lägre jämfört med kvinnor som inte genomgått SOEB (97, 98).

Vid profylaktisk SOEB är det av största vikt att äggledarna tas bort eftersom dessa inte sällan är ursprunget för tumörutveckling. En profylaktisk SOEB bör utföras laparoskopiskt. Det bör framgå på PAD-remissen till patologen, att operationen är profylaktisk och att patienten är mutationsbärare. En noggrann histologisk undersökning av hela tuban ska göras. Det föreligger en risk på cirka 5 % för ockult cancer hos BRCA-bärare vid profylaktisk kirurgi. Vid påvisad manifest cancer bör reoperation ske av gynekologisk tumörkirurg.

SOEB som utförs premenopausalt minskar även risken för bröstcancer bland mutationsbärare (68, 99). Effekten på bröstcancerrisken är större hos mutationsbärare som genomgår profylaktisk SOEB före 40 år (100). Att samtidigt med profylaktisk SOEB överväga profylaktisk hysterektomi kan göras i enskilda fall men inte rutinmässigt (101).

4.2.3.2 Lynch syndrom

Den mest effektiva riskreducerande åtgärden är profylaktisk SOEB samt hysterektomi (endometriecancer). Detta rekommenderas från cirka 35 års ålder (102).

4.2.4 Hormonell antikonception och substitution

Att hamna i prematur menopaus, framför allt om kirurgi utförts före 40 års ålder, innebär en ökad risk för osteoporos, depression och nedsatt libido. Ur bröstcancersynpunkt talar icke randomiserade studier för att HRT upp till fem års tid inte medför en ökad risk efter profylaktisk SOEB på grund av HBOC (101, 103). Utifrån den begränsade litteraturen rekommenderas viss försiktighet men det förefaller som att hormonell substitution kan ges under 5 år, därefter bör en individualisering ske (104, 105). Man bör diskutera vinster och risker med HRT med kvinnan.

Flera studier och metaanalyser visar att p-pillerbruk minskar risken för ovarialcancer med 30–50 % hos såväl kvinnor i den allmänna populationen som kvinnor med BRCA1- och BRCA2-mutation (47, 106, 107). Huruvida risken för bröstcancer ökar hos mutationsbärare som använt p-piller är oklart och motstridiga resultat rapporteras i litteraturen (108, 109). Risken för bröstcancer kan möjligen vara relaterat till den äldre typen av p-piller (107).

Vid Lynch syndrom rekommenderas HRT efter profylaktisk SOEB och hysterektomi, då man sett ökad dödlighet bland kvinnor med Lynch syndrom som inte substituerats. Vad gäller minskad risk för ovarialcancer hos kvinnor med Lynch syndrom i samband med p-piller så är detta oklart, men en skyddande effekt är sannolik (102).

4.3 Screening

Rekommendationer

- Screening av asymtomatiska kvinnor i den allmänna befolkningen för ovarialcancer rekommenderas inte.
- Bakgrunden är att screening av asymtomatiska kvinnor med låg risk för ovarialcancer
  - inte leder till minskad total dödlighet (⊕⊕⊕)
  - inte leder till färre kvinnor som upptäcks med avancerat stadium (⊕⊕)
  - är associerat med onödiga kirurgiska ingrepp med risk för allvarliga komplikationer (⊕⊕⊕).

4.3.1 Screening av asymtomatiska kvinnor med låg risk

Att upptäcka ovarialcancer i tidigt stadium är svårt mot bakgrund av ovariernas lokalisation och den heterogena tumörbiologin med ofullständigt kända förstadier för flera undergrupper av epitelial ovarialcancer.

Flera randomiserade studier utvärderar effekten av screening med CA 125 och ultraljud av asymtomatiska kvinnor. I den amerikanska PLCO-studien

randomiserades 78 216 kvinnor i åldern 55–74 år till screening med årliga CA 125 i 6 år samt vaginalt ultraljud årligen i 4 år jämfört med rutinvård (Buys et al. 2011). Resultaten visar ingen skillnad i cancerspecifik dödlighet vare sig vid användning av CA 125 med cut-off på 35 eller en algoritm, ROCA (risk of ovarian cancer algorithm), av CA 125-värden över tid, i kombination med ålder (110).

En motsvarande populationsbaserad studie från England (UKCTOCS-studien) av över 200 000 postmenopausala kvinnor, randomiserar kvinnor mellan CA 125 och vaginalt ultraljud versus enbart ultraljud versus rutinvård (111). I denna studie används ROCA för att bedöma risken för ovarialcancer. Resultaten för dödlighet beräknas vara klara år 2015.

En nyligen publicerad systematisk översikt visar att screening av asymtomatiska huvudsakligen postmenopausala kvinnor inte minskar den totala dödligheten (⊕⊕⊕⊕) och förefaller inte minska den ovarialcancerspecifika dödligheten (⊕⊕⊕). Screening förefaller inte minska andelen med avancerat stadium (⊕⊕). Det verkar inte heller finnas någon skillnad i livskvalitet mellan screenade och icke-screenade kvinnor (⊕⊕⊕). Däremot leder ett onormalt screeningresultat, även om det är falskt positivt, till ökad oro upp till 2 år efter fyndet. Kirurgi som utförs på grund av ett falskt positivt screeningresultat leder till allvarliga komplikationer hos 6 % (95 % CI 1,0–11,0) av de opererande fallen (⊕⊕⊕) (112).

Andra screeningmetoder under stark utveckling är användandet av flera olika biomarkörer (113). OVA1-testet använder t.ex. 5 olika biomarkörer (CA 125, transthyretin, apolipoprotein A1, transferrin, beta-2 mikroblobulin) som identifierats genom serum proteomics (114). Såväl OVA1 som ett stort antal andra kombinationer av biomarkörer har utvärderats men inget test har ännu visat sig användbart för screening (115).

4.3.2 Screening av asymtomatiska kvinnor med hög risk

En engelsk prospektiv kohortstudie (the UK familial ovarian cancer screening study, UKFOCSS) av kvinnor över 35 år med betydande familjeanamnes av ovarialcancer har nyligen avslutats (116). Över 5 000 kvinnor med hög risk för ovarialcancer har under åren 2002–2009 inbjudits att delta i studien för att utvärdera effekten av årliga ultraljud och serum CA 125. I en första fas av studien, med 3 563 kvinnor, utfördes vaginalt ultraljud och blodprovstagning för CA 125 en gång per år men screeningintervallet kortades till var fjärde månad efter år 2006 (fas II). Resultaten från fas I understryker vikten av följsamhet till screeningprogrammet (117). Det är ännu för tidigt att bedöma om screening av högriskgruppen kan leda till att fler upptäcks i ett tidigt stadium. Se även avsnitt 4.2 Ärftlig ovarialcancer.

4.4 Alarmsymtom

Rekommendationer

- Nedanstående symtom och kliniska fynd bör föranleda skyndsam utredning för att utesluta ovarialcancer:
  - Kvinnor med pleuravätska, ascites eller en bäcken- eller bukexpansivitet.
  - Olaga eller postmenopausal blödning.
  - Om en kvinna (framför allt om hon är ≥ 50 år, eller < 50 år med ärftlighet för bröst- eller ovarialcancer) anger något av följande symtom minst 12 gånger per månad:
  - ihållande utspänd buk (uppblåsthet)
  - snabb mättnadskänsla eller aptitförlust
  - bäcken- eller buksmärta
  - ökande urinträngningar.

    Symtomet ska ha uppkommit det senaste året.
- Blodprovstagning för CA 125, CEA och CA 19-9, och gynekologisk undersökning bör utföras om en kvinna rapporterar oavsiktlig viktnedgång, fatigue eller ändrade avföringsvanor.
- Råd kvinnor med bukbesvär utan misstanke om ovarialcancer att på nytt söka primärvård om hennes symtom blir mer frekventa eller ihållande.
- Kvinnor som är ≥ 50 år med symtom på irritabel tarmsjukdom (IBS) som uppkommit inom de senaste 12 månaderna bör utredas för att utesluta ovarialcancer, eftersom IBS sällan debuterar för första gången hos kvinnor i den åldern.

Ovarialcancer diagnostiseras ofta i ett avancerat skede (stadium III–IV), vilket reflekterar avsaknad av tidig diagnostik med screening och sjukdomens ospecifika symtom. Symtomen är vanligt förekommande i befolkningen och kan föra tankarna till normalt åldrande eller andra sjukdomstillstånd. Diagnosen kan fördröjas genom att kvinnan ignorerar sina symtom eller att vårdgivaren inte tidigt har ovarialcancer i åtanke och initierar en utredning för att utesluta ovarialcancer.

Evidens från fall-kontrollstudier, varav de flesta retrospektiva, visar att buksmärtor, uppblåsthet, ökande urinträngningar, ökat bukomfång, aptitförlust och olaga eller postmenopausala blödningar rapporteras oftare av kvinnor före diagnosen av ovarialcancer jämfört med kvinnor utan ovarialcancer (118). Resultaten från en amerikansk studie av 1 725 kvinnor med ovarialcancer visar att 95 % av kvinnorna hade symtom före diagnos, varav 89 % med stadium I–II och 97 % med stadium III–IV (119). Besvär från buken rapporterades av 77 %, magtarmkanalen av 70 %, värk av 58 %, besvär från urinvägarna av 34 % medan 25 % hade specifika gynekologiska symtom.

En systematisk översikt av 24 studier uppskattar att 93 % (95 % CI 92–94 %) av kvinnorna med ovarialcancer har symtom före diagnosen (120). Sensitiviteten för varje enskilt symtom är låg (5–68 %) men kan öka om olika symtom kombineras. Om något av symtomen urinträngningar, uppblåsthet, ökat bukomfång, bäcken- eller buksmärta eller aptitförlust förekommer under minst 1 vecka det senaste året rapporteras en sensitivitet på 85 %, en specificitet på 74–85 %, ett positivt prediktionsvärde på 0,13–0,21 % och ett negativt prediktionsvärde på mer än 99,99 % (121, 122).

Goff symtomindex* använder en mer restriktiv definition av symtom och inkluderar även symtomfrekvens vilket ökar specificiteten från 88 till 97 % men på bekostnad av sensitiviteten (64–69 %). Det finns otillräckligt vetenskapligt underlag för att bedöma om varaktighet av symtom före diagnosen inverkar på överlevnad eller livskvalitet.

Det är viktigt att öka medvetenheten bland allmänhet och vårdgivare om symtom som kan indikera ovarialcancer. Det finns tillräckligt, om än begränsat, vetenskapligt underlag (⊕⊕) för att vissa symtom och kliniska fynd är tillräckliga för att initiera utredning vid misstanke om ovarialcancer, framförallt om dessa är ihållande och frekventa. Mot bakgrund av det låga positiva prediktionsvärdet rekommenderas, vid symtom utan andra kliniska fynd som talar för ovarialcancer, i första hand gynekologisk undersökning som inkluderar ultraljud och provtagning för serum CA 125 (se kapitel 5 Symtom, kliniska fynd och diagnostik). Vid normalt CA 125-värde (< 35 IU/ml) och normal gynekologisk undersökning bör kvinnan utredas för andra orsaker till symtomen och om ingen klinisk orsak kan hittas bör hon rådas att söka igen om symtomen förvärras.

En ökad medvetenhet om dessa symtom bland vårdgivare bör leda till att ovarialcancer övervägs tidigt, vilket i sin tur kan leda till en tidigare diagnos. Den potentiella vinsten med en tidigare diagnos kan överväga det ökade behovet av utredningar, och den oro som detta kan leda till. Ovanstående rekommendationer överensstämmer väl med de evidensbaserade nationella riktlinjerna för ovarialcancer i Storbritannien (123).

* Åtminstone något av följande symtom minst 12 gånger per månad (men under mindre än ett år): bäcken- eller buksmärta, urinträngningar, ökat bukomfång eller uppblåsthet, snabb mättnadskänsla (124).

Fördjupningslitteratur

Buys SS, Partridge E, Black A, Johnson C, Lamerato L, Isaacs C et al. Effect of screening on ovarian cancer mortality. The Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian (PLCO) cancer screening randomized trial. JAMA 2011;305(22):2295-2303.

5. SYMTOM, KLINISKA FYND OCH DIAGNOSTIK

Detta kapitel riktar sig till specialistsjukvården och tar vid från förra kapitlet när patienten har fått remiss eller söker akut på specialistklinik.

5.1 Symtom och kliniska fynd

Symtomen som beskrivits i kapitel 4 kan hänföras till ovarialcancerns spridningsvägar. Ovarialcancer sprider sig framför allt genom att cancerceller frigörs och implanteras längs med ytorna av peritoneum. Cancercellerna förs med bukvätskan längs med mesenteriet till framför allt höger diafragmakupol.

Metastaser uppkommer därför ofta på diafragmakupolens undersida och sedan genom diafragma till höger pleurarum med bildning av pleuravätska. Reaktiv pleuravätska kan emellertid förekomma varför prov för cytologi ska skickas vid pleuratappning. Metastasering kan ske till alla vävnadsytor i bukhålan, och det är vanligt med implantationsmetastaser i oment, på leverytan och tarmarnas peritonealytor. Sjukdomen invaderar sällan tarmlumen men inte sällan sker en sammanlödning av tarmslyngor vilket kan ge upphov till funktionella tarmhinder. Ascitesbildning är vanligt. I vissa fall kan en bäcken- eller bukexpansivitet vara det enda kliniska fyndet.

Lymfatisk spridning till lymfkörtlar i bäckenet och paraaortalt är vanligt, framför allt i avancerat stadium. Spridning via det retroperitoneala rummet kan leda till engagemang av lymfkörtlar ovanför diafragma, framförallt till dem som ligger i vänster fossa supraclavicularis (Virchows körtel). Cancerceller kan också följa det runda ligamentet och orsaka ljumskkörtelmetastaser. I en fransk studie har förekomsten av lymfkörtelmetastaser vid primär kirurgi rapporterats vara 20 % i förmodat stadium I, 40 % i stadium II och 55 % i stadium III–IV (125).

Metastasering via blodbanor är ovanligt vid tidpunkten för diagnos. Spridning till lungor och lever förekommer hos cirka 2–3 %. Fjärrmetastasering är vanligare hos kvinnor som levt med sin sjukdom under flera år. Spridning kan även ske till andra parenkymatösa organ, såsom mjälte, och till hud, skelett och centrala nervsystemet.

5.2 Diagnostik vid symtomgivande sjukdom eller nyupptäckt expansivitet

Nedanstående utredning bör utföras på specialistklinik i öppenvård eller slutenvård.

Rekommendationer för diagnostik vid adnexexpansivitet

- Gynekologiskt ultraljud är förstahandsmetod för att bedöma en adnexexpansivitet.
- För att bedöma malignitetsrisken kan man använda sig av ”pattern recognition”, ”simple rules” eller RMI. Hos premenopausala kvinnor kan det vara en fördel att använda ”pattern recognition” eller ”simple rules”.
- Ultraljud hos fertila kvinnor som visar sannolikt funktionell adnexexpansivitet undersöks med förnyat ultraljud efter 6 veckor om det finns diagnostiska tveksamheter, i övriga fall behövs ingen uppföljning.
- Asymtomatiska, sannolikt benigna, icke-funktionella förändringar följs upp efter 3 månader, 6 månader och 1 år. Hos postmenopausala kvinnor bör även CA 125 följas.
- Vid symtomgivande expansivitet, förhöjt CA 125 eller expansivitet som tillväxer eller ändrar utseende rekommenderas kirurgi.
- Adnexexpansivitet med oklar malignitetspotential bör undersökas med ultraljud av en bilddiagnostiker med stor erfarenhet av gynekologiskt ultraljud. MRT av lilla bäckenet är en kompletterande metod till ultraljud vid oklara adnexexpansiviteter. Vid låg malignitetsmisstanke bör handläggning ske enligt ovan. Vid hög malignitetsmisstanke bör snar handläggning ske enligt nedan.

Rekommendationer vid symtom som ger misstanke om ovarialcancer eller vid malignitetsmisstänkt adnexexpansivitet

- Vid symtom som ger misstanke om ovarialcancer eller vid malignitetsmisstänkt adnexexpansivitet ska följande utföras:
  - anamnes
  - kliniskt status och gynekologisk undersökning
  - ultraljud (vaginalt och eventuellt abdominellt)
  - provtagning för serum CA 125 och CEA, CA 19-9.
- Vid malignitetsmisstänkt ultraljudsbild oavsett RMI eller vid RMI > 200, remittera kvinnan till ett gynekologiskt tumörkirurgiskt centrum vid en kvinnoklinik.
- Vid eventuell laparocentes, skicka prov för cytologisk diagnostik.
- Palpatoriskt förstorade körtlar ska finnålspunkteras för cytologisk diagnostik.
- Vid ascites, pleuravätska eller malignitetsmisstänkta expansiviteter i buk eller bäcken skickas omgående en remiss till ett gynekologiskt tumörkirurgiskt centrum.

Med gynekologiskt tumörkirurgiskt centrum (GTC) avses en enhet vid en kvinnoklinik där det finns certifierade gynekologer med subspecialistutbildning i gynekologisk tumörkirurgi med cancervård, eller ESGO-EBCOG:s ”subspecialist

training program" eller motsvarande kompetens. Ett GTC bör ha regelbundna multidisciplinära konferenser och nära samarbete med gynonkolog, patolog, anestesiolog och bilddiagnostiker (se även kapitel 7 Multidisciplinär konferens och avsnitt 9.2 Primär behandling kirurgi).

5.2.1 Innehåll i utredningen

5.2.1.1 Anamnes

Ta reda på detaljerad sjukdomshistoria för att utröna möjliga riskfaktorer, annan cancer samt symtom. Cancer i familj och släkt bör efterfrågas.

5.2.1.2 Klinisk undersökning

Denna inkluderar bland annat inspektion och palpation av buk och bröst, gynekologisk undersökning inklusive palpation per rektum samt noggrann undersökning av ytliga lymfkörtelstationer. Palpatoriskt förstorade körtlar ska finnålspunkteras för cytologisk diagnostik. Vid eventuell laparocentes ska prov för cytologisk diagnostik skickas. Vid hereditet för bröst- eller ovarialcancer rekommenderas att mammografi utförs (om det inte har gjorts senaste året).

5.2.1.3 Ultraljudsundersökning

Ultraljudsundersökning av lilla bäckenet av tillräcklig kvalitet för att beräkna RMI (Timmerman et al. 2010). Punktion av ovarialcystor är kontraindicerat vid tidigt stadium av ovarialcancer på grund av risk för tumörspridning.

5.2.1.4 Tumörmarkörer

Analys av CA 125 ska göras vid utredning av misstänkt ovarialcancer, se även avsnitt 5.6 Tumörmarkörer i blod. Det är önskvärt att även CEA och CA 19-9 i serum analyseras eftersom det kan underlätta differentialdiagnostik av icke-primär gynekologisk malignitet (126). Ovarialmetastaser härrör oftast från gastrointestinal-, endometrie- eller bröstmalignitet.

5.2.1.5 Risk of Malignancy Index (RMI)

Vid adnexexpansivitet är det viktigt att skilja mellan malign och benign expansivitet. En av de prediktiva metoder som används mest i klinisk rutin för att bedöma malignitetsrisk vid adnexexpansiviteter är RMI, som använder produkten av serum CA 125-värde, menopausstatus och ultraljudsfynd (127). Tingulstad och medarbetare har föreslagit en utveckling av RMI, kallad RMI II, och skillnaden består av ändrad poängsättning (128). Därefter har RMI III och IV utvecklats och andra prediktiva modeller föreslagits. För att jämföra accuracyn mellan olika prediktiva modeller utfördes en systematisk översikt med god kvalitet (129). De 109 studierna omfattade 83 validerade olika prediktiva modeller avseende risken för malignitet vid adnexexpansivitet. När data sammanställdes konkluderade författarna att RMI I enligt Jacobs och medarbetare (127) var överlägsen i sensitivitet och specificitet jämfört med övriga modeller. Vid brytpunkt på RMI = 200 var sensitiviteten 78 % (95 % CI 71–85 %) och specificiteten 87 % (95 % CI 83–91%).

Vid RMI > 200 eller vid malignitetssuspekt ultraljudsbild (oavsett RMI) ska patienten remitteras till ett gynekologiskt tumörkirurgiskt centrum.

Beräkning av risk of malignancy index, RMI

RMI kombinerar tre variabler: serum CA 125, menopausstatus (M) och ultraljudspoäng (U). RMI är produkten av dessa variabler enligt **RMI = M x U x CA 125**

- **M**enopausstatus poängsätts som
  - M = 1 om premenopausal, eller < 50 år vid tidigare hysterektomi
  - M = 3 om postmenopausal, eller ≥ 50 år vid tidigare hysterektomi
- **U**ltraljudsfynden poängsätts med 1 poäng för var och en av följande karakteristika
  - Multicystisk
  - Solida områden
  - Ascites
  - Bilaterala tumörer
  - Metastaser
  - U=0 (vid 0 ultraljudspoäng)
  - U = 1 (vid 1 ultraljudspoäng)
  - U = 3 (vid 2–5 ultraljudspoäng)
- **Serum CA 125** mäts i IU/ml och kan variera från 0 till flera hundra eller ibland flera tusen enheter.

Webbadress för att beräkna RMI: www.hutchon.net/RMIcalc.htm

5.2.1.6 OVA 1

Den amerikanska myndigheten FDA (Food and Drug Administration) godkände 2009 OVA 1 som metod för förbättrad diagnostik av malignitet vid ovarialresistens (130). OVA 1 baseras på en kombination av värden på fem olika proteintumörmarkörer i blodet i en så kallad *in-Vitro diagnostic multivariate assay* (IVDMIA). Definitionsmässigt är IVDMIA enligt FDA en anordning som genom att kombinera värden av multipla variabler använder en tolkningsfunktion som ger ett enda patient-specifikt resultat, typ klassifikation, score eller index som uttryck för sannolikhet, och som är avsett att användas för diagnosticering av sjukdom eller åkomma, eller vid bot, lindring, behandling eller förebyggande av sjukdom (131).

I OVA 1 kombineras resultaten av de fem blodproteinbiomarkörerna CA 125, transtyretin (prealbumin), apolipoprotein A_1, β2-microglobulin och transferrin. Bearbetningen av resultatet görs i mjukvaran OvaCalc®. Resultatet anges som ett index mellan 0 och 10. Ju högre index desto högre risk för malignitet. Pre- och postmenopausala har olika cut-offgränser, 5,0 respektive 4,4 för att klassificera hög respektive låg risk för malignitet (http://www.ova-1.com/physicians/using-ova1-to-evaluate-an-ovarian-mass).

Sensitiviteten och det negativa prediktiva värdet för OVA 1 är höga även vid tidiga stadier av ovarialcancer (> 93 %). Däremot är specificiteten och det positiva prediktiva värdet av OVA 1 något sämre (43 %) (132).

OVA 1 används inte i klinisk rutin i Sverige, men nya biomarkörer kombinerat med IVDMIA är ett spännande forskningsområde där det finns stora förväntningar på utveckling som leder till förbättrad diagnostik av ovarialtumörer (113, 133).

5.3 Fortsatt utredning vid specialistklinik

Rekommendationer

- Ta prov för tumörmarkör CA 125. Ta prov för CEA och CA 19-9 om det inte har gjorts.
- För kvinnor < 40 år, komplettera med provtagning för alfafetoprotein (AFP) och beta human chorionic gonadotrophin (beta-hCG). Spara ett fryst blodprov för eventuella kompletterande serumtumörmarkörer (till exempel inhibin, AMH, HE4, CA 15-3).
- Vid markörprofil CA 125/CEA kvot < 25 eller tarmsymtom, eller om biopsi visat oklar histologi, rekommenderas gastrointestinal utredning.
- Utför DT av thorax och buk.
- Utför pleurocentes och laparocentes med cytologi vid pleuravätska respektive ascites.
- Vid spridd malignitet av oklar primaritet, bör ultraljudsledd mellannåls- eller finnålsbiopsi övervägas för att fastställa diagnos.
- MRT av lilla bäckenet/buken kombinerat med DT thorax utan iv kontrast kan vara ett alternativ om kontraindikation för kontrastförstärkt DT föreligger, och vara ett komplement inför avancerad bäckenkirurgi.
- Positronemissionstomografi (PET)-CT kan vara ett alternativ om det finns kontraindikation för kontrastförstärkt DT, eller ett komplement om det finns oklara fynd vid preoperativ DT.
- För kvinnor med misstänkt avancerad ovarialcancer och som kommer erbjudas primär cytostatikabehandling bör diagnosen ställas histologiskt. Detta bör göras genom ultraljudsledd mellannålsbiopsi. Om histologisk provtagning inte går att utföra bör malignitet bekräftas cytologiskt (finnålsaspiration).
- Om cytostatikabehandling planeras starta utan histologisk diagnos bör kvinnan informeras om tänkbara vinster och risker med behandlingen.
- Samtliga fall med misstänkt avancerad ovarialcancer bör diskuteras på en multidisciplinär konferens.

Preoperativ utredning syftar till att kartlägga tumörutbredningen, bedöma operabilitet och behov av samoperation med annan tumörkirurgisk kompetens (till exempel urolog, kirurg). Dessutom att försöka utesluta andra differentialdiagnoser.

5.3.1 Metoder för fortsatt utredning

5.3.1.1 Laboratorieanalyser

Gör kompletterande provtagning med blodgruppering, fullständigt blod- och elektrolytstatus inklusive albumin. Inhämta samtycke om provtagning för biobank (serum och tumörvävnad) och godkännande för registrering i kvalitetsregister

(Svenska kvalitetsregistret för gynekologisk cancer och Nationella kvalitetsregistret för gynekologisk kirurgi).

Vid misstanke om icke-epitelial ovarialtumör hos kvinnor < 40 år bör provtagning för serumanalys av alfafetoprotein (AFP) och β-hCG utföras. Laktat-dehydrogenas (LD) är ibland förhöjt vid dysgerminom. Inhibin och antimüllerskt hormon (AMH) kan vara förhöjt vid granulosacellstumörer (134). Ett alternativ är att ett preoperativt serumprov fryses ned för senare analys.

5.3.1.2 Klinisk undersökning och ultraljud

Kompletterande klinisk undersökning och ultraljud av lilla bäckenet bör utföras för bedömning av allmäntillstånd, morbiditet och bäckentumörens utbredning. Ett högspecialiserat ultraljud i utredningen kan med hög säkerhet bedöma expansivitetens malignitetspotential. För en detaljerad beskrivning av vad som ingår i en högspecialiserad ultraljudsundersökning, se bilaga 1.

Den bild- och funktionsmedicinska bedömningen bör göras av en specialist med inriktning på onkologisk diagnostik.

5.3.1.3 Datortomografi av thorax och buk

Till frågeställningarna hör tumörutbredning och eventuell överväxt på omkringliggande organ, avflödeshinder, förstorade lymfkörtlar, ascites och pleuravätska. Den radiologiska kartläggningen är en viktig del i den preoperativa bedömningen av operabilitet och planering av kirurgin vid en multidisciplinär konferens (se nedan). Vid pleuravätska ska pleuratappning utföras för cytologisk diagnostik eftersom pleurakarcinos påverkar stadieindelningen.

5.3.1.4 MRT av lilla bäckenet

MRT av lilla bäckenet kan komplettera datortomografi för en bättre preoperativ kartläggning vid utbredd tumörväxt i bäckenet och planerad extensiv kirurgi. Undersökningen kan påvisa om det finns tumöröverväxt på tarm, uretär och bäckenvägg. MRT av lilla bäckenet bör göras med deciderat protokoll på radiologisk klinik med inriktning på gynonkologisk diagnostik.

5.3.1.5 PET-CT

PET-CT bör i första hand vara en kompletterande metod vid oklara fynd på den preoperativa DT:n. Metoden kan också vara ett alternativ till MRT när det finns kontraindikationer mot kontrastförstärkt DT.

5.3.1.6 Histopatologisk diagnos

Det finns inga studier som direkt jämför bildvägledd och laparoskopisk biopsiprovtagning. Evidens från retrospektiva studier talar dock för en diagnostisk accuracy på 87–97 % för bildvägledd biopsiprovtagning (135, 136). Det är också ovanligt med komplikationer efter bildvägledd biopsiprovtagning (137).

5.3.2 Kompletterande utredning vid behov

5.3.2.1 Endometrieprov

Om kvinnan har vaginala blödningar samt om uterus kvarlämnas vid operation på grund av till exempel fertilitetsönskemål eller operationstekniska svårigheter.

5.3.2.2 Palpation i narkos (PIN)

Om kvinnan är svårundersökt, för att bättre bedöma om tumören är fixerad. Fraktionerad abrasio vid PIN om diagnostiken är oklar.

5.3.2.3 Koloskopi/DT kolografi

Vid klinisk eller radiologisk misstanke om kolorektal malignitet såsom uttalade tarmsymtom eller högt CEA.

5.3.2.4 Gastroskopi

Om anamnes, kliniska fynd, CA 19-9 eller radiologi väcker misstanke om ventrikelcancer.

5.3.2.5 Kontrastförstärkt ultraljud eller MRT vid misstänkta levermetastaser

Om DT av buken visat misstanke om levermetastaser kan antingen kontrastförstärkt ultraljud eller MRT utföras. Vid inkonklusiv bild- och funktionsmedicinsk diagnos och om patienten inte opereras, bör mellannåls- eller finnålsbiopsi utföras för verifiering och stadieindelning.

5.4 Bild- och funktionsmedicinsk diagnostik

5.4.1 Diagnostik vid adnexexpansivitet

Det är inte ovanligt att man finner en adnexexpansivitet vid en gynekologisk rutinkontroll, eller när man undersöker buken av någon annan anledning. Asymtomatiska adnexexpansiviteter upptäcks vid screening med ultraljud hos upp till 10 % av alla premenopausala kvinnor.

Bilddiagnostik har en avgörande betydelse för den fortsatta handläggningen av patienter med adnexexpansiviteter (138). Punktion bör undvikas eftersom punktion av en intakt cystisk tumör kan resultera i spridning av potentiellt botbar cancer i stadium I (139).

5.4.1.1 Ultraljud

5.4.1.1.1 *Bedömning av malignitetsrisk vid adnexexpansivitet*

Transvaginalt ultraljud (TVS) är förstahandsmetod för att bedöma misstänkt adnexexpansivitet. Med hjälp av ”*pattern recognition*” kan man klassificera cystor efter ultraljudsmorfologi och uppskatta malignitetsrisken (se bilaga 1). Enligt en multicenterstudie med 3 511 patienter (140), så kan en erfaren ultraljudsspecialist

skilja på benigna och maligna adnexexpansiviteter med sensitivitet 90 %, specificitet 94 %, positivt prediktivt värde (PPV) 88 %, negativt prediktivt värde (NPV) 96 % och accuracy 92 %. I ett mindre antal fall (cirka 6 % i ett oselekterat material) är det omöjligt att med ultraljud avgöra om en förändring är malign eller inte. I denna ”oklara” grupp finner man framför allt borderlinetumörer, cystadenom/cystadenofibrom och fibrom/fibrotekom. Högspecialiserat ultraljud är *ensamt* bättre än RMI för att avgöra risken för cancer, om det utförs av en rutinerad ultraljudsexpert med god apparatur (141).

Man har visat att enkla ultraljudskriterier, ”simple rules” (142), är bättre än RMI på att korrekt klassa adnexexpansiviteter och att ”simple rules” fungerar även när det används av icke-experter (143, 144). Man kan med ”simple rules” klassa drygt 3/4 av alla adnexresistenser som benigna eller maligna; man kommer korrekt att identifiera 92 % av kvinnorna med cancer med en andel falskt positiva på bara 4 % (145). För att en resistens ska klassas som malign enligt ”simple rules” ska den ha minst ett malignt (M) kriterium (se nedan) men inget benignt (B) kriterium, och för att en expansivitet ska klassas som benign ska den ha minst ett B-kriterium men inget M-kriterium. Finner man både B- och M-kriterium så får man använda sig av en subjektiv bedömning, helst av en kollega med god ultraljudserfarenhet.

”Simple Rules” enligt Timmerman 2010

Maligna (M) kriterier: En förändring klassas som malign om den har minst ett av nedanstående kriterier men inget av de benigna kriterierna:

- Oregelbunden solid expansivitet
- > 4 papillära projektioner
- Oregelbunden, flerrummig expansivitet med solid komponent > 10 cm
- Förekomst av ascites
- Kraftigt blodflöde

Benigna (B) kriterier: En förändring klassas som benign om den har minst ett av nedanstående kriterier men inget av de maligna kriterierna:

- Enrummig
- Saknar blodflöde
- Har skuggbildning
- De solida partierna är < 7 mm
- Jämn flerrummig cysta < 10 cm

5.4.1.1.2 *Handläggning av adnexexpansivitet*

I enstaka fall kan funktionella cystor vara svåra att bedöma, framför allt för mindre erfarna undersökare. I dessa fall kan en uppföljande undersökning efter cirka 6 veckor reducera antalet falskt malignitetsmisstänkta expansiviteter hos premenopausala kvinnor. Enrummiga slätväggiga ekofria cystor med storlek mindre än 5 cm hos postmenopausala kvinnor är vanliga och ses hos var femte postmenopausal kvinna (146). Dessa bör betraktas som ett normalfynd som inte behöver följas upp, då malignitetsrisken är mindre än 1 % (141). Hos symtomfria kvinnor med expansiviteter som bedöms vara icke-funktionella, men av sannolikt

benign genes, kan förnyat TVS utföras efter cirka 3, 6 respektive 12 månader och därefter årligen eller enligt överenskommelse med patienten. Hos postmenopausala kvinnor kan det vara värdefullt att dessutom följa CA 125. Vid symtomgivande expansivitet, förhöjt CA 125 eller vid expansivitet som tillväxer eller ändrar utseende rekommenderas kirurgi.

Vid initial stark misstanke om malignitet, såsom till exempel vid förekomst av ascites, bör vidare utredning påbörjas omgående. Vid konstaterad spridd malignitet av oklar primaritet är ultraljudsledd mellannålsbiopsi ett utmärkt alternativ, som kan fastställa tumörens histologiska ursprung i 94 % av fallen med en komplikationsfrekvens på cirka 1 % (147). Punktion av ovarialcystor utan tecken till spridning är dock är kontraindicerat p.g.a. risk för tumörspridning vid tidigt stadium av ovarialcancer (139).

För detaljerad beskrivning av vad som ingår i en högspecialiserad ultraljudsundersökning, se bilaga 1.

Vid initial stark misstanke om malignitet, till exempel vid förekomst av ascites, bör vidare utredning påbörjas omgående.

5.4.1.2 Datortomografi

Datortomografi (DT) har ett begränsat värde avseende karaktäristik och avgränsning av expansiviteter i lilla bäckenet. Metoden är sällan specifik, med undantag för fett- eller kalkinnehållande dermoidcystor/teratom. Styrkan med DT ligger i stället i metodens potential att påvisa intraperitoneal spridning och extraabdominella metastaser.

5.4.1.3 Magnetresonanstomografi

Av de olika modaliteterna inom bild- och funktionsmedicin är MRT den metod som med högst vävnadsdistinktion och specificitet avbildar lilla bäckenet med organ. Exempelvis kan MRT oftast avgöra om en adnexexpansivitet utgörs av teratom, endometriom, fibrom, stjälkat myom eller en malignitet. Däremot kan metoden inte med säkerhet differentiera de olika typerna av ovarialcancer.

Flera studier har visat att MRT har en god förmåga att differentiera benigna från maligna adnexexpansiviteter, med rapporterad sensitivitet på 67–100 % och specificitet på 77–100 % (148, 149). Enligt en nyligen publicerad metaanalys (149), inkluderande 1 267 ovariella expansiviteter, har MRT en hög tillförlitlighet (sensitivitet 92 %, specificitet 85 %, AUC 0.95) i att detektera borderlinetumörer eller invasiva ovariella tumörer.

Diffusionsviktade sekvenser (DWI) kan i kombination med morfologiska MRT-bilder öka den diagnostiska tillförlitligheten ytterligare (Thomassin-Naggara et al. 2011). Genom att addera dynamiska perfusionsviktade sekvenser under gadolinium-kontrasttillförsel och DWI till konventionella MRT-sekvenser kunde man öka tillförlitligheten i en diagnostisk beslutsalgoritm (accuracy 95 %). En erfaren granskare kunde differentiera mellan benign och malign adnexexpansivitet med sensitivitet 100 %, specificitet 88 %, PPV 95 %, NPV 100 % och accuracy 98 %.

Ett MRT-grundprotokoll av lilla bäckenet bör innefatta T2-viktade sekvenser i transaxiell, koronar och sagittal projektion samt T1-viktade sekvenser transaxiellt utan respektive med fettsuppression, den senare före och efter intravenös gadolinium-kontrasttillförsel (helst dynamiskt). Det är av stort värde att lägga till DWI-sekvenser.

MRT av lilla bäckenet kan komplettera TVS vid oklara adnexexpansiviteter, för att säkrare avgöra om de är benigna eller maligna och därmed undvika onödig eller felaktigt utförd kirurgi. En annan aspekt är att MRT kan påskynda diagnosen cancer om en expansivitet som är oklar vid TVS kompletteras med en MRT-undersökning, i stället för en förnyad TVS-undersökning efter 3 månader. Rimligen kan ”vänta och se-principen” tillämpas om det finns kliniska hållpunkter för benign diagnos hos framför allt premenopausala kvinnor utan förhöjt CA 125, men om malignitet kan befaras är det indicerat att omgående utföra kompletterande MRT om ultraljudskompetens saknas.

5.4.1.4 Malignitetskriterier

För de bilddiagnostiska modaliteterna talar följande kriterier för malignitet i en adnexexpansivitet:

- oregelbunden solid eller flerrummig cystisk med solid komponent
- > 4 papillära vegetationer
- nekros
- förekomst av tumörkärl med kraftigt flöde (ökad perfusion, kontrastuppladdning)
- storlek (största måttet över 10 cm)
- ascites.

Förtjockade väggar eller septeringar (> 3 mm) är mindre pålitliga tecken på malignitet, eftersom det även kan förekomma vid tuboovariell abscess, endometriom och vid en del ovanliga benigna neoplasmer. En enkel cysta som understiger 5 cm i storlek kan betraktas som benign (Timmerman et al. 2005).

Samtidig förekomst av förstorade lymfkörtlar, peritoneala lesioner, överväxt på bäckenväggar eller ascites eller pleuravätska ökar sannolikheten för malignitet. För MRT gäller att en låg T2-signal och låg signal på DWI (b = 1 000 sec/mm2) i en solid komponent är bästa kriterierna för att prediktera att en adnexexpansivitet är benign (150).

5.4.2 Preoperativ bilddiagnostik vid misstänkt ovarialcancer

Målen för preoperativ bilddiagnostik av ovarialcancer är att

1. bekräfta malign adnexexpansivitet
2. få information om tumörbörda och lokalisation, kartläggning av metastaser och diagnostisering av möjliga komplikationer såsom tarmobstruktion, hydronefros eller venös trombos
3. exkludera primärtumör i gastrointestinalkanalen eller pankreas vars metastatiska spridning kan imitera primär ovarialcancer.

5.4.2.1 Ultraljud

Vid misstänkt cancer ger en klinisk undersökning kombinerad med en ultraljudsundersökning av gynekolog med specialintresse för ultraljud en god initial information. För att mer detaljerat kartlägga spridning går man vidare med andra metoder.

Ultraljud med kontrast kan avgöra om leverförändringar som är oklara på DT utgörs av metastaser.

5.4.2.2 Datortomografi

Ovarialcancer stadieindelas kirurgiskt enligt FIGO-systemet, men preoperativ DT är av värde för att identifiera patienter med avancerad sjukdom. Kunskap om till exempel lokalisation av metastaser kan vara av stort värde för att rikta peroperativa åtgärder. Med bildgivande metoder kan kirurgen också informeras om eventuell spridning till mindre vanliga och svåråtkomliga platser, såsom vena porta, retroperitoneum/mediastinum eller cardiofreniska rummet.

DT har hög potential att påvisa intraperitoneal spridning och metastaser, eftersom metoden ger god överblick av hela buken och thorax. Patologisk kontrastuppladdning med eventuella tumörknottror i peritoneum talar för peritoneal metastasering. DT kan påvisa peritoneala metastaser med sensitivitet 92 % och specificitet 82 %. Det bör dock poängteras att små peritoneala metastaser (< 1 cm) kan vara svåra att detektera, och sensitiviteten för DT sjunker då till 25–50 % (151). De vanligaste lokalerna för ovarialcancermetastaser är oment, fossa Douglasi, parakoliska rännor, tarmytor/mesenterium, leveryta och diafragmaytor. Tidig omentmetastasering kan visualiseras som en diskret ökad retikulonodulär teckning, medan mer avancerad sjukdom ger ökad täthet och volym, resulterande i en ”omentkaka”. Med avbildning i multipla plan går det i regel att avgöra om en metastas befinner sig på leverytan, subkapsulärt eller i leverparenkymet. Patologiskt förstorade lymfkörtlar (korta axeln i transversalplanet > 1 cm, eller för cardiofreniska lymfkörtlar > 5 mm) eller lymfkörtlar med patologiskt utseende kan visualiseras. Även små mängder ascites eller pleuravätska kan påvisas. Metastaser kan även upptäckas i exempelvis binjurar, pleura, lungor eller skelett.

DT av buken innefattar hela buken ned till och med ljumskarna med peroral och intravenös kontrast. Njurarna visualiseras väl och kontrastuppladdningen ger en grov uppfattning om funktionen. Hydronefros kan påvisas. Således finns det inte någon anledning att utföra urografi om DT planeras. Om det i ett enskilt fall är av intresse att visualisera urinvägarna i detalj och få information om utsöndring bör detta anges på remissen, så att undersökningen inkluderar bilder enligt DT-urografiprogram. Vid gravt nedsatt njurfunktion kan MRT besvara denna frågeställning.

Tumörgenomväxt i tarmen kan i viss mån påvisas med DT enligt rutin, men vid mer specifik frågeställning om tjocktarmsengagemang ska i första hand MRT utföras.

5.4.2.3 Magnetresonanstomografi

Med sin goda vävnadsdistinktion är MRT överlägsen DT, när det gäller att påvisa överväxt av gynekologisk cancer på närliggande organ eller bäckenväggarna. MRT kan därför användas för att planera avancerad bäckenkirurgi.

Sensitiviteten för att påvisa peritoneala metastaser med MRT har rapporterats så hög som 95 % och kan sannolikt höjas ytterligare med kompletterande DWI (152). Det är emellertid tidskrävande att visualisera hela buken med optimal teknik. MRT bör därför reserveras för situationer när DT med kontrast inte kan utföras på grund av kontraindikationer, såsom tidigare anafylaktisk reaktion på jodkontrast, njurinsufficiens eller graviditet. Vid gravt nedsatt njurfunktion (GFR < 30 ml/1,73 m^2) med risk för nefrogen systemisk fibros (NSF) och vid graviditet kan DWI utföras i stället för kontrastförstärkta sekvenser.

MRT är också en problemlösande metod om andra undersökningar är inkonklusiva avseende till exempel leverförändringar.

5.4.2.4 Positronemissionstomografi (PET) och PET-CT

Vid undersökning med PET-kamera är isotopen fluor-18 kopplad till transportören fluoro-2-deoxyglukos (FDG) den vanligaste substansen. Kombinerad FDG-positronemissionstomografi/datortomografi-undersökning (PET-CT) möjliggör både funktionell och anatomisk kartläggning och kan öka den diagnostiska tillförlitligheten för att bedöma adnexexpansiviteter samt kartlägga spridningen av ovarialcancer, jämfört med enbart DT. Emellertid är sensitiviteten låg för små lesioner (< 0,5 cm) liksom specificiteten (benigna lesioner, såsom corpus luteum och endometrios, kan ta upp isotopen).

I en metaanalys av 882 patienter konkluderades att PET eller PET-CT har en högre accuracy jämfört med DT respektive MRT i att detektera lymfkörtelmetastaser vid ovarialcancer, med sensitivitet 73 % och specificitet 97 % (153). PET-CT har potential att påvisa metastasväxt i normalstora lymfkörtlar, men tillförlitligheten har inte utvärderats tillräckligt.

PET-CT har i en studie av 133 patienter rapporterats ha en något högre accuracy än DT i att påvisa peritoneala/abdominella metastaser med sensitivitet 95 %, specificitet 83 %, PPV 88 % och NPV 92 % (154).

En dansk studie har visat att om PET-CT används i den preoperativa utredningen vid avancerad ovarialcancer, så ökar andelen patienter som diagnostiseras med stadium IV. Metoden kan således medföra stadiemigration (155). Då erfarenheterna och resurserna ännu är begränsade, bör PET-CT i första hand utgöra en kompletterande metod vid oklara fynd på preoperativ DT för stadieindelning, till exempel för säkrare bedömning av lymfkörtlar och vid misstanke om stadium IV (156). Metoden kan också vara ett alternativ till MRT när det finns kontraindikationer mot kontrastförstärkt DT. När PET-CT blir mer tillgänglig, kan den sannolikt i flertalet fall vara tillräcklig som enda bildgivande modalitet utöver ultraljud för att selektera patienter till primär kirurgi eller cytostatikabehandling. DT-delen av undersökningen ska i dessa sammanhang vara

utförd med så kallad fulldos och med intravenös kontrast, vilket betyder att separat DT av thorax och buk då inte behöver utföras.

5.4.3 Utlåtanden

För utformning av svar på olika bild- och funktionsdiagnostiska metoder är en aktiv dialog mellan diagnostiker och kliniker viktig och standardisering önskvärd.

Remissinformation

Anamnesen i remissen bör vara lättläst och innehålla följande uppgifter:

- Vilken undersökning ska göras och varför?
- Vilken typ av cancer? Ange typen så exakt som möjligt.
- Vilken typ av behandling har patienten fått eller får?
- När beräknas behandlingen avslutas?
- Har patienten opererats och vad togs bort?
- Har patienten fått strålbehandling? Vilka fält?
- När önskas undersökningen utföras?
- Ingår patienten i en studie? Finns det studiespecifika krav?
- Är patienten informerad om undersökningen?

Svarsutlåtanden

Följande har betydelse för den primära behandlingsplaneringen och bör därför kommenteras i utlåtandet på primärundersökningen:

- retroperitoneal presakral tumörväxt
- förstorade lymfkörtlar ovan njurhilusnivå
- inväxt i bukvägg
- subkapsulära eller parenkymatösa levermetastaser
- extraabdominella metastaser
- tumör vid a. mesenterica superior, porta hepatis, infiltrativ tumörväxt i tunntarmsmesenterium, ventrikel, duodenum, pankreas, mjälte
- beskrivning av karcinosutbredning på diafragma, pleura, tunntarmar, kolon, oment samt ascites och pleuravätska
- förekomst eller avsaknad av hydronefros och nivå för eventuellt hinder.

Mätning av förändringar i tumörbördan är viktigt för att kliniskt kunna utvärdera effekten av den antitumorala behandlingen, både avseende minskning av tumörstorlek (objektiv respons) och sjukdomsprogress. Goda erfarenheter finns från sydöstra sjukvårdsregionen där standardiserade svarsutlåtanden som bygger på RECIST 1.1 (157) införts sedan 2010. Vårdprogramgruppen rekommenderar därför att standardiserade svarsutlåtanden som bygger på RECIST 1.1 införs nationellt.

Standardiserade svarsutlåtanden som bygger på RECIST 1.1

Följande bör anges:

- Tumörernas lokalisation samt längsta diameter i transaxiella planet. Misstanke om överväxt på intilliggande organ.
- Alla lymfkörtlar inom det undersökta området med kort axel 10 mm eller större (vid diafragma även körtlar 5–10 mm).
- Nytillkomna förändringar eller förändringar som försvunnit.
- Vätska i buken (om mer än fysiologiskt) eller thorax med lokalisation.
- Bekräfta eller negera tecken på peritoneal karcinomatos.
- Bekräfta eller negera metastaser till parenkymatösa organ (t.ex. lever, lunga, mjälte) respektive skelett.

Vid upprepade undersökningar bör tumörer som påvisades vid utgångsundersökningen kommenteras, se även avsnitt 9.4 Tumörutvärdering och bilaga 2. Tumörutvärdering utförs av klinikern.

5.5 Patologins roll i pre- och peroperativ tumördiagnostik

Målet med morfologisk diagnostik är att säkerställa tumörens ursprung, typ och gradering, som är av vikt för rätt behandling och prognosbedömning.

5.5.1 Preoperativ diagnostik

Vid peritoneal karcinomatos kan morfologisk diagnostik användas på tumörmaterial, som kommer från mellannålsbiopsi eller laparoskopisk biopsi, inför behandling av ovarial cancer med neoadjuvant cytostatika och i fall där man är osäker på primärursprunget (158, 159). Resultaten av immunhistokemiska undersökningar tolkas bäst på histologiskt material.

Cytologisk undersökning kan användas vid ascites som uppkommer vid ovarialtumörer med peritoneal karcinomatos (alternativt buksköljvätska eller pleuravätska). På grund av att materialet är degenererat vid ascites är diagnostiken ofta svår. Reaktiv cellulär atypi vid till exempel inflammation eller endometrios kan vara svår att skilja från atypiska celler i maligna tumörer. I cytologiska svarsutlåtanden uppges i första hand om tumörceller finns eller inte. Om histologiskt material inte går att frambringa kan man använda cytologiskt material för att göra immunfärgningar för typning av tumören. Kvaliteten blir då bäst om det cytologiska materialet bundits i en paraffinklots (till exempel cellblock). Om man under utredningen av patienten påträffar patologiskt förstorade lymfkörtlar bör finnålsaspiration för cytologisk undersökning användas.

5.5.2 Peroperativ diagnostik

Under operation kan fryssnittsdiagnostik göras (160, 161), i första hand för att avgöra det fortsatta kirurgiska ingreppet. Fryssnittstekniken ger dock ingen fullständig bild av tumören, särskilt med tanke på epiteliala tumörers heterogenitet i ovariet (13). Det är visat att fryssnittsdiagnosen ofta skiljer sig från slutdiagnosen

efter en fullständig operation med histopatologisk undersökning (162, 163). När det gäller gynekologiska sjukdomar får man den bästa bedömningen av fryssnittat material, av diagnostiker med stor erfarenhet av gynekologisk patologi (164). Det gäller särskilt borderlinetumörer i ovariet.

Eftergranskning av PAD

Eftergranskning av PAD bör begäras av den behandlande läkaren inför ställningstagandet till slutgiltig behandling om

- fallet primärt diagnostiserats av en patolog som saknar subspecialisering i gynekologisk patologi (referenspatolog)
- fallet saknar fullständiga uppgifter i utlåtandet som krävs för ställningstagande till behandling
- patienten önskar en ”second opinion”.

Fall som är ovanliga eller svårvärderade bör diskuteras på en multidisciplinär konferens.

Fördjupningslitteratur/internationella riktlinjer:

ACOG Practice Clinical Guideline: management of adnexal masses. Am Fam Physicians 2008;77:1320-1323.

Anthoulakis C, Nikoloudis N. Pelvic MRI as the "gold standard" in the subsequent evaluation of ultrasound-indeterminate adnexal lesions: a systematic review.Gynecol Oncol. 2014 Mar;132(3):661-8.

Colombo N, Peiretti M, Parma G, Lapresa M, Mancari R, Carinelli S et al.Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2010;21 Suppl 5:v23-30.

Dansk Gynækologisk Cancer Gruppe. Retningslinier for visitation, diagnostik og kontrol af 80

epitelial ovarie-, tuba- og primær peritonealcancer samt borderline tumorer, 3. udgave. Available online at: http://dgc.eu.com/fundanemt/files/filer/Ovariecancer/Overcanceretningslinier_endelig_291009_Karin_og_it.pdf (accessed 1 November 2010).

Dodge JE, Covens AL, Laccetti C, Elit LM, Le T, Devries-Aboud M. Management of a suspicious adnexal mass: a clinical practical guideline. Curr Oncol 2012;19:e244-257.

Forstner R, Sala E, Kinkel K, Spencer JA. ESUR guidelines: ovarian cancer staging and follow-up. Eur Radiol 2010 Dec;20(12):2773-80.

Kaijser J, Vandecaveye V, Deroose CM, Rockall A, Thomassin-Naggara I, Bourne T, Timmerman D. Imaging techniques for the pre-surgical diagnosis of adnexal tumours.

Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2014 Jul;28(5):683-95.

Kyrlazi S, Kaye S, deSouza NM. Imaging ovarian cancer and peritoneal metastases—current and emerging techniques. Nat Rev Clin Oncol 2010;7: 381–393.

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Ovarian cancer including fallopian tube cancer and primary peritoneal cancer.Version 2.2014.

Sala E, Rockall AG, Freeman SJ, Mitchell DG, Reinhold C. The added role of MR imaging in treatment stratification of patients with gynecologic malignancies: what the radiologist needs to know. Radiology 2013;266:717-740.

Spencer JA, Forstner R, Cunha TM, Kinkel K. ESUR Female Imaging Sub-Committee. ESUR guidelines for MR imaging of the sonographically in determinate adnexalmass: an algorithmic approach. Eur Radiol 2010;20(1):25-35.

5.6 Tumörmarkörer i blod

Rekommendationer

Indikationer för användning av CA 125 som markör för ovarialcancer:

- Preoperativ malignitetsutredning eller differentialdiagnostik hos kvinnor med bukbesvär eller andra misstänkta symtom eller fynd, till exempel påvisad bäckenexpansivitet. (⊕⊕⊕)
- Preoperativ karakteristik av tumörtyp och kartläggning av utbredning inför behandlingsplanering. (⊕⊕⊕)
- Uppföljning under pågående behandling och efter behandling av ovarialcancer för att följa effekt, sjukdomsförlopp och upptäcka recidiv. För detta är ett preoperativt utgångsvärde angeläget. (⊕⊕⊕)
- CA 125 för screening och tidig diagnostik rekommenderas inte. (⊕⊕⊕)
- Hos friska kvinnor är referensnivån för CA 125 < 35 enh/ml.
- Ett enstaka förhöjt CA 125-värde bör som regel föranleda ett nytt prov.

Rutiner för provtagning och information till patienten

Under pågående behandling

- Under behandling bör prov för CA 125 tas omedelbart (< 5 dagar) före en cytostatikakur.
- Provsvar med innebörd ges vid läkarbesök inför nästföljande cytostatikakur, helst av den behandlingsansvariga läkaren.

Vid uppföljning efter behandling

- Prov för CA 125 bör tas en vecka före återbesök, så att svaret finns vid besöket.
- Inte bara besked om provsvar bör ges, utan även om innebörd och eventuell utredning eller åtgärd.

Den kliniska nyttan av en diagnostisk undersökning eller testmetod kan definieras av fem basala kriterier:

1. tekniska prestanda
2. diagnostisk precision
3. diagnostisk betydelse eller vikt
4. terapeutisk betydelse
5. konsekvenser för patienten.

En diagnostisk metod kan ge stort utbyte, men även medföra risker. Nytta och risk varierar mellan olika individer och situationer. Användningen av diagnostisk teknologi riktad mot ovarialcancer bör så långt möjligt baseras på evidens från kontrollerade studier av denna patientgrupp.

Vid evidensgradering av diagnostiska metoder är viktiga begrepp *sensitivitet, specificitet* och *prediktivt värde* av metoden (165). Dessa variabler påverkas i sin tur inte bara av metodens tekniska prestanda och precision, utan även i hög grad av strukturen hos den population som undersöks. Därför kan sensitivitet och specificitet variera i olika material. Det prediktiva värdet beror även på prevalensen av sjukdomen i den undersökta populationen. För tumörmarkörer finns publicerat ett särskilt ”tumor marker utility grading system” (166). Det finns även flera olika rekommendationer utgivna för användning av CA 125 som tumörmarkör (167, 168).

5.6.1 CA 125 vid epitelial ovarialcancer

CA 125 är ett antigen i form av ett glykoprotein, som definieras av en monoklonal antikropp. Antigenet påvisas i tumörceller och serum hos mer än 80 % av alla fall med icke-mucinös ovarialcancer, men förekommer inte i lika hög grad vid de mucinösa formerna. Endast 30–40 % av patienterna med mucinös ovarialcancer har förhöjda värden i serum.

CA 125 är inte specifikt för ovarialcancer. Antigenet kan påvisas i små mängder i normal vävnad från foster och vuxna. Det förekommer i celler som härstammar från det primitiva coelom-epitelet, det vill säga i mesotelceller som utkläder peritoneum, pleura och perikardium, särskilt i områden med inflammation och

adherenser. Dessutom påvisas CA 125 normalt i det müllerska epitelet i tuba, endometriekörtlar och endocervix. Paradoxalt nog uttrycks inte CA 125 normalt i ovariets ytepitel, men däremot i inklusionscystor och benigna papillära exkrescenser på ovariets yta. Det finns många tillstånd där en CA 125-nivå över det normala inte beror på en malign tumörsjukdom. Tillstånd med förhöjda CA 125-nivåer redovisas i bilaga 2.

5.6.1.1 Provtagningsvariation och felkällor vid tolkning av analysresultat

Provtagningsvariation och metodfel orsakar variation i analysresultaten, som kan uppgå till 15–25 % av mätvärdet vid upprepad analys. Dessutom tillkommer intraindividuell variation om 15–25 % (169). En förändring av mätvärdet med ≥ 50 % är kliniskt signifikant. En förändring av mätvärdet med < 50 % kan däremot inte anses säker, förrän den verifierats i ett nytt prov. I övre delen av mätområdet, > 500 enh/ml, är osäkerheten så stor att en fördubbling respektive halvering av mätvärdet krävs för att betraktas som säkerställd. Detta gäller även i normalområdet, < 35 enh/ml.

Omdöme krävs därför vid bedömning av provsvar. Vid upprepad provtagning ska små förändringar av CA 125-nivån i serum tolkas försiktigt och kritiskt. Det finns dessutom flera olika varianter av laboratorietester för bestämning av CA 125, som ger resultat som skiljer sig åt. Det innebär att provsvar från olika laboratorier inte utan vidare kan jämföras utan kännedom om eventuella avvikelser laboratorierna emellan. Det har betydelse när patienter remitteras mellan olika sjukhus.

Ett enstaka förhöjt CA 125-värde i serum kan orsakas av flera benigna tillstånd (se bilaga 2). Flera av dessa ger dock uppenbara kliniska symtom och erbjuder därför sällan diagnostiska svårigheter. Vid upprepade prov sjunker CA 125 i takt med respektive sjukdoms utläkning. Icke-gynekologiska maligniteter är oftast avancerade om CA 125 är förhöjt. Det är dock viktigt att känna till att inflammatoriska sjukdomar i bukhålan samt ascites utan malignitet kan ge ospecifikt stegrade, höga värden liksom tillstånd med pleuravätska, perikardvätska eller hjärtsvikt. Efter stor bukkirurgi kan ospecifikt förhöjda CA 125-värden ofta ses. Hos fertila kvinnor är fysiologiska tillstånd som menstruation och graviditet viktiga orsaker till ospecifik förhöjning av CA 125, samt i synnerhet endometrios eller andra inflammatoriska tillstånd och benigna cystor.

CA 125 i serum är en relativt känslig metod för att påvisa ovarialcancer, och evidensen är stark för att använda CA 125 i diagnostiken vid misstänkta symtom. För avancerad ovarialcancer i stadium II–IV är sensitiviteten hög, ≥ 96 %. Känsligheten för tidig, lokaliserad ovarialcancer är dock låg, 50–70 %. Ospecifika förhöjningar av benigna orsaker är vanliga, särskilt premenopausalt, se bilaga 2. CA 125 bör därför inte användas som enda metod i preoperativ differentialdiagnostik, men är i kombination med vaginalt ultraljud av stort värde. Genom att använda RMI kan preoperativ differentialdiagnos mellan benign och malign bäckenexpansivitet ställas med relativt god säkerhet, se avsnitt 5.2.

5.6.2 Kompletterande tumörmarkörer i preoperativ differentialdiagnostik

5.6.2.1 HE4

Humant epididymisprotein 4 (HE4) är en prekursor till humant epididymisprotein. HE4 är en lovande tumörmarkör med högre sensitivitet för ovarialcancer än CA 125, särskilt i tidigt stadium. Även specificiteten är bättre, det vill säga färre falskt förhöjda HE4-nivåer ses vid benign sjukdom jämfört med CA 125. Det visar färska resultat i fem studier av 434 kvinnor med benign bäckenexpansivitet och 583 kvinnor med ovarialcancer (170-174). I Moores studie var sensitiviteten för HE4 77,6 % och för CA 125 61,2 % vid given specificitet av 90 % i en logistisk regressionsmodell med ROC-analys för diagnos av ovarialcancer. Det var i den premenopausala gruppen skillnaden mellan markörerna var signifikant. Kombinationen HE4 och CA 125 hade högst sensitivitet (91,4 %). Motsvarande sensitivitet för ovarialcancer i stadium I var för HE4 46,2 %, för CA 125 23,1 % och kombinationen HE4 och CA 125 75,1 %, vid 90 % specificitet i samma studie. Fyra andra markörer eller kombinationer visade sämre resultat.

Ytterligare studier har undersökt kombinationen av HE4 och CA125 i serum. Den största var en multicenterstudie som inkluderade 583 patienter varav 352 hade benign adnexexpansivitet, 129 epitelial ovarialcancer, 22 borderlinetumör, 6 annan ovarialmalignitet samt 22 annan form av cancer (175). I Moores studie användes en kombination av CA 125, HE4 och menopausstatus för att beräkna risken för malign ovarialtumör (Risk of Ovarian Malignancy Algorithm, ROMA). ROMA klassificerar patienter i hög respektive låg risk för ovarialcancer. Sensitiviteten för ovarialcancer var för kombinationen HE4 och CA 125 88,7 % och specificiteten 74,7 % i hela populationen. I den postmenopausala gruppen var sensitiviteten för HE4 och CA 125 92,3 % och specificiteten 74,7 %. I den premenopausala gruppen var motsvarande sensitivitet 76,5 %. Av alla 129 kvinnor med invasiv ovarialcancer missades 8 fall (6,2 %). Negativt prediktivt värde (NPV) var 93,9 %. Dessa studier talar för att kombinationen HE4 och CA 125 i serum har högre accuracy för att diagnostisera ovarialcancer än endera markören ensam, på grund av dels att fler patienter i tidigt stadium upptäcks, dels färre falskt positiva resultat vid benign sjukdom.

I syfte att prospektivt validera ROMA genomfördes en studie som inkluderade 389 kvinnor med adnexexpansivitet (176). Prestandan för respektive markör, HE4 och CA 125, jämfördes med ROMA. Resultaten visade att vare sig ROMA eller HE4 var signifikant bättre än enbart CA 125 i serum.

5.6.2.2 Kombinationen HE4 och CA 125 i jämförelse med RMI-index

Kombinationen av HE4 och CA125 i algoritmen ROMA har i en ytterligare studie av 457 patienter med adnexexpansivitet visat högre sensitivitet (94,3 %) jämfört med RMI (84,6 %) och högre träffsäkerhet (ROMA accuracy 80,5 %, RMI accuracy 77,5 %) vid specificitet bestämd till 75 %. Negativt prediktivt värde för ROMA var 97,1 %, och för RMI 92,5 % (177).

Data för HE4- och CA 125-kombinationen behöver valideras i oberoende prospektiva studier med blind utvärdering innan de införs i klinisk rutin. Dessa

båda markörer är dock godkända av amerikanska FDA för rutinbruk vid ovarialcancer (177).

5.6.2.3 CA 72-4

Tio studier inkluderande 933 kvinnor med ovarialcancer och 1 300 med benign sjukdom jämför CA 72-4 och CA 125 i serum. Aggregerade resultat visade att CA 72-4 och CA 125 hade tämligen likvärdig sensitivitet, 77–78 %, och specificitet vid optimal cut-off enligt ROC-kurvor. CA 72-4 hade dock något lägre sensitivitet men högre specificitet än CA 125. Evidens från ytterligare sex studier visar att kombination av dessa två markörer leder till ökad specificitet på bekostnad av sensitiviteten (178).

5.6.2.4 CA 19-9

Åtta studier inkluderande 576 kvinnor med malign sjukdom och 1 432 med benign sjukdom, jämförde den diagnostiska precisionen av CA 19-9 och CA 125 i serum hos kvinnor med bäckenexpansivitet. CA 19-9 hade relativt låg sensitivitet för ovarialcancer. Dock kan denna markör påvisa ovarialcancer av mucinös typ. Störst användning har man av CA 19-9 vid pankreascancer och gastrointestinal cancer. Vid förhöjda värden rekommenderas ytterligare differentialdiagnostisk utredning (178).

5.6.2.5 CEA

Åtta studier inkluderande 1 172 kvinnor rapporterar den diagnostiska precisionen av CEA för att diagnostisera ovarialcancer. Serum CEA var förhöjt hos cirka 26 % av kvinnorna med ovarialcancer, framför allt vid de mucinösa formerna, men specificiteten varierade mycket mellan studierna. CEA är en markör för gastrointestinal cancer (178).

5.6.2.6 CA 15-3

CA 15-3 är ett membranbundet glykoprotein med flera olika epitoper som definieras av monoklonala antikroppar. CA 15-3 kallas även MUC-1 eller bröstcancerassocierat mucin och används som bröstcancermarkör. Det förekommer på ytan av epiteliala celler i flera organ som bröst, mage, tarmar och lungor. Flera olika serumtest finns. Det kan även påvisas vid cancer i tjocktarm, äggstockar, lunga och pankreas. Förhöjda serumnivåer av CA 15-3 kan motivera utredning av misstanke om bröstcancer, men denna markör har dock inget större värde i differentialdiagnostiken av adnexexpansiviteter (179).

5.6.2.7 AFP och beta-hCG

AFP och beta-hCG är viktiga markörer för endodermal sinustumör och malignt teratom i ovarierna, men har inte visats vara av värde vid epitelial ovarialcancer.

5.6.2.8 Inhibin

Inhibin är en viktig signalpeptid i den ovariella-hypofysära feedbackregleringen. Inhibin produceras av granulosacellerna i ovarialfollikeln. Efter befruktning hämmar inhibin hypofysens FSH-sekretion, vilket hindrar nya folliklar att

utvecklas och menstruationscykeln hämmas och bryts vid graviditet. Inhibin uttrycks i granulosacellstumörer och påvisas i serum hos patienter med denna tumörform och kan användas som tumörmarkör i dessa fall. Förhöjda nivåer av inhibin i serum påvisas ofta även vid mucinös ovarialcancer.

5.6.2.9 Paneler med multipla tumörmarkörer

Tre studier (170, 172, 173)undersökte paneler med tre eller flera tumörmarkörer. Resultaten i dessa studier ger inget stöd för att en analys av multipla tumörmarkörer i serum är bättre än kombinationen av markörerna CA 125 och HE4.

5.6.2.10 Tumörmarkörer vid utredning av oklar bukmalignitet: kvoten CA 125/CEA (alternativt CA 19-9)

En i dag ganska vanlig situation är när ascites eller pleuravätska med maligna celler har påvisats hos en kvinna, men där kliniska undersökningar, ultraljud eller datortomografi inte kan påvisa primärtumören. I detta läge kan bestämning av kvoten CA 125/CEA i serum vara av värde. Ett kraftigt förhöjt CA 125-värde med låg eller normal CEA-nivå i serum (det vill säga kvoten CA 125/CEA är ≥ 25) talar i viss mån för möjlig primärtumör i inre genitalia eller i peritoneum. Påtagligt förhöjd CEA-nivå med endast lätt eller måttlig CA 125-stegring talar däremot snarare för gastrointestinalt ursprung (kvoten CA 125/CEA är < 25). Tolkningen måste göras med försiktighet, och kan inte användas som underlag för att ställa diagnos.

En patient med ascites eller peritonealkarcinos enligt DT bör undersökas av erfaren gynekolog med palpation och vaginalt ultraljud. Även om en sådan undersökning inte påvisar bäckenexpansiviteter som ger misstanke om ovarialcancer, bör en kraftigt förhöjd CA 125-nivå i serum, men låg CEA-nivå, ge misstanke om primär peritoneal cancer av serös typ eller tubarcancer. Laparoskopi bör då övervägas för att få diagnos.

5.6.2.11 Rekommendationer i primärdiagnostik av kvinnor med misstänkta symtom eller kliniska fynd

Klinisk evidens baseras på studier med metodologiskt begränsad till måttlig kvalitet. De flesta är fallserier med histopatologi som referensstandard, men utan renodlat prospektiv studiedesign. Tolkningen av testresultat är sällan blind. Data för HE4 visar relativt hög sensitivitet och specificitet, men den markören är ännu inte i rutinmässig klinisk användning och publicerade studier är färska. Dessa resultat behöver valideras i prospektiva studier och kan ännu inte oreserverat rekommenderas i klinisk rutin i stället för, eller i kombination med, CA 125.

5.6.3 Uppföljning med CA 125 under pågående cytostatikabehandling

CA 125-nivån i serum följer sjukdomsförloppet mycket väl i de allra flesta fall (cirka 90 %) av ovarialcancer. Undantag är vissa fall av mucinös respektive klarcellig typ. CA 125 används för att följa effekten av cytostatikabehandling, och är den känsligaste och mest specifika icke-invasiva metoden för att utvärdera effekten.

Ett preoperativt förhöjt CA 125-värde sjunker efter en radikal operation med en halveringstid av cirka 5–6 dygn, och har som regel normaliserats 4 veckor efter operationen. Ett kvarstående förhöjt CA 125-värde 4 veckor efter operation indikerar kvarvarande tumör eller ascites, såvida det inte föreligger postoperativ komplikation med peritonitretning. Efter avancerad kirurgi, där omfattande peritonektomi med diafragma-stripping ingår liksom utrymning av lymfkörtlar i bäckenet och paraaortalt, kan ospecifikt förhöjda CA 125-värden ses under längre tid även om all tumör avlägsnats. Inte sällan föreligger då postoperativ ascites, pleuravätska eller lymfocele.

Prov för CA 125 ska tas omedelbart **före** varje av de 4 första cytostatikacyklerna. CA 125-nivåns förändring under dessa cykler avspeglar tumöreffekten av cytostatika, sjukdomsförloppet och patientens prognos. En förhöjd CA 125-nivå före kur nr 4 indikerar en kvarvarande tumörbörda. En normal CA 125-nivå vid kur nr 4 indikerar god effekt av cytostatikan, men utesluter inte kvarvarande sjukdom.

Efter de 4 första cytostatikakurerna planeras analysen av CA 125 individuellt. Prov rekommenderas alltid före och efter kirurgi, vid utvärdering, behandlingsbyte eller avslutande av behandling. Enklast tas prov före varje cytostatikakur. Vid utvärdering av cytostatika i det enskilda fallet vägs markörtrenden i serum mot kliniskt tumörstatus, röntgenfynd, allmäntillstånd och symtom. Om man använder CA 125-trenden i serum som ensamt respons-kriterium, utan att beakta kliniska fynd, kan det leda till feltolkning med såväl ”falsk respons” som ”falsk progress” vid utvärdering. Observera till exempel att evakuering av ascites eller pleuravätska medför en temporär ”falsk” sänkning av CA 125-värdet i serum. En markörmässig komplett respons bör verifieras med ett nytt prov efter 4 veckor.

5.6.3.1 CA 125-kriterier för objektiv respons vid cytostatika enligt GCIG

Det räcker inte att använda enbart en sjunkande trend i serum av CA 125 för att definiera respons. Rustin och medarbetare har utarbetat specifika CA 125-kriterier, som definierar såväl tumörrespons vid cytostatika som recidiv eller progress, se avsnitt 9.4 Tumörutvärdering. Dessa kriterier har jämförts med kliniska responskriterier enligt WHO, och har accepterats av GCIG, den internationella samarbetsorganisationen för kliniska prövningar vid gynekologisk cancer. GCIG-kriterierna för CA 125 rekommenderas i kliniska prövningar och rutinpraxis, för responsevaluering. I definitionerna ska alla värden < 15 enh/ml betraktas som 15 enh/ml, för att inte förändringar i normalområdet ska tolkas som ”respons” eller ”progress”. Hos patienter som först opereras och sedan får cytostatika speglar markörtrenden i serum den sammanlagda effekten av kirurgi och cytostatika. Operation mellan cytostatikakurer kan orsaka en temporär markörförhöjning.

5.6.3.2 CA 125 vid uppföljning efter behandling

Stigande CA 125-nivå efter avslutad behandling indikerar oftast sjukdomsrecidiv eller progress, om benigna tillstånd såsom akuta inflammationer och hjärtsvikt uteslutits som orsak. Rustin och medarbetare har utarbetat specifika CA 125-kriterier, som även definierar recidiv eller progress efter primärbehandlingen (se bilaga 7).

5.6.3.3 Handläggning vid påvisad förhöjd CA 125-nivå i serum

Var god se kapitel 10 Utredning och behandling av återfall.

5.6.4 Ovarialcancer av mucinös typ eller med normal preoperativ CA 125-nivå

5.6.4.1 Mucinös ovarialcancer

CA 125 är en osäker markör vid mucinös ovarialcancer, liksom i enstaka fall med klarcellig histologi. Mucinös ovarialcancer uttrycker ofta inte CA 125 i tumörvävnaden men däremot CEA. Lokaliserad mucinös ovarialcancer med normal preoperativ CA 125-nivå kan därför ha en klar förhöjning av CEA-nivån i serum. Även om CA 125-nivån i serum kan vara förhöjd vid avancerad mucinös tumör stämmer inte CA 125-trenden i serum alltid med sjukdomsförloppet. Vid mucinös cancer kan däremot ibland CEA följas som komplement till CA 125, men rekommenderas inte rutinmässigt.

5.6.4.2 Lokaliserad ovarialcancer, stadium I

Vid lokaliserad ovarialcancer i stadium I är ofta den preoperativa nivån av CA 125 normal då antigenet stängs inne av kompartmentbarriärer i cystväggarna. I dessa fall bör ändå CA 125 följas postoperativt, eftersom CA 125-nivån regelmässigt stiger vid ett recidiv på grund av att CA 125 då lättare når cirkulationen som följd av sjukdomsspridning. I fall med normal preoperativ CA 125-nivå trots bevislig avancerad, spridd tumörbörda i buken, är fortsatt provtagning sällan av värde.

5.6.4.3 CA 125 vid borderlinetumörer

Vid borderlinetumörer är CA 125 en osäker markör med begränsat kliniskt värde. Dock är recidiv av borderlinetumörer ofta förenade med förhöjda CA 125-nivåer, liksom i de fåtaliga fall som har klar sjukdomsspridning initialt. CA 125-trenden kan då även spegla sjukdomsförloppet. Att följa CA 125 rekommenderas inte som rutin vid borderlinetumörer.

5.6.4.4 CA 125 vid tubarcancer eller primär peritonealcancer

CA 125 uttrycks i princip i lika hög grad vid tubarcancer och primär peritonealcancer av typen seröst papillärt karcinom som vid epitelial ovarialcancer. Samma rekommendationer för användning av CA 125 i klinisk rutin gäller därför vid dessa tillstånd som vid ovarialcancer.

Fördjupningslitteratur

Moore RG, MacLaughlan S, Bast RC Jr. Current state of biomarker development for clinical application in epithelial ovarian cancer. Gynecol Oncol 2010;116(2):240-5. Review.

Moore RG, Miller MC, Disilvestro P, Landrum LM, Gajewski W, Ball JJ, et al. Evaluation of the diagnostic accuracy of the risk of ovarian malignancy algorithm in women with a pelvic mass.Obstet Gynecol. 2011 Aug;118(2 Pt 1):280-8.

Raza A, Mould T, Wilson M, Burnell M, Bernhardt L. Increasing the effectiveness of referral of ovarian masses from cancer unit to cancer center by using a higher referral value of the risk of malignancy index. Int J Gynecol Cancer 2010;20: 552-554.

Tingulstad S, Hagen B, Skjeldestad FE, Halvorsen T, Nustad K, Onsrud M. The risk-of-malignancy index to evaluate potential ovarian cancers in local hospitals. Obstet Gynecol 1998;77(5):448-52.

Tågsjö EB, Andreescu G, Rosenberg P. Jacobs index - enkelt sätt att avgöra om bäckentumör hos kvinna är malign. Läkartidningen 2003;100(41):3231-3.

6. KATEGORISERING AV TUMÖREN

6.1 Histopatologi

Urval av morfologiska koder enligt International Classification of Diseases for Oncology (ICD-O). Den femte siffran anger om tumören är benign (/0), borderline eller av oklar natur (/1), carcinoma in situ eller grad III intraepitelial neoplasi (/2) eller malign (/3). Klassifikationen är modifierad jämfört med den tidigare utgåvan och har tagit hänsyn till ökad förståelse av dessa tumörer (180).

Tumörtyp	**ICD-O-kod**
Seröst cystadenom	8441/0
Seröst adenofibrom	9014/0
Seröst ytpapillom	8461/0
Serös borderlinetumör (sBOT)	8442/1
sBOT, mikropapillär	8460/2
Låggradig serös cancer	8460/3
Höggradig serös cancer	8461/3
Mucinöst cystadenom	8470/0
Mucinöst adenofibrom	9015/0
Mucinös borderlinetumör	8472/1
Mucinös cancer	8480/3
Seromucinöst cystadenom	8474/0
Seromucinöst cystadenofibrom	9014/0
Seromucinös borderlinetumör	8474/1
Seromucinös cancer	8474/3
Endometrioitt cystadenom	8380/0
Endometrioitt adenofibrom	8381/0
Endometrioid borderlinetumör	8380/1
Endometrioid cancer	8380/3
Klarcelligt cystadenom	8443/0
Klarcelligt adenofibrom	8313/0
Klarcellig borderlinetumör	8313/1
Klarcellscancer	8310/3
Brennertumör	9000/0
Brennertumör, borderline	9000/1
Brennertumör, malign	9000/3
Odifferentierad cancertyp	8020/3
Karcinosarkom	9780/3

Detta kapitel baserar sig på de kvalitetsrekommendationer som KVAST-gruppen i Svensk förening för patologi utarbetat för ovarialkarcinom samt primärt karcinom från tuba uterina och peritoneum.

Epiteliala ovarialtumörer utgör 95 % av samtliga ovarialtumörer och cirka 90 % av all ovarialcancer. Klassificering sker enligt WHO (180) i

1. benigna (cystadenom, cystadenofibrom)
2. borderlinetumörer (BOT), inklusive borderline med mikroinvasion
3. maligna epiteliala ovarialtumörer.

Utifrån epitelets typ sker en indelning i olika undergrupper (celltyper). Vid blandad tumörtyp (> 10 % av epitelet) kodas detta med egen kod och/eller med koden för samtliga tumörtyper: låg respektive höggradiga serösa, mucinösa, endometrioida, klarcelliga, Brennertumörer, odifferentierad cancer, malign müllersk blandtumör.

6.1.1 Övergripande om pelvin serös neoplasi (enl. WHO 2014)

Denna tumörtyp ansågs tidigare uppstå i ovariet, men är nu indelad i låggradig serös cancer (LGSC) och höggradig serös cancer (HGSC) pga. olika uppkomst, mutationsmönster, prognos, progressionsmönster och behandlingssvar. Uppkomst i mesotel med müllersk metaplasi är en modell. Då små adenokarcinom av HGSC-typ noterats i tuborna, men sällan i ovarierna, hos BRCA-patienter med profylaktiskt borttagna adnexae, har ursprung från tuba, men spridning till ovariet blivit en senare förklaringsmodell. Denna modell har visats via atypier, p53-mutationer i tubarepitelet och övergång i serös tubar intraepitelial cancer (STIC) med mitoser, immunhistokemiskt påvisbar proliferationsökning (Ki67) och avvikande infärgning för p53. STIC har påvisats i upp till 60 %, och med ockluderande tumörväxt i ytterligare 20 % av de tumörer som enligt de rådande kriterierna bedömts som ovariala. Samhörigheten har också påvisats med samma typ av p53-mutation och matchande telomer-längd i STIC och spridd tumör. I 15–30 % av HGSC är tuban tumörfri. LGSC ses däremot som en malignisering av serösa borderlinetumörer. Se kapitel 3.2 Orsaker.

Bedömning av ursprunget av dessa tumörer ska enligt WHO 2014 vara pragmatiskt och baseras på erfarenhet och professionellt omdöme, och inte på regionala tumörmängder. För serösa adenokarcinom i peritoneum gäller dock att ovarier och tubor ska vara tumörfria.

6.1.2 Handhavande av preparat

Vissa preparat skickas färskt för speciellt omhändertagande enligt lokala instruktioner, men vanligtvis skickas materialet i 4 % buffrad formaldehydlösning. För optimal fixering ska formaldehydmängden vara 10 gånger preparatmängden.

Mycket små eller smala px-bitar (1–2 mm) kan läggas på filterpapper, eventuellt i erytrosinfärgad formalin, för optimal identifiering och orientering vid paraffininbäddning. Preparatburken ska vara märkt med patientens namn och personnummer, samt numrering eller annan identifiering om flera burkar skickas. Om remissen skickas elektroniskt ska det finnas identifikationsnummer som kopplar remissen till rätt preparatburkar. Markera eventuella områden med speciella frågeställningar.

6.1.3 Remissinformation

Anamnesen i remissen ska vara lättläst och innehålla:

- Identifikation: patientens namn och personnummer.
- Preoperativ diagnos och frågeställning med adekvat anamnestisk information: sjukhistoria, hereditet, hormonstatus, hormonbehandling eller annan behandling, bild- och funktionsmedicinska fynd, relevanta laboratoriedata.
- Beskrivning av vilka preparat som medföljer inklusive operationsmetod och preparatmärkning.
- Vilket datum preparaten är tagna.
- Insändande läkare och avdelning, samt eventuell annan betalande avdelning.
- Eventuellt önskemål om svarsdag.

6.1.4 Utskärningsanvisningar

6.1.4.1 Allmänt

Materialet som bäddas bör vara fixerat i 24–36 timmar i 4–6 % buffrad formaldehyd motsvarande 8–10 gånger preparatvikten. Solida och blodrika områden fixeras bättre om dessa genomskärs i 2 cm tjocka skivor. Observera att detta inte får inkräkta på radikalitetsbedömningen.

6.1.4.2 Ovarium

Eventuell tumörväxt på ovarialytan är viktig att dokumentera. Tusch på ytan kan vara av värde. Tag bitar framför allt från knottriga områden. Kapselruptur kan bero på tumörväxt i kapseln; tag bitar för att kartlägga detta. Gula nyanser kan betyda fettinnehåll, det vill säga steroidproducerande tumörer. Fettfärgning (till exempel Oil Red) kan göras på färskt eller formalinfixerat material som fryssnittas.

Tag minst tre bitar från tumören, om tumörmängden räcker till för detta. I stora tumörer, framför allt om det finns gränsdragningsproblematik (till exempel mucinösa borderlinetumörer), rekommenderas 1–2 bitar per cm, mätt enligt den största diametern. Tumörvolymen växer exponentiellt med diametern, varför det högre antalet bitar rekommenderas vid stora tumörer över 10 cm i diameter (181).

Vid gränsdragningsproblematik mellan benignt, borderline och cancer eller blandad tumörtyp ska man ta hänsyn till den överrepresentation som kan uppstå på grund av mer extensiv provtagning från makroskopiskt avvikande områden.

6.1.4.3 Tuba

Från tuborna bäddas fimbrierna, eftersom tumörursprung från tuborna oftast debuterar i den delen, samt en uterusnära skiva, för identifiering av eventuell tumörväxt mellan tuba och uterus. Vid profylaktisk kirurgi på grund av ärftlig ovarialcancer rekommenderas att hela tuban och ovariet bäddas i skivor, eftersom ockult cancer ses i cirka 5 % av BRCA-bärare (182, 183).

6.1.4.4 Oment

Vid helt oment tas 1–2 bitar vid makroskopisk tumör, och 3–5 bitar vid icke-makroskopisk tumör (184). Från omentbiopsi tas 2 bitar.

6.1.4.5 Lymfkörtlar

Minst halva körteln ska bäddas, och uppdelas så att antalet benigna respektive metastasbärande lymfkörtlar per station kan redovisas. Små körtlar bäddas hela (185).

6.1.4.6 Buksköljvätska

Skickas för omhändertagande så snart som möjligt. Kylskåpsförvaring vid väntetid, till exempel operation på helgdag.

6.1.5 Immunhistokemiska analyser

Huvuddelen av de ovariella tumörerna kan diagnostiseras i rutinfärgning. Vid tumörer med avvikande histologi eller nodulärt växtsätt i ovariet ska metastatisk växt övervägas. Dessa tumörer är även bra att diskutera inom kollegiet för optimal bedömning av rutinhistologin.

Generellt gäller följande för de vanligaste tumörtyperna:

Serösa adenokarcinom:	CK7 och Pax8 positiv, CK20 och CDX2 negativ, WT1 och CA 125 positiv, p16 och p53 aberranta (vanligen positiva, ibland helt negativa) i höggradiga tumörer. Vid LGSC är P16 mindre positiva och har vanligen wild type p53.
Mucinösa adenokarcinom:	CK7 vanligen utbredd positivitet, CK20 och CDX2 ofta positiv men vanligen mindre utbrett än CK7.
Endometrioida adenokarcinom:	CK7 och Pax8 positiv, vimentin ofta positiv, CK20 negativ och WT1 negativa. P16 är oftast negativ eller fläckvis,ospecifikt positiv och vanligen förekommer wildtype p53.

Fynd som talar för metastas är

- bilaterala tumörer
- små tumörer (mindre än 10–13 cm)
- multinodulär växt
- tumör på ovariets yta
- hilusengagemang
- signetrings-cellkomponent
- spridning till kärl
- desmoplastisk reaktion
- extensiv ovanlig extraovariell tumörväxt
- ovanlig klinisk historia.

Samma histologiska tumörtyp i endometrium och ovarium anses till största delen representera synkrona primära tumörer, se nedan.

Vid metastatisk växt i äggstockarna finns ursprungstumören: kolorektalt, ventrikel (bland annat Krukenbergtumörer med stora solida ovarier), pankreatobiliärt, appendix och bröst.

Den viktigaste differentialdiagnosen vid mucinös cancer i ovariet är mucinösa metastaser från gastrointestinalkanalen. Dessa är svåra att morfologiskt skilja åt i såväl rutin- som immunhistokemisk färgning. Gynekologiska tumörer är principiellt CK7-positiva och kan ibland vara även CK20- och CDX2-positiva men med svagare uttryck. Tumörer från nedre gastrointestinalkanalen har motsatt bild, medan tumörer från övre gastrointestinalkanalen är svårare att identifiera då de kan visa positivt utfall i ena eller båda färgningarna. Av bröstcancer är det den lobulära typen som oftast metastaserar till äggstockarna. Den metastatiska tumören i ovariet kan morfologiskt likna en primär ovarialtumör av borderlinemalignitet, eller en mucinös benign ovarialtumör.

6.1.5.1 Pseudomyxoma peritonei (PMP)

Mucinösa ovarialtumörer som uppträder tillsammans med PMP är så gott som alltid metastaser från tumörer i gastrointestinalkanalen, framför allt appendix. Vanligen är dessa bilaterala tumörer stora, multilokulära och ibland förekommer rikligt med mucin på ytan. Hela appendix bör bäddas. PMP med intestinal fenotyp kan även ses vid den sällsynta uppkomsten av primärt intestinalt adenokarcinom i ovariet ur ett moget teratom.

Enligt WHO kan PMP delas in i hög- och låggradig utifrån cellhalt, atypigrad m.m. Vid låggradiga mucinösa tumörer (low-grade appendiceal mucinous neoplasms, LAMN) utgången från appendix kan slemmet innehålla mycket sparsamt med celler. Höggradiga tumörer ses vid mucinösa adenokarcinom i gastrointestinalkanalen, även från kolorektum, gallvägar, ventrikel, pankreas m.m. (WHO Classification of tumours of the digestive system 2010).

Prognosen för överlevnad vid denna åkomma är beroende på graden av atypi i epitelet. Tio-årsöverlevnaden för låggradiga tumörer (högt differentierade) är 68 %, för intermediära 38 % och för höggradiga (lågt differentierade) 3 % (186).

6.1.6 Information i remissens svarsdel

Remissens svarsdel ska innehålla uppgifter om följande:

Preparat: Ovarier höger, vänster, oment, lymfkörtlar med mera.
Tumör: Utseende samt mått, tredimensionellt vid solida tumörer.
Tumörlokalisation: Höger, vänster, bilateral. Ovarium, tuba, peritoneum.
Kapselengagemang: Genomväxt av ovarialkapseln och/eller ytväxt på ovarier/tubor eller inte. Kommenteras i både den makroskopiska och mikroskopiska beskrivningen.
Histopatologisk typ
Differentieringsgrad: Gäller endometrioida tumörer, se nedan
Spridning utanför ovariet: Eventuell spridning till lymfkörtlar + antal. Skilj på metastaser och serösa implantat i peritoneum och oment. Notera: lymfkörtelengagemang ses ofta i samband med serös borderlinetumör, utan att detta påverkar diagnosen. Vid simultan tumörförekomst i uterus, ange spridning eller simultana tumörer.
Diagnos: Tumörtyp, origo (höger, vänster, peritoneum, bilateralt), engagerade respektive oengagerade organ/lokaler, kapselengagemang/genombrott/kapseln oengagerad.

6.1.7 Rekommenderade klassifikationssystem

Epiteliala tumörer med flera epiteltyper, där mängden av respektive epiteltyp överstiger 10 % av tumörmängden, benämns och kodas som blandade tumörer, enligt WHO. Alternativt kodas varje epiteltyp separat.

6.1.7.1 Borderlinetumörer

Denna grupp av tumörer är en specifik undergrupp av epiteliala tumörer. Jämfört med den benigna motsvarigheten har dessa ett proliferativt och atypiskt epitel. Dessa kallas i en del publikationer för atypisk prolifererande tumör (APT).

De vanligaste borderlinetumörerna är de serösa (cirka 55 %). Därefter kommer de mucinösa (cirka 40 %, dock 70 % i Asien). Övriga typer är sällsynta. Av de serösa borderlinetumörerna upptäcks 70–90 % i stadium I.

6.1.7.1.1 *Serös borderlinetumör (ICD-O 8442/1, mikropapillär typ 8460/2)*

Definition:

- Histologiskt lätta–måttliga kärnatypier
- Mitoser
- Epitelproliferationer, oftast papillär med ”tufting” (tofsighet) och avknoppande epitelförband.

Dessa förändringar ska ses i mer än 10 % av tumörepitelet för borderlinediagnos.

Spridda små foci med <u>mikropapillär eller kribriform växt</u> kan ses i borderlinetumörer. Med mikropapillär växt menas ”icke-hierarkiskt förgrenade” utskott 5 gånger så långa som breda. Mindre vanligt är solida eller kribriforma

områden. Om den mikropapillära växten överstiger 5 mm i största utbredning, ska detta tas upp i PAD-svaret eftersom tumören då är associerad med högre stadium och invasiva implantat. Detta ska anges som ”serös borderlinetumör mikropapillär variant” (ICD-O 8460/2). (I en del litteratur kallas dessa tumörer ”låggradig serös icke-invasiv tumör” eller ”låggradigt seröst intraepitelialt adenokarcinom”.) Serös borderlinetumör kan uppstå primärt i peritoneum respektive tuba.

För prognostiska faktorer, se avsnitt 12.1 Borderlinetumörer.

Observera att invasiva implantat enligt WHO 2014 ska bedömas som låggradig serös cancer (LGSC) med kodning ICD-O 8460/3.

6.1.7.1.1.1 *Mikroinvasion*

Fokal mikroinvasion i stromat < 5 mm ses i 10–15 % av fallen, med små ansamlingar eller dissocierade med atypiska celler i lakunära hålrum, av samma typ som eller med mer riklig eosinofil cytoplasma än den ytliga komponenten, oftast utan stromareaktion. Detta växtsätt har samma goda kliniska prognos som borderlinetumörer utan mikroinvasion (187).

6.1.7.1.1.2 *Lymfkörtelengagemang*

Lymfkörtelengagemang förekommer i 25–50 % av fallen. Detta är relaterat till tumörförekomst i peritoneum, men ej med mikroinvasion och har tolkats som upptag via peritonealhinnan, snarare än invasionstecken (188).

6.1.7.1.1.3 *Peritoneala tumörmanifestationer*

Vid serösa borderlinetumörer ses ofta tumörväxt i peritoneum. Dessa ska differentieras mot endometrios och endosalpingios, vilka är benigna. Morfologiskt indelas implantat i *icke-invasiva* (epiteliala eller desmoplastiska) och *invasiva*. Icke-invasiva implantat har en godartad prognos motsvarande serös borderlinetumör med växt på ovarialytan (stadium IC), men den invasiva typen är ett prognostiskt dåligt tecken och ska diagnostiseras som LGSC. Invasiva implantat är dock relativt sällsynta och ses i cirka 10 % av fallen men oftare vid mikropapillär typ (186, 189, 190).

6.1.7.1.2 *Mucinös borderlinetumör (ICD-O 8472/1)*

Prognosen för patienter med mucinös borderlinetumör i stadium I (80–90 %) är utomordentligt god. Väldokumenterade fall med implantat saknas (skilj mot metastas), varför alla i princip är stadium I.

Mikroskopiskt ses rikligt med bägarceller som prolifererar i filiforma papiller, med kärnatypier, mitoser och minskad mucinproduktion. Den immunhistokemiska profilen är lik mucinösa tumörer i andra organ.

6.1.7.1.2.1 *Intraepitelialt karcinom*

Mucinös borderlinetumör med intraepitelialt karcinom i stadium I har utmärkt prognos med 95–100 % 5-årsöverlevnad. Kriteriet för detta är icke-invasiv tumörväxt med grav kärnatypi.

6.1.7.1.2.2 *Mikroinvasion*

Mikroinvasion definieras som stromainvasion med små foci av enstaka celler eller körtlar där dessa foci inte överstiger 5 mm i största diameter. Foci av mikroinvasion ändrar inte den goda prognosen för mucinös borderlinetumör, 95 % överlevnad.

6.1.7.1.3 *Seromucinös borderlinetumör (ICD-O 8474/1)*

(Synonymer: Mucinös borderlinetumör av müllersk typ alternativt endocervikalliknande, atypisk proliferativ seromucinös tumör).

Dessa har tidigare sorterats in under vanliga mucinösa borderlinetumörer, och motsvarar cirka 15 % av dessa. En minoritet är mer avancerade än stadium I med implantat eller lymfkörtelförekomst. Ca 1/3 är associerade med endometrios. Arkitektur som vid serös borderlinetumör med komplex papillär arkitektur med förgreningar och epitelial tofsighet. Epitelet är endocervikalliknande mucinöst eller seröst, men även endometrioitt eller urotelliknande epitel kan ses. Bägarceller finns inte.

6.1.7.1.4 *Endometrioid borderlinetumör (ICD-O 8380/1)*

Dessa är ovanliga tumörer (0,2 % av alla epiteliala ovarialtumörer) med två karakteristiska arkitektoniska typer, nämligen adenofibromatös och glandulär/papillär. Endometrios i ovariet är mycket vanligare än benigna endometrioida tumörer i ovariet.

6.1.7.1.5 *Klarcellig borderlinetumör (ICD-O 8313/1)*

Denna tumör är mycket sällsynt och karakteriseras av större och mindre cystor/tubulära formationer med en- eller tvåskiktat atypiskt ”hobnail”-epitel mot ett fibröst kollagenrikt stroma. Klarcellig borderlinetumör är svår att differentiera mot klarcellig cancer (191).

6.1.7.1.6 *Borderline-Brennertumör (ICD-O 9000/1)*

Denna tumör är också mycket sällsynt. De är oftast unilaterala och i stadium I. Morfologiskt har dessa i den intracystiska papillära delen bilden av en låggradig uroepitelial icke-invasiv papillär tumör, och bör ha en komponent av benign Brennertumör för att kunna diagnostiseras som borderline-Brennertumör.

6.1.7.2 Adenokarcinom

6.1.7.2.1 *Serös ovarialcancer*

Seröst adenokarcinom i ovariet kan indelas i två typer: låggradig serös ovarialcancer som morfologiskt har en hög differentieringsgrad och höggradig serös ovarialcancer som morfologiskt ofta har en låg differentieringsgrad.

6.1.7.2.1.1 *Låggradiga serösa cancer (ICD-O 8460/3)*

Motsvarar < 5 % av epitelial ovarialcancer. Variant med mikropapillär växt finns. Morfologiskt skiljer sig dessa tumörer från borderlinetumörer genom att uppvisa infiltration. Generellt ses mer atypi och högre grad av epitelial proliferation.

6.1.7.2.1.2 *Höggradig serös cancer (ICD-O 8461/3)*

Denna typ utgör cirka 70 % av all epitelial ovarialcancer. Två tredjedelar av patienterna med denna typ av serös ovarialcancer diagnostiseras i sena stadier då tumören har spritt sig till övriga organ i bukhålan och ofta till paraaortala körtlar. Morfologiskt är dessa serösa cancrar ofta lågt differentierade och mitosrika. Solida band med tumör kan likna urotelial cancer, ibland benämnda ”transitional cell like”. Ibland ses denna bild vid endometrioid typ.

Psammomkroppar ses ofta vid seropapillärt växtsätt men kan förekomma vid andra epiteltyper, till exempel endometrioida tumörer.

6.1.7.2.2 *Mucinös ovarialcancer (ICD-O 8480/3)*

Mucinös cancer utgör cirka 3–4 % av all ovarialcancer. Tidigare högre angivna siffror bedöms bero på en feldiagnostik av metastatiska gastrointestinala tumörer klassade som primär ovarialtumör. Mucinös cancer är nästan alltid begränsad till ovariet; vid spridning ska metastas misstänkas. Mucinös tumörkomponent kan ses vid: Brennertumörer, Sertoli-Leydigcelltumörer, teratom, granulosacellstumörer och karcinoider.

Mucinösa tumörer med expansivt växtsätt (så kallat expansile infiltration) med tättliggande körtlar utan eller med minimal stromainvasion definieras som invasiva cancrar om dessa områden är 5 mm eller mer i största diameter. Denna typ av invasivitet är den vanligaste i primär mucinös ovarialcancer. Vid destruktiv stromainvasion ska metastas övervägas.

6.1.7.2.2.1 *”Mural nodules”*

”Mural nodules” innebär solitt område i väggen och kan bestå av stromala reaktiva förändringar med polygonala och spolformade celler med mitoser och jätteceller (CD68+). De uppträder tillsammans både med benigna tumörer, borderlinetumörer och maligna mucinösa tumörer, men har ingen negativ prognostisk effekt om den mucinösa tumören är i stadium I och inte har rupturerat.

”Mural nodules” måste differentieras från anaplastisk cancer. Anaplastisk cancer har stora polygonala celler med grava kärnatypier, ofta riklig eosinofil cytoplasma och ibland fokal körtelbildning. I sällsynta fall har de även en rent sarkomatös komponent. Patienter med anaplastisk cancer har dålig prognos.

6.1.7.2.3 *Endometrioid ovarialcancer (ICD-O 8380/3)*

Endometrioid ovarialcancer utgör 10 % av all ovarialcancer. I 42 % ses samtidig endometrios. Oftast stadium I men 17 % är bilaterala. 80 % har förhöjt CA 125 i

serum. Höggradig tumör är svår att skilja från serös cancer, immunhistokemisk undersökning kan eventuellt hjälpa.

Molekylärgenetiska studier har visat att en stor andel endometrioida ovarialcancrar utgår från en malignifiering av endometrios. Dessa tumörer med relation till endometrios är högt differentierade och oftast i stadium I.

Samtidig (synkron) endometrioid cancer i ovarium och uterus ses i cirka 15–20 % av fallen. Låggradig endometrietumör, associerad med hyperplasi utan endometrieinvasion, talar för simultan ovarialtumör framför allt om endometrios, adenofibrom eller endometrioid borderlinetumör föreligger samtidigt. I sådana fall ses en 5-årsöverlevnad på 70–92 %. Nodulärt växtsätt, bilateralitet samt invasion i kärl och tubarvävnad talar däremot för metastas.

6.1.7.2.3.1 *Differentialdiagnos*

Det kan vara svårt att skilja endometrioida tumörer med sex-cordmönster från Sertoli-Leydigcelltumörer (SLCT), men patienter med dessa tumörer är ofta yngre (medelåldern vid diagnos är 25 år) och dessutom är stromacellstumörer oftast negativa vid immunhistokemisk färgning för EMA (Epitelial Membrane Antigen). Sekretorisk typ med hög differentiering, lätta kärnatypier och klar cytoplasma kan förväxlas med mucinösa eller klarcelliga tumörer.

6.1.7.2.4 *Klarcellig ovarialcancer (ICD-O 8310/3)*

Klarcellig ovarialcancer utgör cirka 10 % av epiteliala maligniteter, och har ett klart samband med endometrios i ovariet och lilla bäckenet. Cirka 50–70 % av klarcelliga cancrar anses utgå från endometrios. Klarcellig cancer graderas inte. I stadium I anses tumörer med klarcellig histologi ha samma prognos som andra ovarialcancrar. Däremot är klarcelliga tumörer med utbredning utanför ovarierna ett dåligt prognostiskt tecken. Histologiskt växer dessa i tubulocystiska, papillära och solida områden. Klarcelliga tumörer är oftast maligna, det vill säga klarcellig borderlineovarialtumör är ytterst sällsynt, se ovan.

6.1.7.2.4.1 *Differentialdiagnos*

Könscellstumörer (EMA negativ), endometrioitt adenokarcinom av sekretorisk typ, steroidcellstumörer (fettinnehållande, alfa-inhibin positiv).

6.1.7.2.5 *Carcinosarkoma ovarii (ICD-O 8980/3)*

(Synonym: Malign müllersk blandtumör, malignant mixed mesodermal tumor)

Morfologi och epitelialt ursprung är likt karcinosarkom med ursprung i uterus. Klinik och spridningssätt är likt mönstret för serös ovarialcancer. Enligt monoklonalitetsanalyser representerar denna typ en lågt differentierad tumör av epitelialt ursprung. Förutom adenokarcinom, en epitelial komponent som oftast har serös eller endometrioid differentiering, ses metaplastisk sarkomatös växt vilken kan förekomma som homolog typ (fibro-, endometriestroma- och leiomyosarkom) eller som heterologa strukturer (främmande för uterus, till exempel kondro-, rabdomyo- eller osteosarkom). Epitelialt ursprung med samma p53-mutation i både epitelial och sarkomatös komponent. Den epiteliala delen

uttrycker nästan alltid Pax8 och WT1, men kan tappa den keratinpositiviteten och vara vimentpositiv. Den sarkomatösa komponenten kan uttrycka keratinpositivitet.

6.1.7.2.6 *Malign Brennertumör (ICD-O 9000/3)*

Motsvarar mindre än 5 % av Brennertumörerna. I typiska fall ses en komponent med benign Brennertumör. Mer än 80 % är stadium I, 12 % är bilaterala. Mikroskopiskt ses oregelbundna områden med en bild liknande malign urotelial cancer, ibland skivepitelceller. Mucinösa körtlar och (sällsynt) mucinöst adenokarcinom kan ses. Om ingen benign komponent eller borderlinekomponent med Brennertumör identifieras, ska man överväga HGSC eller endometrioid cancer med utrotelliknande växtsätt. Immunhistokemiskt utfall liknande benign Brennertumör, med varierande utfall i den invasiva komponenten. Stadium IA har 88 % 5-årsöverlevnad. Vid spridning beter sig tumören som andra ovarialcancrar.

6.1.7.2.7 *Odifferentierat karcinom*

För denna diagnos krävs att celltyper eller andra karakteristiska för specifika epiteliala ovarialcancrar inte förekommer. Dessa tumörer är högaggressiva.

6.1.7.3 Tumörgradering av adenokarcinom

- Endometrioid ovarialcancer graderas enligt WHO som endometrietumörer, det vill säga enligt FIGO-systemet:
  - FIGO-grad 1: < 5 % solid tumörkomponent
  - FIGO-grad 2: 5–50 % solid tumörkomponent
  - FIGO-grad 3: > 50 % solid tumörkomponent

  Vid höggradig nukleär atypi uppgraderas tumören till nästkommande FIGO-grad. Skivepiteldifferentiering och morulabildning utesluts i bedömningen av solid tumörkomponent.

- Mucinösa och klarcelliga adenokarcinom graderas inte.

- Serösa adenokarcinom har tidigare graderats enligt WHO i ett 3-gradigt system enligt Silverberg (192) se föregående version av det nationella vårdprogrammet.
  - Från och med 1 januari 2014 rekommenderas att gradering av invasivt seröst adenokarcinom sker enligt ett 2-gradigt system enligt Malpica (193, 194).
  - Grunden till detta system är tumörernas olika biologiska beteenden och skilda molekylärgenetiska avvikelser, som ger olika prognos och som kräver skilda behandlingar. Systemet bygger i första hand på en bedömning av kärnatypi. I gränsfall kan mitosfrekvens användas som andrahandskriterium.

Gradering av adenocarcinom har tidigare skett i olika differentieringsgrader. Förenklat kan följande översättning göras;

Hög differentieringsgrad motsvarar låggradig serös cancer respektive endometrioid cancer FIGO grad 1

Medelhög differentieringsgrad motsvarar endometrioid cancer FIGO grad 2. Majoriteten serös cancer som tidigare bedömdes ha medelhög differentieringsgrad skulle numera klassificeras som höggradig serös cancer.

Låg differentieringsgrad motsvarar idag höggradig serös cancer respektive endometrioid cancer FIGO grad 3

Morfologi

- Serös låggradig cancer (LGSC)
  Kärnatypi: Monomorfa, lätt–måttlig kärnatypi, borderlineliknande områden. Ibland tydlig nukleol.
  Mitoser: Vanligen < 10–12 mitoser/10 hpf
  Arkitektur: Utbredd papillär arkitektur i kombination med invasion. Ofta rikligt, ibland mycket rikligt med psammomkroppar. Uppklarning kring papillerna.
  Immunhistokemi: ”Wild-type” infärgning i p53, fokal, fläckvis.
- Serös höggradig cancer (HGSC)
  Kärnatypi: Stora atypiska celler med tydlig nukleol, stor variation i kärnstorleken > 3 ggr.
  Mitoser: Rikliga (> 12/10 hpf), ofta abnorma.
  Arkitektur: Papiller av varierande kaliber, solid växt och områden med slitsformade lumina. Antalet psammomkroppar varierar. Nekroser.
  Immunhistokemi: P53 är diffust (> 75 %) och starkt positiv i 90 % av fallen, och i 10 % av fallen muterad så att immunhistokemin blir helt negativ (mindre än wild-type).

6.1.7.4 Peritonealcancer (cancer i bukhinnan) av müllersk typ

- Primär peritonealcancer är, liksom i cancer i ovariet, oftast serös och skiljer sig inte morfologiskt eller immunhistokemiskt från ovarialcancer av motsvarande typer.
- Den låggradiga serösa cancertypen har samma bild som invasiva implantat.
- Endometrios i bukhålan kan ge upphov till cancer av endometrioid, klarcellig eller seromucinös typ.
- Kriterier för serös peritonealcancer enligt WHO 2014 är att ovarier och tubor ska vara tumörfria.

6.1.7.4.1 *Differentialdiagnos*

Mesoteliom, framför allt med epitelialt (papillärt) växtsätt som oftast har mindre kärnatypi, lägre och enkelradigt epitel. Psammomkroppar kan ses.

6.1.7.5 Tubarcancer (cancer i äggledaren)

Seröst tubart intraepitelialt karcinom (STIC) är främst observerat hos patienter med BRCA-mutationer och bröstcancerpatienter. Förändringar av p53- och BRCA-tumörsuppressorgenerna ligger troligen till grund för en cancerutveckling i

tuban. Malignifiering av tubarepitelet i distala tuban tros också ha ett samband med utveckling av såväl ovarial- som peritonealcancer. Dessa rön innebär för patologer att undersökningen av tuban bör vara mycket noggrann framför allt vid profylaktisk salpingooforektomi, all tubar- och ovarialvävnad bör bäddas.

Den primära cancern är i 2/3 av serös typ, men i övrigt kan samma tumörtyper som i ovariet uppträda, framför allt vid endometrios. Tubarkarcinom sprider sig tidigt till peritoneum.

För Snomedkoder och ICD-10-koder, se bilaga 3 och 4.

6.1.7.5.1 *Differentialdiagnos*

Kronisk salpingit med epitelproliferationer. Epitelförändringar i form av atypiska, hyperkromatiska celler ses inte sällan i tubarepitelet. För att klassa förändringarna som cancer in situ-växt krävs mitoser.

6.2 Stadieindelning enligt FIGO

Den viktigaste prognostiska faktorn vid ovarialcancer är sjukdomens utbredning, d.v.s. dess stadium. Sjukdomens stadium är starkt styrande för vilka behandlingsrekommendationer som ges. Den klassifikation som används i Sverige och internationellt är FIGO-klassifikationen, ursprungligen från 1988 (195) men reviderad 2013 (196). Sverige började tillämpa den nya stadieindelningen 1 januari 2014. Observera att stadium I inte kan anges för primär peritonealcancer. Substadium måste anges för samtliga stadier inklusive stadium IC (IC1, IC2 eller IC3) och stadium IIIA1 (IIIA1 (i) eller IIIA1 (ii)). Stadium IIIA1 inkluderar enbart retroperitoneala lymfkörtlar, d.v.s. utan peritonealcancer ovanför bäckenet. Om stadium inte kan anges p.g.a. saknade uppgifter anges stadium X. Om substadium av samma skäl inte kan anges används IX, ICX, IIX, IIIA1X eller IVX. Detta ska endast göras i undantagsfall. Tumörutbredning från oment till mjälte eller lever (stadium IIIC) bör åtskiljas från isolerade parenkymatösa metastaser (stadium IVB).

Stadieindelningen är kirurgisk och enligt FIGO:s regler för klassifikation ska histologisk verifikation av diagnosen föreligga. Enligt dessa regler ska laparotomi utföras innefattande bukcytologi, hysterektomi, salpingooforektomi bilateralt, omentektomi, biopsier från alla misstänkta förändringar såsom i mesenterium, lever, diafragma, lymfkörtlar i bäcken och paraaortalt. Cytologisk eller histologisk verifiering krävs vid misstanke om metastasering till retroperitoneala lymfkörtlar. För mer detaljerad beskrivning av principer för kirurgisk stadieindelning och operationsjournal, se avsnitt 9.2 Kirurgi.

I den reviderade FIGO-klassifikationen för stadieindelning anges att histologisk typ ska anges vid stadieindelningen med följande alternativ:

- höggradig serös cancer (HGSC)
- endometrioid cancer (EC)
- klarcellig cancer (CCC)
- mucinös cancer (MC)
- låggradig serös cancer (LGSC)
- övriga eller oklassificerbara
- maligna germinalcellstumörer och
- potentiellt maligna könssträngs-stromacellstumörer.

Se vidare avsnitt 6.1 Histopatologi.

Tabell 3. FIGO-stadieindelning för ovarial-, tubar- och primär peritonealcancer 2013

Stadium I	Tumören är begränsad till ovarium/ovarier eller tuba/tubor		
	IA	Tumören är begränsad till ena ovariet med intakt kapsel eller en tuba. Ingen tumörväxt på ovariets eller tubans yta. Inga maligna celler i ascites eller buksköljvätska.	
	IB	Tumören är begränsad till båda ovarierna med intakta kapslar eller båda tuborna. Ingen tumörväxt på ovariernas eller tubornas ytor. Inga maligna celler i ascites eller buksköljvätska.	
	IC	Tumören är begränsad till ena eller båda ovarierna eller tuborna, med någondera av följande:	
		IC1	Tumörruptur under operationen
		IC2	Kapselruptur före operationen eller tumörväxt på ovarial- eller tubarytan
		IC3	Maligna celler i ascites eller buksköljvätska
Stadium II	Tumören engagerar ena eller båda ovarierna eller tuborna med utbredning i bäckenet (nedom linea terminalis) eller primär peritonealcancer		
	IIA	Tumörutbredning till och/eller implantationer på uterus och/eller tubor och/eller ovarier	
	IIB	Tumörutbredning till andra pelvina intraperitoneala vävnader	
Stadium III	Tumören engagerar ena eller båda ovarierna eller tuborna eller är en primär peritonealcancer, med cytologiskt eller histologiskt verifierad spridning till peritoneum utanför bäckenet och/eller metastasering till retroperitoneala lymfkörtlar		
	IIIA1	Enbart cytologiskt eller histologiskt verifierade retroperitoneala lymfkörtelmetastaser	
		IIIA1 (i)	Alla metastaser ≤ 10 mm i största omfång
		IIIA1(ii)	Någon metastas > 10 mm i största omfång
	IIIA2	Mikroskopiska extrapelvina (ovanför linea terminalis) peritoneala tumörmanifestationer med eller utan retroperitoneala lymfkörtelmetastaser	
	IIIB	Makroskopiska peritoneala extrapelvina (ovanför linea terminalis) metastaser ≤ 2 cm i största omfång, med eller utan retroperitoneala lymfkörtelmetastaser	
	IIIC	Makroskopiska peritoneala extrapelvina (ovanför linea terminalis) metastaser > 2 cm i största omfång, med eller utan retroperitoneala lymfkörtelmetastaser. Inkluderar tumörengagemang av lever och mjältkapslar utan parenkymengagemang av något av dessa organ.	
Stadium IV	Fjärrmetastaser exkluderande peritonealmetastaser.		
	IVA	Pleuravätska med cytologiskt verifierade maligna celler	
	IVB	Parenkymmetastaser och/eller metastaser till organ utanför bukhålan (inkluderande inguinala lymfkörtelmetastaser och lymfkörtelmetastaser utanför bukhålan)	

Stadium I kan inte anges för peritonealcancer. Substadium måste anges för samtliga stadier inklusive stadium IC och stadium IIIA1. Om stadium inte kan anges p.g.a. saknade uppgifter anges stadium X. Om substadium av samma skäl inte kan anges används IX, ICX, IIX, IIIA1X eller IVX. Detta ska endast göras i undantagsfall. Tumörutbredning från oment till mjälte eller lever (stadium IIIC) bör åtskiljas från isolerade parenkymatösa metastaser (stadium IVB).

6.3 Prognostiska faktorer

En prognostisk faktor ger information om det sannolika sjukdomsförloppet (sjukdomens naturalförlopp) till skillnad från en behandlingsprediktiv faktor som ger information om sannolikheten att svara på en specifik behandling. Med hjälp av prognostiska faktorer skiljs patienter med högre risk för återfall från dem med lägre risk, för vilka tilläggsbehandling kan begränsas. Starten av cytostatikabehandlingen bör startas inom 28 dagar efter genomgången kirurgi, för patienter som medicinskt bedöms klara av detta (⊕⊕).

6.3.1 Prognostiska faktorer i klinisk rutin

6.3.1.1 Stadium

Tumörens utbredning (FIGO-stadium) vid diagnos är en av de viktigaste prognostiska faktorerna för långtidsöverlevnad och bot. Många patienter kan leva länge med cancersjukdom, varför det är relevant att studera såväl 5- som 10-årsöverlevnad, se avsnitt 3.1 Epidemiologi. Överlevnaden sjunker med ökat stadium men prognosen skiljer sig även inom varje stadium (195).

Cirka 30 % av all ovarialcancer diagnostiseras i stadium I. I denna grupp är 5-årsöverlevnaden hög, oftast mer än 80 % (197). För patienter med hög eller medelhög histologisk grad av tumörer i stadium IA och IB är den sjukdomsfria och totala 5-årsöverlevnaden över 90 % (198). Prognostiska faktorer i stadium I som är associerade med sämre prognos är lågt differentierade tumörer och stadium IC (139, 197). I internationella sammanställningar rapporteras en väsentligen högre 5-årsöverlevnad vid stadium IIIA (47 %) jämfört med stadium IIIC (33 %).

6.3.1.2 Betydelse av lymfkörtelmetastasering

Lymfkörtelutrymning vid tidig ovarialcancer är viktigt att utföra för korrekt stadieindelning och riskbedömning. Enligt den nya FIGO-stadieindelningen klassificeras ovarialcancer med retroperitoneala lymfkörtelmetastaser till stadium IIIA1 (196). Cirka 10 % av ovarialcancern med spridning utanför bäckenet är enbart lokaliserad till retroperitoneala lymfkörtlar. Retrospektiva studier talar för att dessa patienter har en betydligt bättre prognos jämfört med patienter som klassificerats till stadium III på grund av metastaser i bukhålan med största diameter över 2 cm (199, 200). Överlevnaden för patienter med stadium III baserat enbart på lymfkörtelmetastaser varierar mellan 58 och 84 %, jämfört med 18–36 % vid makroskopisk peritoneal karcinomatos (201).

Huruvida systematisk paraaortal och pelvin lymfkörtelutrymning vid avancerad ovarialcancer har terapeutisk betydelse är oklart, men retrospektiva studier talar

för att omfattningen av ingreppet och antalet positiva lymfkörtlar kan ha prognostisk betydelse (202, 203). I en randomiserad kontrollerad studie inkluderande 427 patienter utvärderades effekten av systematisk lymfkörtelutrymning jämfört med enbart resektion av förstorade lymfkörtlar (204). Resultaten visade en förlängd progressionsfri överlevnad motsvarande 5 månader för gruppen som genomgått systematisk lymfkörtelutrymning men ingen skillnad i total 5-årsöverlevnad (48,5 % versus 47 %). Resultaten från en exploratorisk analys av tre prospektiva randomiserade studier omfattande 1 924 patienter talar för att systematisk lymfkörtelutrymning kan vara värdefull för patienter som opererats till makroskopisk tumörfrihet (205). För denna grupp var medianöverlevnaden 108 månader efter lymfkörtelutrymning jämfört med 83 månader (0 = 0,0081) för dem som inte genomgått lymfkörtelutrymning. Effekten och säkerheten av lymfkörtelutrymning vid makroskopisk tumörfrihet utvärderas i en pågående randomiserad kontrollerad studie, den så kallade LION-studien.

6.3.1.3 Ålder

Det finns fynd som talar för att ålder är en oberoende prognostisk faktor vid epitelial ovarialcancer även om motsägelsefulla resultat finns rapporterade. Yngre kvinnor har oftare tidigt stadium vid diagnostillfället och tumörerna är oftare högt differentierade, jämfört med ovarialcancer hos äldre kvinnor. En stor populationsbaserad studie omfattande 28 165 kvinnor visade att mycket unga kvinnor (< 30 år) hade signifikant längre sjukdomsfri 5-årsöverlevnad jämfört med ålderskohorten 30–60 år respektive kohorten som var äldre än 60 år. Skillnaden bestod även efter justering för stadium, differentieringsgrad och kirurgisk behandling (206). Resultaten talar för att det möjligen kan finnas andra underliggande faktorer, såsom tumörbiologi, som kan förklara dessa fynd.

6.3.1.4 DNA-ploidi

Huruvida DNA-ploidi är en oberoende prognostisk faktor vid ovarialcancer är oklart och motsägelsefulla fynd finns rapporterade. I flera studier har DNA aneuploidi visat sig vara en oberoende ogynnsam prognostisk faktor (207-209), medan andra studier inte kunnat bekräfta denna observation (210-213).

För den prognostiska betydelsen av tumörmarkörer i blod, se avsnitt 5.6.

6.3.2 Prognostiska faktorer vid tidig ovarialcancer (stadium I)

6.3.2.1 Gradering och histologisk typ

Histologisk grad är den starkaste prognostiska faktorn vid tidig ovarialcancer. I en stor retrospektiv studie analyserades data från en internationell databas bestående av 1 545 patienter med stadium I (139). De multivariata analyserna identifierade differentieringsgrad som den starkaste prognostiska indikatorn för sjukdomsfri överlevnad med en hazard ratio (HR) på 3,13 (95 % CI 1,68–5,85) vid en jämförelse mellan medelhögt och högt differentierade tumörer, och en HR på 8,89 (95 % CI 4,96–15,9) vid lågt versus högt differentierade tumörer.

Även gradering av serös cancer enligt Malpicakriterierna (se avsnitt 6.1 Histopatologi) förefaller ha oberoende prognostisk betydelse. I en rikstäckande

dansk populationsbaserad studie omfattande 4 317 kvinnor med serös cancer hade kvinnor med höggradig serös ovarialcancer högre risk att dö (HR 1,9, 95 % CI 1,6–2,3) jämfört med kvinnor med låggradig serös cancer, även vid justering för ålder och stadium (214).

Klarcellig ovarialcancer diagnostiseras, till skillnad från de serösa celltyperna, oftast i tidigt stadium och har en högre frekvens av lymfkörtelmetastasering. De är associerade med stora pelvina expansiviteter och är sällan bilaterala. Det finns en högre incidens av tromboembolism och hyperkalcemi vid klarcelliga tumörer jämfört med andra celltyper. Resultat från retrospektiva studier talar för att prognosen vid klarcellig ovarialcancer i stadium IA är lika god som för den serösa celltypen men vid mer avancerat stadium förefaller prognosen vara sämre och relativ resistens till konventionell platinumbaserad cytostatikabehandling anses föreligga (215-217).

Mucinös ovarialcancer diagnostiseras också oftast i tidigt stadium och utgör knappt 30 % av epitelial ovarialcancer i stadium I. Prognosen för patienter med mucinös ovarialcancer i stadium I är mycket god, med en sjukdomsfri 5-årsöverlevnad på cirka 90 % (139, 218). Förekomst av lymfkörtelmetastaser i FIGO-stadium I är sällsynt (219).

6.3.2.2 Cystruptur

Preoperativ cystruptur har i flera studier visat sig vara en oberoende och ogynnsam riskfaktor. Betydelsen av iatrogen cystruptur har inte varit lika entydig. I studien av Vergote och medarbetare rapporteras för sjukdomsfri överlevnad en HR på 2,65 (95 % CI 1,53–4,56) för preoperativ cystruptur och en HR på 1,64 (95 % CI 1,07–2,51) för iatrogen cystruptur (139). I en metaanalys omfattande 9 retrospektiva studier och 2 382 patienter rapporteras sämre progressionsfri överlevnad (PFS) för de med preoperativ ruptur jämfört med gruppen med iatrogen cystruptur (HR 1,47, 95 % CI 1,01–2,14) respektive de utan ruptur (HR 2,41, 95 % CI 1,74–3,33). Däremot sågs ingen skillnad i PFS mellan iatrogen cystruptur och ingen cystruptur hos patienter som genomgick komplett kirurgisk stadieindelning efterföljt av adjuvant platinum-baserad cytostatikabehandling (220).

6.3.2.3 Malign ascites

Den prognostiska betydelsen av maligna celler i ascites är oklar. Vergote och medarbetare fann ingen prognostisk betydelse av ascites efter justering för differentieringsgrad, cystruptur, FIGO-substadium och ålder. I en selekterad grupp av patienter med högrisk (grad 3, stadium IC–II eller klarcellig celltyp) tidig ovarialcancer från två randomiserade kontrollerade studier (N = 506) rapporteras emellertid en högre risk för recidiv (HR 1,72, 95 % CI 1,21–2,45) vid malign cytologi jämfört med negativ cytologi (215). Samtliga kvinnor i den senare studien hade fått adjuvant behandling.

6.3.3 Prognostiska faktorer vid avancerad ovarialcancer

Ålder, performance status, mucinös eller klarcellig celltyp och resttumör efter primär tumörreducerande kirurgi är sinsemellan oberoende prognostiska faktorer vid avancerad ovarialcancer (221-224).

Bristows och medarbetares klassiska metaanalys omfattande 6 885 patienter med stadium III–IV visade att varje 10 % ökning av den maximala tumörreduktionen var associerat med en 5,5 % ökning av medianöverlevnaden. Patientkohorter med över 75 % maximal tumörreduktion hade en medianöverlevnad på 34 månader, jämfört med 23 månader för patientkohorter med upp till 25 % maximal tumörreduktion (221).

Senare utförda metaanalyser har visat bättre överlevnad för patienter som tumörreducerats till makroskopisk tumörfrihet jämfört med resttumör upp till 10 mm respektive över 10 mm, även vid stadium IV (222, 223, 225).

6.3.4 Ledtider

Tiden från kirurgi till start av cytostatikabehandling är en kvalitetsindikator som debatterats och som alla Sveriges regioner arbetar med. Man har hittills, i de studier som finns publicerade, inte säkert kunnat utröna om detta tidsintervall påverkar överlevnaden (226). De studier som finns är svåra att jämföra eftersom patientgrupperna i dessa studier ser helt olika ut avseende FIGO-stadium, kvarvarande mängd tumör, typ av given cytostatika samt studiepopulationens storlek. Två tyska studier som avhandlar ämnet kom under 2013.

I den mindre men prospektiva OVCAD-studien inkluderades 191 kvinnor med FIGO-stadium III–IV serös ovarialcancer (227). En multivariat analys visade att tiden från kirurgi till start av cytostatikabehandling (≤ 28 dagar versus > 28 dagar, HR 1,73, 95 % CI 1,08–2,78), resttumör och FIGO-stadium var signifikanta prognostiska faktorer för överlevnad. Ledtiden från kirurgi till start av cytostatikabehandling korrelerade signifikant med överlevnad enbart för patienter med resttumör postoperativt. Allmäntillstånd, omfattningen av kirurgin och komplikationer relaterade till kirurgin korrelerade med ledtiden för start av cytostatika.

I den andra men betydligt större (n = 3 326) tyska studien analyserades individuella patientdata från tre prospektiva randomiserade fas III-studier utförda 1995–2002 (228). Mediantid från kirurgi till start av cytostatikabehandling var 19 dagar (range 1–56). Resultaten visade att en fördröjning av starten var associerad med tidigare cancerrecidiv (HR 1,04, 95 % CI 0,97–1,11, per veckas fördröjning) och signifikant kortare överlevnad (HR 1,09, 95 % 1,01–1,2, p = 0,038), men endast för patienter utan resttumör efter primärkirurgi.

I den kliniska vardagen finns många orsaker till att starten av postoperativ cytostatikabehandling kan uppskjutas. Dit hör t.ex. komplikationer efter omfattande kirurgi och olika organisatoriska skäl. Alla dessa faktorer kan också modifiera effekten av associationen mellan ledtid och överlevnad. Endast en prospektiv randomiserad studie skulle kunna klarlägga betydelsen av ledtiden.

Baserat på den litteratur som nu finns rekommenderas att starten av cytostatikabehandlingen så långt möjligt inte skjuts upp utan startas inom 28 dagar efter genomgången kirurgi, för patienter som medicinskt bedöms klara av detta (⊕⊕).

6.3.5 Utvecklingslinjer

Med undantag av CA 125 finns få biomarkörer av prognostisk betydelse vid ovarialcancer. Uttryck av progesteronreceptor (PR) och estrogenreceptor (ER) i ovarialcancervävnad är associerat med förlängd överlevnad i vissa mindre studier, men resultaten har hittills inte validerats.

Nyligen publicerades resultaten från en studie från Ovarian Tumor Tissue Analysis consortium omfattande 2 933 kvinnor med epitelial ovarialcancer (229). PR- och ER-status utvärderades genom centraliserade immunhistokemiska analyser av blindade patologer. PR- och ER-färgning definierades som negativ (< 1 % kärnfärgning), svag (1–49 %) och stark (≥ 50 %). Positivt hormonreceptoruttryck (svagt eller starkt för PR, ER eller båda) var associerat med signifikant förlängd cancerspecifik överlevnad vid endometrioid ovarialcancer jämfört med hormonreceptornegativa tumörer, oberoende av ålder, stadium och differentieringsgrad (HR 0,33, 95 % CI 0,21–0,51). Starkt PR-uttryck var oberoende associerat med förlängd cancer-specifik överlevnad vid höggradig serös cancer (HR 0,71, 0,55–0,91) men detta observerades inte för höggradig serös cancer med svagt uttryck av PR.

Prospektiva randomiserade studier behövs för att utvärdera om hormonreceptorstatus kan användas som behandlingsprediktiva markörer vid endokrin behandling.

6.3.6 Krav på faktorer för användning i klinisk rutin

Det finns i dag ett stort antal exempel på prognostiska och prediktiva faktorer som i tidiga studier visat sig vara lovande, men som i andra visat motsatta resultat. Det är därför av stor vikt att sträva efter att användandet av nya prognostiska och prediktiva faktorer är evidensbaserat, enligt de principer som används inom medicin för övrigt.

Bland annat bör följande aspekter uppfyllas: Resultat i retrospektiva undersökningar ska upprepas i prospektiva kliniska eller retrospektiva metaanalyser (230, 231). Den nya faktorn måste också utvärderas i förhållande till redan etablerade. Ger den någon tilläggsinformation? Innan faktorn kan användas rutinmässigt ska man också ha gjort nödvändig kvalitetskontroll av analysmetoden. Man bör också ta hänsyn till i vilket patientmaterial faktorn är utvärderad, med avseende på eventuell selektion, och om patientmaterialet är populationsbaserat. Rekommendationer för hur prognostiska studier ska rapporteras finns publicerat (232).

6.3.7 Insamling av biologiskt material

6.3.7.1 Målsättning

Eftersom analyser av vävnadsmaterial är av stor vikt för forskning och utveckling av nya behandlingsmetoder, och också kan vara betydelsefulla för behandlingen av enskilda patienter, bör man sträva efter att samla in biologiskt material från så många ovarialcancerpatienter som möjligt. Detta är särskilt viktigt för patienter som deltar i kliniska studier. Insamlandet bör också, om möjligt, utvidgas till att gälla vävnad från metastaser för att se om primärtumörens egenskaper ändras

under tumörprogression. Därutöver kan det vara mer relevant att behandlingen av metastaserande sjukdom baseras på en analys av metastaser snarare än av primärtumören. Patientens godkännande av att vävnad sparas i biobank ska dokumenteras.

6.3.7.2 Tumörbank

Paraffininbäddad vävnad sparas i princip alltid. Att göra TMA (tissue microarray) kan vara ett praktiskt sätt att samla paraffininbäddat material från många patienter för att sedan med till exempel immunhistokemi och in situ-hybridisering utvärdera betydelsen av nya faktorer. Många nya tekniker (cDNA microarray, oligonucleotide array och metoder inom proteomik) kräver, åtminstone för närvarande, ofixerat fryst material (vävnadsbiopsi eller finnålsaspirat). I blod används både serum/plasma och helblod, beroende på vad man vill analysera.

6.3.7.3 Prover

Prover bestående av ofixerat material (vävnadsbiopsi, finnålsaspirat, blod) bör tas om hand och förvaras enligt strikta rutiner. Vävnadsprovernas representativitet och kvalitet måste verifieras. Proverna ska lagras och dokumenteras på ett sådant sätt att det går att koppla ihop information om tumörbankens innehåll med kliniska data. Dessutom ska man enkelt kunna få en överblick av såväl in- och uttag som behållning i banken.

6.3.7.4 Hur ska tumörbanken användas?

Efter godkännande från forskningsetiska kommittéer bör ovarialcancergruppen inom respektive region ha ett avgörande inflytande på hur banken disponeras. För den praktiska handläggningen bör man utse en speciell grupp, vars ansvar är att se till att de uppsatta rutinerna fungerar och att det finns anvisningar för hur proverna ska användas.

7. MULTIDISCIPLINÄR KONFERENS

Rekommendationer

- Multidisciplinära konferenser (MDK) kan förbättra den diagnostiska precisionen, öka användandet av evidensbaserade riktlinjer och i vissa fall förbättra det kliniska utfallet. (⊕⊕)
- Organisatoriska faktorer och formatet på de multidisciplinära konferenserna kan inverka på utfallet av dem. (⊕⊕–⊕⊕⊕)
- Alla patienter med misstänkt avancerad ovarialcancer och patienter med sitt första recidiv, som detekterats kliniskt minst 6 månader efter avslutad primärbehandling, bör diskuteras på en preoperativ MDK.
- Patientkategorier med misstänkt ovarialmalignitet, där tillstånd och behandling inte är väldefinierade, bör diskuteras på en MDK.
- En multidisciplinär postoperativ konferens rekommenderas, där riktlinjer för den postoperativa handläggningen och behandlingen dras upp.

Med multidisciplinär konferens menas att läkare från olika medicinska specialiteter träffas regelbundet (t.ex. varje vecka) för att planera handläggning och behandling av patienter. Observationella studier talar för att samarbete över specialitetsgränserna och gemensam bedömning ger ett bättre grundat behandlingsbeslut, ger förutsättningar för effektivare vårdkedjor med minskade ledtider och ökar deltagandet i kliniska studier (233). Denna typ av konferenser är även viktiga ur utbildningssynpunkt.

Resultaten från flera retrospektiva studier och en prospektiv studie visar att den kliniska handläggningen av patienter med gynekologisk cancer ändras efter MDK i 20–30 % av fallen (234, 235). I majoriteten av fallen beror detta på ändrad histologisk bedömning. I en studie rapporteras att den radiologiska bedömningen ändrades i 10 % av fallen (235). Effekter på överlevnad har inte studerats vid gynekologisk cancer, men en positiv effekt har rapporterats bland annat vid kolorektal cancer (233).

I en systematisk översikt studerades faktorer som kan inverka på kvaliteten av MDK för kliniskt beslutsfattande (236). Tidsbrist, för många fall, för få deltagare, bristande ledarskap och bristande samarbete bidrar till otillräckligt informationsunderlag och försämring av beslutsfattandet. I en interventionsstudie omfattande 1 421 patienter var otillräcklig bild- och funktionsmedicinsk information efterföljt av bristande histologisk information de vanligaste orsakerna till fördröjt beslutsfattande (237). Schemalagd förberedelsetid för alla deltagande specialiteter, träning i samarbete och ledarskap samt deltagande av kontaktsjuksköterskor rekommenderas för att kompensera dessa tillkortakommanden.

Formatet vid en MDK bör bestå av en presentation av patientens sjukdomshistoria, tidigare sjukdomar, allmäntillstånd, status och relevanta laborativa värden. Bild- och funktionsmedicinska bilder demonstreras av en radiolog med kompetens inom gynekologisk bilddiagnostik. Histologiska och cytologiska preparat bör demonstreras av en patolog/cytolog med kompetens

inom gynekologisk patologi/cytologi. Därutöver ska specialister med kompetens inom gynekologisk onkologi och gynekologisk tumörkirurgi medverka för att försäkra kompetens inom kirurgi, medikamentell cancerbehandling och strålbehandling. En kontaktsjuksköterska bör närvara vid konferensen. Handläggnings- och behandlingsrekommendationerna ska dokumenteras i patientens medicinska journal och patienten informeras.

Vårdprogramgruppen rekommenderar att alla patienter med misstänkt avancerad ovarialcancer och patienter med sitt första recidiv bör diskuteras på en preoperativ MDK. Med recidiv menas i detta sammanhang insjuknande i tidigare, till synes utläkt sjukdom, det vill säga komplett remission efter primärbehandling, som detekterats kliniskt minst 6 månader efter avslutad primärbehandling. Därutöver bör patientkategorier där tillstånd och behandling inte är väldefinierade och överenskomna tas upp på en MDK. En multidisciplinär postoperativ konferens rekommenderas också, där riktlinjer för postoperativ handläggning och behandling dras upp. Detta är viktigt även ur utbildningssynpunkt och för att öka deltagandet i kliniska studier.

8. OMVÅRDNAD

8.1 Kontaktsjuksköterska

Den nationella cancerstrategin styrker att varje patient ska erbjudas en kontaktperson på den cancervårdande kliniken med syfte att förbättra informationen och kommunikationen mellan patienten och vårdenheten, och stärka patientens möjligheter till delaktighet i vården (238). Sedan 2010 finns en lagstadgad rätt till fast vårdkontakt (239).

Staten och Sveriges Kommuner och Landsting har enats om en gemensam generell beskrivning av kontaktsjuksköterskans roll och funktion. Enligt den är kontaktsjuksköterskan en tydlig kontaktperson i sjukvården, med ett övergripande ansvar för patienten och de närstående. Beskrivningen togs fram inom projektet *Ännu bättre cancervård* och finns i projektets slutrapport (240). Beskrivningen citeras här i sin helhet:

"**Kontaktsjuksköterskan**

- är tydligt namngiven för patienten
- **har speciell tillgänglighet** och kan hänvisa till annan kontakt när han/hon inte är tillgänglig
- **informerar** om kommande steg
- **förmedlar kontakt** med andra yrkesgrupper utifrån patientens behov
- **ger stöd** till patienten och närstående vid normal krisreaktion
- vägleder till psykosocialt stöd vid behov
- säkerställer patientens **delaktighet** och **inflytande** i sin vård
- bevakar aktivt ledtider.

Kontaktsjuksköterskan har dessutom

- ett tydligt skriftligt uppdrag
- **kunskaper** som regleras av innehåll och avgränsningar i varje patientprocess
- ansvar för att en individuell skriftlig vårdplan upprättas (även om den kan upprättas av andra)
- ansvar för aktiva överlämningar till en ny kontaktsjuksköterska
- uppgiften att delta i multidisciplinära ronder/möten."

Att patienten har erbjudits en namngiven kontaktsjuksköterska ska dokumenteras i patientens journal och om möjligt registreras i kvalitetsregister.

Kontaktsjuksköterskans roll och funktion ska utgå från den nationella beskrivningen men anpassas specifikt efter den process det gäller. Varje vårdenhet ska förtydliga hur kontaktsjuksköterskans uppdrag ska uppfyllas. Kontaktsjuksköterskan har en central roll för rehabiliteringen, se Min Vårdplan och kapitel 14.

Kontaktsjuksköterskan ska vara tillgänglig oavsett i vilket skede i sjukdomsförloppet patienten befinner sig. Detta innebär att patienten kan behöva en kontaktsjuksköterska på flera olika kliniker under behandlingsperioden. Finns misstanke om ovarialcancer när patienten läggs in för primärkirurgi är det en fördel om den sköterska som skriver in patienten också är den som kommer att bli kontaktsjuksköterska. Kontaktsjuksköterskan har den samordnande funktionen i vårdkedjan och ansvarar för aktiva överlämningar. Hon eller han är med vid diagnosbesked, informerar om fortsatt behandling och ser till att förmedla stöd och insatser till patient och närstående efter behov. Hon eller han samordnar vårdplanering för patienter som behöver fortsatt omvårdnad efter utskrivningen och bevakar ledtider.

Kontaktsjuksköterskan ger muntlig och skriftlig information om preoperativa förberedelser, planerade kirurgiska ingrepp och postoperativ omvårdnad.

För patienter som remitteras från hemortssjukhuset till ett gynekologiskt tumörkirurgiskt centrum får man i de regionala vårdprocesserna upprätta en fungerande vårdkedja. Patienten ska då ha en kontaktsjuksköterska på hemortssjukhuset som kan koordinera vårdkedjan. Patienten ska alltid veta vart och till vem hon kan vända sig till.

Inför att patienten ska börja cytostatikabehandling informerar kontaktsjuksköterskan muntligt och skriftligt om den onkologiska behandlingsplanen och vanliga biverkningar av den planerade behandlingen. Det är en fördel om en närstående är med vid ett sådant informationssamtal.

Det är eftersträvansvärt att kontaktsjuksköterskan samt övriga sjuksköterskor som vårdar patienter med ovarialcancer har specialistutbildning i onkologi. Vården av kvinnor med ovarialcancer är avancerad och det krävs specialistkompetens för att kunna minska risken för biverkningar, utöva kvalificerad onkologisk omvårdnad och ge ett psykosocialt stöd.

8.2 Min vårdplan

En individuell skriftlig vårdplan, kallad Min vårdplan, ska tas fram för varje patient med cancer. Det framgår i den nationella cancerstrategin för framtiden (238) och i de patientcentrerade kriterierna som ska utmärka ett regionalt cancercentrum.

Min vårdplan är ett samlat dokument som ska uppdateras kontinuerligt. Namnet Min vårdplan tydliggör att vårdplanen skrivs ***för*** och ***med*** patienten.

Min vårdplan ska innehålla:

- kontaktuppgifter till läkare, kontaktsjuksköterska och kurator samt andra viktiga personer
- tider för undersökningar och behandlingar samt en beskrivning av när olika åtgärder ska ske
- stöd, råd och åtgärder under behandling och rehabilitering
- svar på praktiska frågor och på vad patienten kan göra själv
- information om patientens rättigheter, t.ex. rätten till second opinion
- efter avslutad behandling: tydlig information om hur den fortsatta uppföljningen ser ut, t.ex. vem patienten ska vända sig till
- efter avslutad behandling: en sammanfattning av vården som beskriver vad patienten har varit med om och vad som är viktigt att tänka på.
- Rehabiliteringsåtgärder

9. PRIMÄR BEHANDLING

9.1 Val av behandling

Majoriteten av kvinnorna med epitelial ovarialcancer upptäcks med stadium IIIC–IV. För närvarande består den optimala primärbehandlingen av avancerad ovarialcancer (stadium II–III) av kombinationen kirurgi och läkemedel. Målet med kirurgin är att dels kunna optimera stadieindelningen, dels ta bort så mycket tumör som möjligt (debulking eller cytoreduktion). Cytostatika ges därefter för att behandla de tumördelar som inte kunnat tas bort eller är för små för att synas (mikroskopisk sjukdom). Primärkirurgi följt av cytostatika bör eftersträvas om patientens allmäntillstånd och tumörutbredning tillåter det.

Cytostatika kan ges före kirurgin (så kallad neoadjuvant cytostatikabehandling) i syfte att krympa cancern och ge bättre förutsättningar för att kunna avlägsna all tumör. Detta behandlingsalternativ bör enbart användas i selekterade fall av stadium IIIC–IV. Faktorer som spelar in när man planerar behandlingen är tumörutbredningen i svåråtkomliga områden. Därtill tillkommer faktorer som ko-morbiditet och hög ålder som kan omöjliggöra ett mycket avancerat kirurgiskt ingrepp primärt.

Påtaglig ko-morbiditet, hög ålder och tumörutbredning kan också utgöra grundval för att avråda helt från kirurgi och i stället erbjuda primär icke-kirurgisk behandling.

Alla fall av misstänkt ovarialcancer bör diskuteras på MDK. Postoperativa komplikationer, hög ålder och ko-morbiditet är också faktorer som inverkar på valet av efterbehandling med cytostatika eller målriktade läkemedel.

9.2 Kirurgi

Rekommendationer

- Ingrepp för kirurgisk stadieindelning bör ske enligt FIGO-systemet och utföras av en gynekologisk tumörkirurg. (⊕⊕⊕)
- En komplett kirurgisk stadieprocedur inkluderande pelvin och paraaortal lymfkörtelutrymning bör utföras vid presumtivt stadium I. Detta kan ske som ett två-stegsförfarande. Lymfkörtelutrymning kan undvaras vid låggradig serös eller högt differentierad endometrioid ovarialcancer i presumtivt stadium IA eller IB, samt vid mucinös ovarialcancer i presumtivt stadium I (stadium IA–IC). (⊕⊕⊕)
- Fertilitetsbevarande kirurgi bör efter noggrann diskussion med patienten erbjudas i selekterade fall med låggradig serös, högt differentierad endometrioid eller mucinös ovarialcancer i stadium IA. (⊕⊕)
- Vid avancerad ovarialcancer är målet att utföra tumörreduktion till makroskopisk tumörfrihet. (⊕⊕⊕)
- Om det vid primär kirurgi inte uppnåtts makroskopisk tumörfrihet bör fallet diskuteras på en MDK för ställningstagande till intervallkirurgi, efter 3 (2–4) cykler med cytostatika. (⊕⊕⊕)
- Neoadjuvant cytostatika bör erbjudas till selekterade patienter med stadium IIIC–IV och kirurgiskt mycket svåråtkomliga områden, hög ålder eller påtaglig ko-morbiditet efter diskussion på en MDK. Ställningstagande till fördröjd primäroperation bör ske vid en MDK efter 3 (2–4) cykler med cytostatika. (⊕⊕⊕)

Primär behandling vid ovarialcancer är kirurgi. Makroskopisk radikalitet är den faktor som är starkast associerad till patientens överlevnad. Noggrann preoperativ utredning samt modern anestesiologisk och kirurgisk teknik har under de senaste decennierna minskat operationsdödligheten. Då kirurgin och den postoperativa vården vid avancerad ovarialcancer blivit alltmer omfattande krävs ofta multidisciplinär planering och samarbete.

9.2.1 Terminologi

En enhetlig terminologi för olika typer av kirurgiska ingrepp för ovarialcancer rekommenderas. Använd helst nedanstående terminologi, som också används i Svenska kvalitetsregistret för gynekologisk cancer:

Primäroperation: Primärt terapeutiskt ingrepp som innefattar tumörreducerande kirurgi.

”Restaging”-operation: Kirurgi för stadieindelning, när optimal stadieindelning inte har utförts vid primäroperationen.

Fördröjd primäroperation (primär operation efter neoadjuvant cytostatikabehandling): 2–4 cykler med cytostatika och sedan kirurgi med avsikt att tumörreducera inom 6 veckor; i senare skede kan annan behandling förekomma. Explorativ laparotomi kan ha gjorts före cytostatikabehandlingen.

Intervalloperation: En operation med avsikt att tumörreducera som utförs efter några cykler med cytostatika, hos patienter där man inte kunnat utföra optimal tumörreduktion trots maximalt försök att göra detta, se avsnitt 9.2.5.1.

"Second look"-operation: Explorativ laparotomi för kirurgisk responsbedömning för patienter i komplett klinisk remission efter en avslutad cytostatikaregim.

Operation vid progress (sekundär kirurgi): Till exempel tumörreducerande ingrepp vid recidiv eller palliativ tarmkirurgi.

Explorativ operation: Operation som utförs för diagnos eller för att utreda om tumörreduktion kan utföras. Kan innefatta till exempel omentresektion eller ooforektomi för histologi. Något maximalt försök till tumörreduktion utförs inte.

9.2.2 Principer för kirurgisk stadieindelning och operationsjournal

För att kunna stadieindela på ett korrekt sätt bör operationen och operationsberättelsen följa ett standardiserat mönster. Dokumentera noggrant tumörstatus före och efter tumörreduktion. Gör en sammanfattande bedömning, ange lokalisation och skatta kvarlämnad tumörstorlek i form av längsta tumördiameter på största kvarlämnad tumör eller makroskopisk tumörfrihet. Skriv tydligt om ingreppet betraktas som makroskopiskt radikalt. Fyll i tumörparametrar i kvalitetsregister. Frågorna är konstruerade så att man utifrån svaren ska kunna stadieindela patienten.

Kirurgiska principer för stadieindelning:

- Medellinjesnitt (eller paramediansnitt) för god tillgänglighet till bukhålan.
- Ascites eller buksköljvätska för cytologi, med undantag för stadium III–IV.
- Noggrann inspektion och palpation av alla peritoneala ytor inklusive bursa omentalis, diafragmavalven, leverytan och organ i bukhålan samt alla lymfkörtelstationer (paraaortalt, v. cava inferior inklusive området mellan a. mesenterica inferior och v. renalis, aa. och vv. iliaca communis, externa, interna och obturatorius).
- Multipla systematiska biopsier för stadieindelning från högra diafragmakupolen (kan ersättas med cytologprov taget med borste), paracoliska rännorna, bäckenväggarna, fossa ovarii, blåsperitoneum samt fossa Douglasi.
- Biopsi eller resektion av alla adherenser till tumören.
- Exstirpation av metastassuspekta förändringar inklusive förstorade körtlar.
- Bilateral salpingooforektomi (SOEB) samt total hysterektomi.
- Omentresektion, eventuellt med mobilisering av kolonflexurerna.
- Lymfkörtelutrymning paraaortalt och på bäckenväggarna (indikation se nedan).
- Appendektomi.

9.2.3 Kirurgi vid stadium I

- Kirurgi vid tidig ovarialcancer i förmodat stadium I är laparotomi som ovan beskrivits med buksköljvätska för cytologi, SOEB, total uterusexstirpation, omentresektion, peritoneala biopsier, lymfkörtelutrymning paraaortalt och bilateralt i bäckenet.
- Lymfkörtelutrymning bör endast undvaras vid låggradig serös eller högt differentierad endometrioid ovarialcancer i FIGO-stadium IA–IB, samt vid mucinös ovarialcancer i stadium IA–IC. (⊕⊕)
- Lymfkörtelutrymning omfattar bilateral pelvin och paraaortal lymfkörtelutrymning. (⊕⊕)
- Lymfkörtelutrymningen i bäckenet bör åtminstone omfatta lymfkörtelstationer medialt om a. iliaca externa, ventralt till cirkumflexa iliaca venen, obturatoriuslogen ovan n. obturatorius och anteriort om a. iliaca communis.
- ”Paraaortalt” tas lymfkörtlarna bort precavalt, interaortocavalt och paraaortalt upp till njurvenerna.
- Stadieindelning för tidig ovarialcancer (förmodat stadium I) kan utföras laparoskopiskt, om det utförs av en gynekologisk tumörkirurg med vana av laparoskopi. (⊕⊕)

Cirka 20 % av all ovarialcancer diagnostiseras i stadium I. Huvudregeln för kirurgi vid tidig ovarialcancer i förmodat stadium I är laparotomi som ovan beskrivits med buksköljvätska för cytologi, SOEB, total uterusexstirpation, omentresektion, peritoneala biopsier, lymfkörtelutrymning paraaortalt och bilateralt i bäckenet. Iatrogen cystruptur bör undvikas, se avsnitt 6.3 Prognostiska faktorer.

Patienter med ovarialcancer i till synes stadium I har en risk för lymfkörtelmetastasering på 10–25 %, och har sålunda i själva verket stadium III. Studier har påvisat sämre progressionsfri överlevnad (PFS) och total överlevnad (OS) för patienter med till synes stadium I och som inte genomgått lymfadenektomi (145, 241, 242). Risken för lymfkörtelmetastasering är relaterat till histologisk celltyp och grad samt FIGO-substadium. I en litteratursammanställning var incidensen lymfkörtelmetastaser vid stadium I med serös celltyp 25 % (15/59) och med mucinös celltyp 0/58 (Kleppe et al. 2011). Förekomsten av lymfkörtelmetastaser vid FIGO-grad 1 anges vara 0–6,3 % (medel 4 %), vid differentieringsgrad 2 0–27 % (medel 17 %) och vid differentieringsgrad 3 0–100 % (medel 20 %). I en studie rapporterad från Mayokliniken (N = 190) var förekomsten av bilateral sjukdom, ascites och FIGO-grad oberoende prediktorer för lymfkörtelmetastasering (Powless et al. 2011).

Lokalisationen av lymfkörtelmetastaser är huvudsakligen oberoende av lateralitet av den primära tumören; hos patienter med makroskopisk unilateral tumör förekommer ipsilaterala körtlar i bäckenet hos 39 %, enbart kontralateralt hos 16 % och bilaterala körtlar hos 45 % (219, 243). Förekomsten av ipsilaterala paraaortala lymfkörtlar anges vara 52 %, enbart kontralaterala 18 % och bilaterala paraaortala 30 % (219, 243).

9.2.3.1 Fertilitetsbevarande kirurgi

Rekommendationer

- Vinster (potentiella graviditetsutfall) och risker bör noga diskuteras med kvinnor som önskar genomgå fertilitetsbevarande kirurgi.
- Fertilitetsbevarande kirurgi bör begränsas till kvinnor, som önskar ha kvar sin fertilitet och som diagnostiserats med: (⊕⊕)
  - låggradig serös, mucinös eller högt differentierad endometrioid ovarialcancer stadium IA (efter komplett kirurgisk stadieindelning utan systematisk lymfkörtelutrymning)
  - låggradig serös eller högt differentierad endometrioid cancer i FIGO-stadium IC (efter komplett kirurgisk stadieindelning inkluderande systematisk lymfkörtelutrymning)
  - mucinös ovarialcancer i FIGO-stadium IA–IC (efter komplett kirurgisk stadieindelning utan systematisk lymfkörtelutrymning).
- Vid fertilitetsbevarande kirurgi för ovarialcancer i stadium I rekommenderas:
  - Komplett kirurgisk stadieindelning med systematisk inspektion och om laparotomi palpation av hela bukhålan inklusive bursa omentalis, multipla peritoneala biopsier, omentresektion, buksköljvätska för cytologi och noggrann inspektion av det kvarvarande ovariet). Fullständig systematisk lymfkörtelutrymning pelvint och paraaortalt rekommenderas med undantag av mucinös ovarialcancer eller låggradig serös eller högt differentierad endometrioid cancer i presumtivt stadium IA. (⊕⊕)
  - Om det kvarvarande ovariet bedömts som normalt av en erfaren operatör och preoperativt vaginalt ultraljud visat helt normala förhållanden bör kilresektion undvikas för att inte påverka fertiliteten negativt. (⊕⊕)
  - Ovariebiopsi bör utföras endast av suspekt förändring och enukleation av eventuell cysta. (⊕⊕)
  - Endometriebiopsi bör utföras på grund av risk för samexisterande endometriecancer. (⊕⊕)
- Diskussion bör tas upp om att avlägsna det kvarvarande ovariet efter fullbordat barnafödande.
- Radikal operation bör rekommenderas efter avslutat barnafödande. Vid eventuellt kvarlämnat ovarium bör uppföljning ske i 10 år. (⊕)

Omkring 7–8 % av ovarialcancern i stadium I diagnostiseras hos kvinnor yngre än 40 år. Fem-årsöverlevnaden för kvinnor med ovarialcancer i stadium I anges i olika material till 76–98 %. Fertilitetsbevarande kirurgi vid ovarialcancer är därmed viktig och innebär att minst en del av ett ovarium och hela uterus sparas för framtida graviditeter. Onkologisk säkerhet är essentiell då man frångår den internationella standardbehandlingen med radikal kirurgi. Retrospektiva studier talar för en jämförbar progressionsfri 5-årsöverlevnad på 85 % vid fertilitetsbevarande kirurgi för ovarialcancer i stadium IA och låggradig (högt differentierad) tumör, jämfört med radikal kirurgi. Vid stadium IC och grad 3 rapporteras en 5-årsöverlevnad och recidivfri överlevnad på drygt 65 % efter fertilitetsbevarande kirurgi (244-247).

Det finns ännu inga prospektiva studier av fertilitetsbevarande kirurgi vid ovarialcancer. Det finns dock en systematisk översikt av 15 retrospektiva studier inkluderade 913 kvinnor som genomgått fertilitetssparande kirurgi (248). Recidivförekomsten var, efter en uppföljningstid på i median 6 år, 11,4 % (n = 104). Bland 31 kvinnor med FIGO II/III var recidivfrekvensen högre, 29 %. Recidivförekomsten var 6 % i FIGO IA/grad 1, 12,5 % i FIGO IA/grad 2 och 37,8 % i FIGO IA/grad 3. Enbart FIGO IA/grad 1 och FIGO IC/grad 1 (8,6 %) hade en recidivfrekvens på < 10 %. Recidivförekomsten var 8,6 % vid FIGO IC/grad 1, och 25,0 % i FIGO IC/grad 3. Av de mucinösa tumörerna recidiverade enbart 8,1 %. Totalt blev 254 av 913 kvinnor gravida (27,8 %), och 288 friska barn föddes efter åtminstone 352 graviditeter. Det exakta graviditetsutfallet var svårt att beräkna på grund av ofullständiga data. Förhållandet levande barn vid fullgången graviditet till antalet graviditeter var 77,0 %. Det finns dock brister i de studier som ingår i översikten i form av bland annat inkompletta kirurgiska data, efterbehandling och eftergranskning av PAD, varför det vetenskapliga underlaget är begränsat. Baserat på tillgängligt vetenskapligt underlag bör fertilitetsbevarande kirurgi och efter noggrann information och diskussion begränsas till de kvinnor som önskar ha kvar sin fertilitet och som diagnostiserats med låggradig serös, mucinös eller högt differentierad endometrioid ovarialcancer i stadium IA, och efter komplett kirurgisk stadieindelning inkluderande lymfkörtelutrymning vid låggradig serös eller högt differentierad endometrioid cancer i FIGO-stadium IC. Fertilitetsbevarande kirurgi förefaller säkert vid mucinös ovarialcancer i FIGO-stadium I (246).

Fertilitetsbevarande kirurgi rekommenderas inte vid samtidig endometriecancer, histologisk grad 3 (inkluderar klarcellig ovarialcancer), bilateralt engagemang (FIGO-stadium IB), identifierad hereditär ovarialcancer, eller en histologisk aggressiv celltyp (till exempel anaplastisk tumör, småcellig cancer/neuroendokrin tumör). Dessa rekommendationer överensstämmer väl med de som publicerats av Europeiska sällskapet för gynekologisk onkologi, ESGO (249).

Vinster (potentiella graviditetsutfall) och risker bör noga diskuteras med de kvinnor som önskar genomgå fertilitetsbevarande kirurgi. Studier på området är angelägna. Diskussion bör tas upp om att avlägsna det kvarvarande ovariet efter fullbordat barnafödande. Det finns i dag inga tydliga internationella rekommendationer om uppföljning men tills vidare förblir rekommendationen radikal operation efter avslutat barnafödande. Vid eventuellt kvarlämnat ovarium bör uppföljning ske i 10 år. Denna rekommendation grundar sig på ett bristfälligt vetenskapligt underlag då det finns få rapporter i litteraturen. Emellertid finns vid tidigt upptäckt recidiv chans till kurativ behandling.

9.2.3.2 Laparoskopisk kirurgi vid tidig ovarialcancer

Vid kirurgisk stadieindelning av ovarialcancer krävs god tillgång till hela bukhålan och enligt FIGO ska en vertikal abdominell incision utföras vid tidig ovarialcancer. Laparoskopi leder emellertid ofta till kortare sjukhusvistelse, mindre peroperativ blödning och snabbare återhämtning. För att utvärdera vinster och risker med laparoskopi vid handläggning av ovarialcancer i stadium I utförde Cochrane en systematisk översikt (250). Ingen randomiserad kontrollerad studie identifierades och översikten gav inte stöd för att använda laparoskopi i klinisk rutin vid handläggning av tidig ovarialcancer. Flera retrospektiva studier har

därefter publicerats som adresserar säkerheten, risken för recidiv och överlevnad efter laparoskopisk stadieindelning vid tidig ovarialcancer (251-253) samt även en metaanalys (Park et al 2013). Sammantaget talar dessa studier för att reoperation med laparoskopi för stadieindelning är en säker och effektiv teknik om den utförs av en erfaren gynekologisk tumörkirurg (254) (⊕⊕).

Risken för portmetastaser vid laparoskopi är låg, 1–2 %, och förekommer vanligast vid avancerad sjukdom och karcinomatos. I en retrospektiv studie omfattande 1 694 patienter med intraperitoneal malign sjukdom fick 20 patienter (1,2 %) postoperativa portmetastaser (255). Nitton av de 20 patienterna (95 %) hade karcinomatos då portmetastaserna upptäcktes. Förekomsten av portmetastaser har inte visats inverka på överlevnaden.

Vid förmodat benigna ovarialcystor görs numera ingreppen cystenukleation, ovarialresektion eller ooforektomi oftast laparoskopiskt vilket dock medför ökad risk för cystruptur. För att undvika spill ska man alltid använda en påse när man tar ut cystor eller adnexa. Eftersom stora cystor lättare brister eller spricker vid manipulation är både patientselektion, kirurgisk teknik och användandet av endoskopisk påse av stor vikt för att minska risken för spill av cystmaterial till bukhålan ifall cystan är malign, vilket kan försämra överlevnaden (139).

9.2.4 Primärkirurgi vid avancerad ovarialcancer (stadium II–IV)

Rekommendationer

Primärkirurgi vid avancerad ovarialcancer bör

- utföras av ett erfaret gynekologiskt tumörkirurgiskt team vid ett gynekologiskt tumörkirurgiskt centrum där man behärskar den kirurgiska tekniken och har erfarenhet, uthållighet, kompetenta kirurgpartner och kringpersonal för att hantera dessa operationer och ibland komplicerade postoperativa förlopp (⊕⊕⊕)
- i första hand ha målet ingen makroskopisk kvarlämnad tumör vid primäroperationens avslut (⊕⊕⊕).

Det finns ett flertal studier som talar för att optimal kirurgisk radikalitet vid den primära kirurgin av avancerad ovarialcancer är av största vikt för överlevnaden (157, 221, 225, 256-262). Nyligen har en randomiserad studie startat men tills resultaten är redovisade grundas kunskapen på stora retrospektiva studier och metaanalyser.

En stor metaanalys från 2002 visar att för varje 10 % ökning av andelen maximalt och optimalt tumörreducerade kvinnor förbättras 5-årsöverlevnaden med cirka 5,5 % (221). Man använder en kirurgisk skattning av den största enskilda tumörvävnaden som kvarlämnats (residualvolym) vid operationens slut för att bedöma och skatta prognosen. En amerikansk retrospektiv studie redovisar en signifikant skillnad på överlevnaden mellan kvinnor som blivit makroskopiskt tumörfria med en medianöverlevnad på 106 månader jämfört med 66 månader på kvinnor med ≤ 0,5 cm enskild kvarlämnad tumör (256). Vidare visar en stor europeisk multicenterstudie en klart förbättrad medianöverlevnad på 99 månader hos kvinnor som blev makroskopiskt tumörfria vid primäroperationens avslut vid

stadium IIB–IV jämfört med en medianöverlevnad på 36 månader vid en kvarvarande enskild tumörförändring på 1–10 mm, och 30 månader om det var tumör kvar som var över 10 mm vid primäroperations slut (223).

Målet vid primärkirurgin blir därför först och främst att ställa diagnos, få korrekt stadieindelning samt avlägsna så mycket tumörvävnad som möjligt med hänsyn till att undvika kirurgiska komplikationer och morbiditet. Makroskopisk tumörfrihet vid operationens slut är det optimala målet för den primära kirurgin. Gränsen för signifikant förbättrad överlevnad är vid ingen makroskopisk kvarlämnad tumör vid primäroperations avslut, och prognosen försämras med storleken på den kvarvarande enskilda tumörförändringen. Optimal kirurgisk åtgärd bedöms oftast i litteraturen som kvarlämnad tumör ≤ 1 cm, medan överlevnaden således fortsätter att förbättras ju mer tumör som kan avlägsnas vid primärkirurgin.

Det är svårt att ge en evidensbaserad absolut siffra på i vilken utsträckning makroskopisk tumörfrihet bör uppnås vid primär kirurgi. Parametern kommer följas prospektivt i det svenska kvalitetsregistret för gynekologisk cancer och korreleras till överlevnaden. Internationella högspecialiserade centrum med ultraradikal kirurgi uppger att makroskopisk tumörfrihet uppnås i 60–70 % av fallen som genomgår primärkirurgi (263, 264). Man bör dock känna till att dessa centrum har varierande selektionskriterier för primärkirurgi och att andelen makroskopisk tumörfrihet är starkt beroende av andelen neoadjuvant cytostatikabehandlade patienter. Aletti och medarbetare visar en signifikant ökad sjukdomsfri överlevnad för de kvinnor som blivit opererade av gynekologiska tumörkirurger med en makroskopisk tumörfri frekvens på 44 % jämfört med kirurger med frekvens på 17 % (265). EORTC-GCG (Europeiska samarbetsgruppen) rekommenderar att en gynekologisk tumörkirurgisk enhet bör ha en frekvens på ≥ 50 % makroskopisk tumörfrihet vid operationens slut vid avancerad ovarialcancer för att hålla god kvalitet och standard (266).

I Norge har man centraliserat ovarialcancerkirurgin med gott resultat (267, 268). Danmark centraliserade ovarialcancerkirurgin 2005 och rapporterar en förbättrad överlevnad från specialiserade tumörkirurgiska centrum (269, 270). Man har i Danmark angivit att varje specialiserat tumörkirurgiskt centrum bör ha 40 % makroskopisk tumörfrihet vid operationens slut (271). Makroskopisk tumörfrihet är också en kvalitetsindikator i det svenska kvalitetsregistret.

9.2.4.1 Lymfkörtelutrymning vid avancerad ovarialcancer

Radikalitet och reduktion av kvarvarande tumörvävnad innefattar även makroskopisk tumörvävnad i lymfkörtlar, och klart förstorade lymfkörtlar bör därför tas bort om man kan få god tumörreduktion totalt (202, 204). Betydelsen av systematisk lymfkörtelutrymning pelvint och paraaortalt vid avancerad ovarialcancer är hittills inte till fullo klarlagd. En europeisk sammanläggningsstudie med 1 924 patienter har kunnat påvisa en överlevnadsvinst om man utför en systematisk pelvin och paraaortal lymfkörtelutrymning på de kvinnor där man har kunnat åstadkomma en makroskopisk tumörfrihet vid primäroperationen (205). Medianöverlevnaden ökade med 19 månader (103 mot 84 månader) i gruppen som genomgått en systematisk pelvin och paraaortal lymfkörtelutrymning eller en ökad 5-årsöverlevnad på 67 % i stället för 59 % utan lymfkörtelutrymning. Resultat från en randomiserad studie (Lion) inväntas.

9.2.4.2 Kirurgisk teknik vid avancerad ovarialcancer

Den primära operationen vid avancerad ovarialcancer kan vara en, ur kirurgiskt teknisk synvinkel, mycket krävande operation och bör därför utföras av ett erfaret gynekologiskt tumörkirurgiskt team där man behärskar den kirurgiska tekniken och har erfarenhet, uthållighet, kompetenta kirurgpartner och kringpersonal för att hantera dessa operationer och ibland komplicerade postoperativa förlopp.

Utförande vid primärkirurgin:
Såsom ovan beskrivet vid kirurgiska principer för stadieindelning (avsnitt 9.2.2) samt:

- Buksköljvätska alternativt ascites behöver inte skickas för cytologi för eventuell förekomst av maligna/atypiska celler vid konstaterad avancerad ovarialcancer.
- Omentresektion/-ektomi bör alltid utföras. Omentet reseceras eller avlägnas om möjligt fullständigt. Vid avancerad ovarialcancer bör en suprakolisk omentresektion utföras med fridissektion av omentet från kolon transversum och vänster flexur, öppnande av bursa omentalis och exstirpation av omentet invid ventrikeln. Omentektomi innefattar att man tar bort all befintlig omentvävnad: upp mot mjälten, ventrikeln och mot höger leverlob och gallbädden.
- Exstirpation av all karcinomatos bör om möjligt utföras för att uppnå tumörfrihet.
- Tumörreduktion bör utföras med makroskopisk tumörfrihet som mål och ofta krävs ytterligare kirurgi än ovanstående. Vid avancerade former av ovarialcancer, där bäckenet är fullt av tumör, startar man direkt retroperitonealt, identifierar och frilägger uretärer, iliaca-kärl och kolon och avlägsnar tumörvävnaden ”en bloc”. Tumörväxt på blåsperitoneum är vanligt men tumören brukar respektera urinblåsan, varför man ofta kan skala den från peritoneum utan kvarvarande makroskopiskt synlig tumör på blåsan. Kunskap om uretärernas anatomi och förlopp till urinblåsan är av stor vikt för att frilägga uretären och undvika blås- och uretärskador. Tumörväxt på kolon sigmoideum och rektum är vanligt och även här kan man skala bort tumörvävnad från tarmen alternativt utföra en tarmresektion. Ett alternativ är att utföra en tarmresektion och anlägga en kolostomi temporärt eller permanent eller utföra direktanastomosering av tarmen.
- Störst problem utgör riklig tumörväxt upptill i buken med stora metastaser runt porta hepatis eller lymfkörtelkonglomerat vid mesenterikakärlen. Stripping/exstirpation av peritoneum diafragma parietale kan behöva utföras. Då peritoneum avlägsnas över stora ytor blir följden rikligt läckage av proteinrik vätska från dessa råa ytor, varför bukdrän kan läggas in för att förebygga postoperativ riklig ascites.
- Förstorade lymfkörtlar i bäckenet eller paraaortalt bör exstirperas. Systematisk pelvin och paraaortal lymfkörtelutrymning vid makroskopisk tumörfrihet rekommenderas inte utanför kliniska studier.
- Mjältexstirpation kan vara nödvändigt att utföra vid mjältmetastasering.
- Leverresektion bör även övervägas vid enstaka levermetastas.

9.2.5 Neoadjuvant cytostatika med fördröjd primärkirurgi (NACT)

Rekommendationer

- Neoadjuvant cytostatika (NACT) är ett behandlingsalternativ till primär tumörreducerande kirurgi för selekterade fall av stadium IIIC, och ett behandlingsalternativ vid stadium IV (⊕⊕⊕). Resultaten av NACT från studier av stadium IIIC–IV är inte generaliserbara till stadium IIIA–IIIB, då primärkirurgi är standard.
- Fördröjd primärkirurgi bör utföras efter 3 (2–4) cykler av NACT. (⊕⊕⊕)
- Det kirurgiska ingreppet bör vara likartat som vid primärkirurgi vid avancerad ovarialcancer. (⊕⊕⊕)
- Målet vid fördröjd primärkirurgi är att nå makroskopisk tumörfrihet. (⊕⊕⊕)

Vilken roll neoadjuvant cytostatika (NACT) spelar vid behandlingen av avancerad ovarialcancer har varit kontroversiellt efter publikationen av en randomiserad fas III-studie som inte påvisade någon skillnad i överlevnad mellan NACT och primärkirurgi vid stadium IIIC–IV (272). En systematisk Cochraneöversikt publicerades 2012 i vilken Vergotestudien var den enda inkluderade (273). Studien som omfattade 718 kvinnor randomiserade mellan NACT efterföljt av fördröjd primärkirurgi, och primärkirurgi efterföljt av cytostatika. Studien visade ingen signifikant skillnad i progressionsfritt sjukdomsintervall eller total 5-årsöverlevnad. Makroskopisk tumörfrihet uppnåddes i relativt låg andel, 21 % hos dem som primäropererades och 53 % hos dem som fått neoadjuvanta cytostatika. Överlevnaden var tämligen låg i båda grupperna. Medianöverlevnaden var 29 månader vid primärkirurgi och 30 månader vid neoadjuvant behandling, vilket är långt under det som rapporterats i de studier som visat bäst effekt av primärkirurgi till makroskopisk tumörfrihet, jämfört med resttumör. Signifikanta skillnader observerades för allvarliga kirurgirelaterade komplikationer av grad 3/4, med högre förekomst av blödning, venös tromboembolism och infektion i gruppen som genomgått primärkirurgi. Patientrapporterad livskvalitet (EORTC QLQ-C30) skilde sig inte signifikant mellan de två behandlingsarmarna (274).

Betydelsen av att optimalt tumörreducera till makroskopisk tumörfrihet vid en fördröjd primäroperation är lika stor som vid primärkirurgi, och en stor metaanalys har visat att för varje 10 % ökning av andelen maximalt tumörreducerade vid fördröjd primärkirurgi får man en förlängd överlevnad på 1,9 månader (275). Samma studie visade därutöver att fler cytostatikakurer än 3–4 givna före kirurgin minskade överlevnaden med 4,1 månader per cykel.

Det finns i dag inga validerade selektionskriterier för NACT och ytterligare studier är angelägna (264, 276). Cochrane har nyligen gjort en systematisk översikt som utvärderar laparoskopi för bedömning av resektabilitet vid avancerad ovarialcancer (277). På grund av brister i de publicerade studierna finns i dag inga konklusiva data om tillförlitligheten av laparoskopi för att bedöma tumörutbredning och resektabilitet. Resultaten från en randomiserad studie som utvärderar laparoskopins roll inväntas.

Parametrar som bör tas i åtanke vid bedömning av operabilitet och resektabilitet och om neoadjuvant cytostatika med fördröjd primäroperation är att förorda är följande:

- Resektabilitet
  - Tumörutbredning vid kirurgiskt svåråtkomliga områden; runt arteria mesenterica superior, porta hepatis, infiltrativ tumörväxt i tunntarmsmesenteriet, inväxt i bukväggen
  - Tumörväxt som kräver ventrikel- eller duodenumresektion eller omfattande tunntarmsresektion
  - Massiv karcinosspridning på tunntarmsväggen eller omfattande pleurametastasering
  - Extraabdominella metastaser (undantaget resektabla inguinala eller supraklavikulära lymfkörtlar)
  - Massiv lymfogen spridning (lymfkörtelmetastaser ovanför diafragma, ovanför v. renalis-nivå)
  - Hematogen spridning (multipla eller inoperabla metastaser i leverparenkym eller lungparenkym)
- Ålder
- Ko-morbiditet (komorbiditet) inklusive adipositas
- Allmäntillstånd (performance status)
  - Lågt albumin
  - Mängden pleuravätska
  - Nutritionsstatus
- Tidigare utförda operativa ingrepp
- Patientönskemål

Sammanfattningsvis bör neoadjuvant cytostatika med fördröjd primärkirurgi övervägas i selekterade fall av stadium IIIC–IV när man bedömer det omöjligt att utföra optimal primärkirurgi med makroskopisk tumörfrihet med låg eller acceptabel morbiditet. Publikationer från tre pågående randomiserade studier inväntas.

9.2.5.1 Intervallkirurgi

Rekommendationer

- Intervallkirurgi kan vara av värde vid icke-optimalt utförd primär tumörreduktion som utförts av icke-tumörkirurger. (⊕⊕⊕)
- Om primärkirurgi utförts av gynekologiska tumörkirurger som gjort maximalt försök till tumörreduktion finns ingen bevisad nyttoeffekt av intervallkirurgi. (⊕⊕⊕)

Intervallkirurgi har som avsikt att tumörreducera maximalt efter 3 (2–4) cykler cytostatika där man vid primärkirurgin inte kunnat uppnå makroskopisk tumörfrihet. De kirurgiska principer och målet som ska tillämpas är desamma som vid primäroperation av avancerad ovarialcancer, det vill säga att nå makroskopisk tumörfrihet. En systematisk översikt av Cochrane kunde inte påvisa någon överlevnadsvinst av intervallkirurgi om primärkirurgin utförts av gynekologiska

tumörkirurger som gjort maximalt försök till tumörreduktion (278). Däremot bör intervallkirurgi utföras om primärkirurgin inte utförts av gynekologiska tumörkirurger och där kirurgin varit suboptimal. Översikten bestod av tre randomiserade studier och 781 evaluerbara kvinnor (279, 280). Data om livskvalitet och biverkningar var inkonklusiva.

9.2.6 Kvalitetskrav för utförande av ovarialcancerkirurgi

Procentuell komplett kirurgisk stadieindelning vid tidig ovarialcancer och uppnådd makroskopisk radikalitet vid stadierna II–IV är viktiga kvalitetsindikatorer vid behandling av ovarialcancer (266, 281). Internationella data visar att det finns en avsevärd variation när det gäller kvaliteten vid kirurgisk behandling. Specialiserade centrum med gynekologiska tumörkirurger uppnår i högre grad makroskopisk radikalitet vid avancerad ovarialcancerkirurgi och komplett kirurgisk stadieindelning vid tidig ovarialcancer (270, 282-284). En centralisering av ovarialcancerkirurgin till tumörkirurgiska centrum med operationer utförda av gynekologiska tumörkirurger förbättrar kvaliteten på kirurgin och även överlevnaden (258, 263, 267, 270, 285, 286). Sjukhus med 20 eller fler ovarialcancerpatienter per år och läkare som opererar 10 eller fler ovarialcancerpatienter per år har visat bättre överlevnad (median 40 månader) jämfört med sjukhus och läkare med färre ovarialcancerpatienter (median 24 månader) (287).

Således bör kvinnor med RMI > 200 eller malignitetssuspekt adnexexpansivitet enligt ultraljudsbilden (oavsett RMI) remitteras till en tumörkirurgisk enhet där det finns certifierade gynekologer som genomgått godkänd utbildning i gynekologisk tumörkirurgi med cancervård eller ESGO-EBCOG:s ”subspecialist trainingprogram” eller har motsvarande kompetens. Se även kapitel 5 Symtom, kliniska fynd och diagnostik. ESGO har som krav att tarmkirurgi och övre bukkirurgi ska kunna utföras av den gynekologiska tumörkirurgen (288).

För att uppnå bästa kirurgiska resultat vid avancerad ovarialcancer krävs en noggrant planerad kirurgi med tillgång till kirurgisk kompetens inom övre och nedre gastrointestinal kirurgi, urologi och ibland kärlkirurgi. En multidisciplinär tumörkirurgi, där flera kirurger deltar och avlöser varandra under långa ingrepp, ger vinster i arbetsmiljö och patientsäkerhet. Ett nära kirurgiskt samarbete optimerar även handläggningen av kirurgiska komplikationer. Ett tumörkirurgiskt centrum behöver även god tillgång till bästa kompetens inom ett flertal andra specialiteter. En strategisk och noggrann pre-, per- och postoperativ planering av canceroperationer kräver ett nära samarbete med anestesiolog, bilddiagnostiker, patolog och gynonkolog samt specialistsjuksköterska.

Vid omfattande kirurgiska ingrepp där relativt lång och avancerad postoperativ vård förväntas behöver anestesin kopplas in tidigt i planeringen. Initialt kan den postoperativa vården behöva intensivvårdskompetens några dagar innan återgång till ordinarie vårdavdelning. Vidare behövs ett nära samarbete med stomisköterska, kurator, sjukgymnast och arbetsterapeut. Men också med primärvården för att uppnå ett gott långsiktigt resultat.

Flera internationella centrum för gynekologisk tumörkirurgi har visat förbättrade överlevnadssiffror genom centralisering och strukturella förbättringar och

multidisciplinärt pre-, per- och postoperativt omhändertagande av patienter med ovarialcancer (223, 263, 270, 284, 289-291).

9.2.7 Preoperativa förberedelser

För att uppnå bästa resultat avseende kirurgi (makroskopisk radikalitet) med få komplikationer och ett acceptabelt vårdförlopp vid avancerad ovarialcancer krävs en noggrann preoperativ planering.

Några förberedelser som bör övervägas:

- preoperativ multidisciplinär kirurgisk konferens med kompetens efter behov (exempelvis gynekologisk tumörkirurg, kolorektalkirurg, övre gastrokirurg, leverkirurg, urolog, plastikkirurg, thoraxkirurg)
- multidisciplinär eller multiprofessionell mottagning där patienten undersöks, förbereds och informeras om operation (exempelvis kirurger, anestesiolog, koordinatorsjuksköterska med flera, se nedan)
- stomiförberedelser (stomisköterska)
- utökad antibiotikaprofylax
- förlängd trombosprofylax
- sjukgymnastik preoperativt med mobiliseringsschema och andningsövningar (sjukgymnast)
- nutritionsförberedelser (dietist)
- venport kan övervägas preoperativt såsom port-a-cath alternativt central venkateter (CVK)
- smärtlindring (smärtsjuksköterska, narkosläkare)
- kurator.

9.2.8 Postoperativ vård

Vid omfattande kirurgiska ingrepp med lång operationstid och avancerad postoperativ konvalescens behövs både ett multidisciplinärt och multiprofessionellt samarbete. Initialt kan den postoperativa vården behöva intensivvårdskompetens. Vidare behövs ett nära samarbete med stomisköterska, kurator, sjukgymnast, dietist och arbetsterapeut. Men också med primärvården för att uppnå ett gott långsiktigt resultat.

Enhanced recovery after surgery (ERAS) är ett koncept med en specifik medicinsk behandlingsplan före, under och efter kirurgi för att minska smärta, organdysfunktion, morbiditet, inneliggande vårdtid och konvalescens. I konceptet ingår riktlinjer för preoperativ information och lärande för att minska stress, smärtlindring, nutrition och mobilisering. Det finns studier, framför allt inom kolorektal kirurgi som tydligt visat på förkortad vårdtid, snabbare rehabilitering och mindre komplikationer.

9.2.9 Per- och postoperativa komplikationer

De peroperativa komplikationerna relaterat till paraaortal lymfkörtelutrymning är främst blödning, uretär skada eller tarmskada som finns rapporterat hos 3–10 % (292, 293). Sena komplikationer vid lymfkörtelutrymning är främst lymfödem i benen som rapporteras hos 3–21 % och som ökar med antalet borttagna

lymfkörtlar (294, 295). Symtomgivande lymfocelen och chylascites förekommer men incidensen är oklar.

Komplikationer finns till all kirurgi och avancerad ovarialcancer kräver som oftast komplex avancerad kirurgi som är behäftad med en högre morbiditet än kirurgi vid de andra gynekologiska cancerdiagnoserna. Det finns få studier som redovisar morbiditet kopplat enbart till kirurgi då i stort sett alla kvinnor får cytostatika postoperativt, vilket också ger biverkningar.

Komplikationer som kan uppstå till ovarialcancerkirurgi är (296-298):

- intraabdominella blödningar
- andningskorrelerade besvär som pleuravätska och pneumoni
- sårinfektioner
- djupa ventromboser
- lungembolier.

Komplikationsfrekvensen vid sigmoideum-rektumresektion med direktanastomos utan avlastande stomi har i flera studier varit 3–6 % (299-302). Det finns en amerikansk studie från 2010 som redovisar specifik postoperativ morbiditet vid avancerad ovarialcancer där man också genomfört radikal övre bukkirurgi. Man fann en postoperativ morbiditet på 22 % där pleuravätska som krävt pleuratappning noterades som den vanligaste komplikationen, och en postoperativ dödlighet på 1,4 % (296). Vidare kunde man visa att samma grupp kvinnor med mycket avancerad sjukdom hade en total 5-årsöverlevnad på 49 % och medianöverlevnad på 57 månader efter avancerad ovarialcancerkirurgi. I en stor amerikansk studie omfattande 36 624 patienter med ovarialcancerkirurgi fann man en postoperativ dödlighet på 1,6 %. Högvolymsjukhus (högsta tertialen) hade högre andel svåra komplikationer (25 %) än lågvolymsjukhus (lägsta tertialen) (20 %), men patienten hade halverad risk att avlida vid komplikationer på högvolymsjukhusen (291).

Rekommenderad litteratur pre- och postoperativ vård

Andersen HK, Lewis SJ, Thomas S. Early enteral nutrition within 24h of colorectal surgery versus later commencement of feeding for postoperative complications. Cochrane Database Syst Rev.2006 Oct 18;(4):CD004080.

Jakobsen DH, Høgdall C, Kehlet H. [Perioperative care of patients with stage IIIC ovarian cancer].[Article in Danish]. Ugeskr Laeger 2010 Sep 27;172(39):2688-91.

Lassen K, Soop M, Nygren J, Cox PB, Hendry PO, Spies C, et al. Consensus review of optimal perioperative care in colorectal surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Group recommendations.Arch Surg. 2009;144(10): 961-69.

Marx C, Rasmussen T, Jakobsen DH, Ottosen C, Lundvall L, Ottesen B, et al. The effect of accelerated rehabilitation on recovery after surgery for ovarian malignancy.Acta Obstet Gynecol Scand 2006;85(4):488-92.

Rahbari NN, Zimmermann JB, Schmidt T, Koch M, Weigand MA, Weitz J, et al. Meta-analysis of standard, restrictive and supplemental fluid administration in colorectal surgery. Br J Surg 2009;96(4): 331-41.

Varadhan KK, Neal KR, Dejong CH, Fearon KC, Ljungqvist O, Lobo DN. The enhanced recovery after surgery (ERAS) pathway for patients undergoing major elective open colorectal surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. Clin Nutr 2010; 29(4):434-40.

Fördjupningslitteratur

Köhler C, Tozzi R, Klemm P, Schneider A. Laparoscopic paraaortic left-sided transperitoneal infrarenal lymphadenectomy in patients with gynecologic malignancies: technique and results Gynecol Oncol 2003;91:139–148.

Ramirez PT, Frumovitz M, Wolf JK, Levenback C. Laparoscopic port-site metastases in patients withgynecological malignancies. Int J Gynecol Cancer 2004;14:1070–7.

Spirtos NM, Eisekop SM, Boike G, Schlaerth JB, Cappellari JO. Laparoscopic staging in patients withincompletely staged cancers of the uterus, ovary,fallopian tube, and primary peritoneum: a GynecologicOncology Group (GOG) study. Am J Obstet Gynecol 2005;193:1645–9.

Timmers PJ, Zwinderman K, Coens C, Vergote I, Trimbos JB.Lymph node sampling and taking of blind biopsies are important elements of the surgical staging of early ovarian cancer. Int J Gynecol Cancer 2010;20(7):1142-7.

Tozzi R, Kohler C, Ferrara A, Schneider A. Laparoscopic treatment of early ovarian cancer: surgical and survival outcomes. Gynecol Oncol. 2004;93:199–203.

Vergote I, Marquette S, Amant F, Berteloot P, NevenP. Port-site metastases after open laparoscopy: astudy in 173 patients with advanced ovariancarcinoma. Int J Gynecol Cancer. 2005;15:776–9.

9.3 Onkologisk behandling

9.3.1 Tidig epitelial ovarialcancer (stadium I)

Rekommendationer

- Adjuvant platinumbaserad cytostatikabehandling kan förlänga överlevnaden hos kvinnor med tidig epitelial ovarialcancer. (⊕⊕⊕⊕)
- Kvinnor med högt differentierad sjukdom (FIGO-stadium IA–IB och grad 1) eller de som genomgått komplett stadieindelning inkluderande lymfkörtelutrymning och har FIGO-stadium IA–IB och grad 2 bör undvaras adjuvanta cytostatika. (⊕⊕⊕)
- Då den histologiska klassifikationen har ändrats bör rekommendationen tillämpas enligt nedan:
  - Patienter med låggradig serös, FIGO-grad 1 (hög differentieringsgrad) endometrioid eller mucinös ovarialcancer stadium IA–IB har en utmärkt prognos med enbart kirurgi. Adjuvant cytostatika är inte indicerat. (⊕⊕⊕)
  - Patienter med FIGO-grad 2 (medelhög differentieringsgrad) endometrioid cancer FIGO-stadium IA–IB, som genomgått radikal kirurgi och komplett kirurgisk stadieindelning (inklusive lymfkörtelutrymning), rekommenderas inte adjuvant cytostatika.
  - Patienter med höggradig serös cancer, odifferentierad cancer, karcinosarkom, FIGO-grad 2–3 (medelhög–låg differentieringsgrad) endometrioid cancer samt klarcellig cancer oavsett FIGO I-substadium bör få adjuvant cytostatika, även efter komplett stadieindelning. (⊕⊕)
  - Patienter med FIGO-stadium IC, oavsett histologisk undergrupp, bör få adjuvant cytostatika. (⊕⊕⊕)
- De fall som genomgått kirurgisk stadieindelning inklusive lymfkörtelutrymning, och som rekommenderas adjuvant cytostatika, bör få singelbehandling karboplatin (AUC 6, beräknad GFR), 6 cykler (⊕⊕). Vid singelbehandling karboplatin kan cykelintervallet behöva förlängas från var tredje till var fjärde vecka på grund av dosbegränsande myelosuppression.
- De fall för vilka lymfkörtelutrymning är medicinskt kontraindicerat och som rekommenderas adjuvant cytostatika, bör behandlas med karboplatin (AUC 5) och paklitaxel (175 mg/m^2, 3 tim) var tredje vecka. Sex cykler rekommenderas aggressiva celltyper såsom höggradig serös, odifferentierad cancer, karcinosarkom, grad 3 endometrioid cancer, medan 4 cykler rekommenderas till övriga undergrupper. (⊕⊕)

Kvinnor med ovarialcancer i stadium I har generellt en mycket god prognos med en 5-årsöverlevnad som överstiger 80 % efter enbart kirurgi (197). För kvinnor med FIGO IA–IB och medelhög eller hög differentieringsgrad (grad 1–2) är den sjukdomsfria och totala 5-årsöverlevnaden över 90 % efter kirurgi enbart (198). Emellertid finns det undergrupper inom stadium I för vilka recidivrisken är betydligt högre, upp till 30 %. Rationalen bakom att ge adjuvant behandling är att

utrota mikroskopiska cancerceller som kan finnas kvar efter kirurgi och därmed förhindra eller fördröja recidiv.

Cochrane har utfört en systematisk översikt inkluderande fem randomiserade studier av 1 277 kvinnor med en uppföljningstid på 46–121 månader(303). Fyra studier med låg risk för störfaktorer (bias) ingick i metaanalysen. Kvinnor med tidig ovarialcancer som fått adjuvant platinumbaserad cytostatikabehandling hade signifikant förlängd 5-årsöverlevnad jämfört med om behandling ges först vid recidiv (HR för OS 0,71, 95 % CI 0,53–0,93; HR för PFS 0,67, 95 % CI 0,53–0,84).

Subgruppsanalyser talade för att kvinnor som genomgått komplett stadieindelning inkluderande lymfkörtelutrymning har mindre nytta av adjuvant cytostatika (HR OS 1,22, 95 % CI 0,63–2,37). ICON 1-studien visade en vinst med adjuvant cytostatika för kvinnor med hög risk för recidiv, dvs. stadium IA grad 3; stadium IB–IC grad 2–3; klarcellig oavsett stadium (HR OS 0,48, 95 % CI 0,32–0,72), men inte för kvinnor med låg (stadium IA, grad 1) till medelhög (stadium IA grad 2; stadium IB–IC grad 1) risk för recidiv (HR OS 0,95, 95 % CI 0,54–1,66). Resultaten från dessa subgruppsanalyser kan emellertid bero på slumpen.

Lymfkörtelutrymning och adjuvant cytostatika vid tidig ovarialcancer

Typ I epitelial ovarialcancer FIGO-stadium IA–IB

Undergrupp	Lymfkörtelutrymning	Adjuvant cytostatika
Låggradig serös	Ej indicerat	Nej
Mucinös	Ej indicerat	Nej
*Högt diff. endometrioid	Ej indicerat	Nej
*Medelhögt diff. endometrioid	Indicerat	Nej
Klarcellig	Indicerat	Ja

Typ I epitelial ovarialcancer FIGO-stadium IC

Undergrupp	Lymfkörtelutrymning	Adjuvant cytostatika
Låggradig serös	Indicerat	Ja
Mucinös	Ej indicerat	Ja
*Högt diff. endometrioid	Indicerat	Ja
*Medelhögt diff. endometrioid	Indicerat	Ja
Klarcellig	Indicerat	Ja

Typ II epitelial ovarialcancer FIGO-stadium IA–IC

Undergrupp	Lymfkörtelutrymning	Adjuvant cytostatika
*Lågt diff. endometrioid	Indicerat	Ja
Höggradig serös	Indicerat	Ja
Odifferentierad cancer	Indicerat	Ja
Carcinosarkoma ovari	Indicerat	Ja

*Endometrioid ovarialcancer graderas enligt WHO i FIGO-grad 1, 2, 3 vilket motsvarar hög, medelhög och låg differentieringsgrad, se avsnitt 6.1 Histopatologi.

Vilken typ av adjuvant behandling som är mest effektiv och som ger minst risk för tidigt och sent uppkomna biverkningar är inte känt. Det är även oklart hur många cykler av cytostatika som behöver ges. Det råder internationell enighet om att behandlingen ska vara platinumbaserad, men oenighet om huruvida kombinationsbehandling med paklitaxel ger bättre effekt. ICON 1- och ACTION-studierna genomfördes innan paklitaxel introducerades. Någon jämförande studie mellan singelbehandling karboplatin och kombinationsbehandling med karboplatin och paklitaxel avseende effekt och morbiditet har inte genomförts i detta scenario. ICON 1- studien rekommenderade 6 cykler med singelbehandling karboplatin (AUC 5) vilket 70 % av patienterna i studien fick. I ACTION-studien rekommenderades 6 cykler av platinumbaserade cytostatika. Singelbehandling karboplatin gavs till 33 % och kombinationsbehandling med cisplatin och cyklofosfamid gavs till 47 %.

Den amerikanska GOG 157-studien randomiserade 457 kvinnor med tidig högrisk ovarialcancer till sex versus tre cykler av adjuvant karboplatin (AUC 7,5) och paklitaxel (175 mg/m^2, 3 tim) givet var tredje vecka (304). Trots kravet på komplett stadieindelning utfördes detta inte hos närmare en tredjedel av patienterna. Efter en uppföljningstid på i medel 6,8 år var recidivrisken 24 % lägre efter 6 cykler men skillnaden var inte statistiskt signifikant (HR 0,76, 91 % CI 0,51–1,13). Det förelåg ingen skillnad i risken att dö (HR 1,02, 95 % CI 0,62–1,57) mellan de två behandlingsarmarna. En explorativ analys av GOG 157-resultaten har nyligen publicerats och data grupperades utifrån tumörens histologiska subtyp (305). Resultaten visar att kvinnor med serös cancer hade signifikant lägre risk för recidiv efter sex jämfört med tre cykler av cytostatika (HR 0,33, 95 % CI 0,14–0,77). Vid stadium IC och grad 3 är risken för lymfkörtelmetastaser och recidiv störst.

Det kliniska förloppet och de molekylärbiologiska abnormaliteterna skiljer sig mellan olika histologiska subtyper. Patienter med mucinös, klarcellig eller högt differentierad serös ovarialcancer bör i första hand rekommenderas riktade kliniska behandlingsstudier men i avsaknad av dessa rekommenderas dessa patienter standardbehandling.

9.3.1.1.1 *Behandlingsrelaterad toxicitet och livskvalitet*

Behandlingsrelaterad toxicitet finns inte rapporterad i ICON 1- och ACTION-studierna. I GOG 157 var sex cykler med karboplatin och paklitaxel signifikant associerat med ökad morbiditet jämfört med 3-cykelarmen. Tretton procent fullföljde inte sex cykler på grund av toxicitet jämfört med 3 % i 3-cykelarmen. Signifikant fler patienter fick neurotoxicitet av grad 3–4 i 6-cykelarmen (11 %) jämfört med 3-cykelarmen (2 %).

Efter platinumbaserad cytostatikabehandling finns en viss överrisk för att utveckla sekundär leukemi. En stor fall-kontrollstudie omfattande 28 971 kvinnor påvisade en relativ risk på 6,5 (95 % CI 1,2–36,6) efter behandling med karboplatin och 3,3 (95 % CI 1,1–9,4) efter behandling med cisplatin (306). Det finns få studier som adresserat behandlingsrelaterad toxicitet och dess inverkan på livskvaliteten efter adjuvant cytostatikabehandling vid tidig ovarialcancer. De få och små retrospektiva studier som finns publicerade efter adjuvant cytostatikabehandling vid tidig ovarialcancer (307, 308) har stora metodologiska begränsningar varför några säkra slutsatser inte kan dras. Resultaten från studier vid avancerad

ovarialcancer kan inte extrapoleras till tidig ovarialcancer. En retrospektiv kohortstudie utvärderade patientrapporterad livskvalitet 3 år efter diagnos av tidig respektive avancerad ovarialcancer (309). Man fann ingen signifikant korrelation mellan neurotoxicitet och livskvalitet för kvinnor med avancerad ovarialcancer men en signifikant korrelation med lägre livskvalitet observerades hos canceröverlevare efter tidig ovarialcancer.

9.3.2 Avancerad ovarialcancer (stadium II–IV)

Rekommendationer

- I första hand bör cytostatikaregimen bestå av karboplatin (AUC 5) och paklitaxel (175 mg/m^2, under 3 timmar) givet intravenöst var tredje vecka i sex cykler. (⊕⊕⊕⊕)
- Calverts formel: dos (mg) = AUC x (GFR + 25) är väletablerad och bör användas för att beräkna dosen av karboplatin. Beräkning av GFR bör göras enligt Cockcroft-Gault:
  - kreatininclearance i ml/min = (1,04 x (140 - ålder) x vikt [kg]) / S-kreatinin

    Vilken metod som används bör dokumenteras i den medicinska journalen.

- Bevacizumab (7,5 mg/kg intravenöst) i kombination med karboplatin och paklitaxel var tredje vecka rekommenderas under 5–6 cykler till patienter med epitelial ovarial-, tubar- eller primär peritonealcancer med FIGO-stadium III som efter primärkirurgi har resttumör, FIGO-stadium III som inte genomgår kirurgi, efter fördröjd primärkirurgi samt alla med stadium IV (högriskgrupp). Därefter ges bevacizumab som singelbehandling, i totalt upp till 15 månader, om inte oacceptabel toxicitet uppstår. (⊕⊕⊕)
- Dostät paklitaxel (80 mg/m^2, under 1 timme, dag 1, 8 och 15) efterföljt av karboplatin (AUC 5, under 1 timme, dag 1), givet intravenöst var tredje vecka i totalt 6 cykler bör övervägas till patienter med gott allmäntillstånd och som inte får bevacizumab, såsom till patienter med makroskopisk tumörfrihet. (⊕⊕⊕)
- Alternativa platinumkombinationsbehandlingar vid ko-morbiditet och hög ålder:
- Intravenös docetaxel (60–75 mg/m^2, under 1 timme) efterföljt av karboplatin (AUC 5), givet intravenöst var tredje vecka i sex cykler är en alternativ behandling för patienter med hög risk för neuropati, t.ex. diabetiker. Preparatet är emellertid inte registrerat vid ovarialcancer. (⊕⊕⊕)
- Pegylerat liposomalt doxorubicin (30 mg/m^2, under 1 timme) och karboplatin (AUC 5) givet intravenöst var tredje vecka i sex cykler kan vara ett behandlingsalternativ för kvinnor som inte kan få en taxan. (⊕⊕⊕)
- Om platinumbaserad kombinationsbehandling inte kan ges på grund av kraftigt försämrat allmäntillstånd, ko-morbiditet eller mycket hög ålder bör man erbjuda karboplatin som singelbehandling.

- Perifer neuropati under behandling med karboplatin-paklitaxel:
  - Vid grad 2 perifer neuropati under behandling med karboplatin-paklitaxel bör uppehåll göras med paklitaxel tills neuropatin avtagit till grad 1, enligt CTCAE-skalan. Därefter reduceras dosen till 135 mg/m^2.
  - Vid grad 3 perifer neuropati under behandling med karboplatin-paklitaxel utsätts paklitaxel.
- Intraperitoneal cytostatikabehandling förlänger såväl total som progressionsfri överlevnad vid epitelial ovarialcancer som spridit sig ut i bukhålan och som opererats till makroskopisk tumörfrihet. Nackdelen är en ökad risk för allvarliga biverkningar, av vilka flera är relaterade till den peritoneala katetern. Detta i kombination med metodologiska brister gör att intraperitoneala cytostatika inte rekommenderas utanför kliniska behandlingsstudier.
- Så kallad HIPEC-behandling rekommenderas inte utanför kliniska behandlingsstudier.

9.3.2.1 Cytostatikaregimer

Olika termer används för att beskriva sekvensen av behandling. Med *induktionsbehandling* menas den initiala behandlingen vars syfte är att minska antalet cancerceller. *Konsolideringsbehandling* ges för att ytterligare minska antalet cancerceller och uppnå komplett remission. Ofta används denna term när behandling ges efter den primära behandlingen, och till individer som inte uppnått komplett remission efter primärbehandlingen. *Underhållsbehandling* (eng. maintenance) ges för att behålla remission och förhindra recidiv.

Cytostatika har allt sedan 1960-talet använts vid avancerad ovarialcancer initialt i form av singelbehandling med alkylerare (till exempel melfalan). Under 1970-talet introducerades kombinationsbehandling med alkylerare och antracyklinpreparat (doxorubicin) och under 1980-talet tillkom platinumanaloger (cisplatin, karboplatin). Platinumbaserad kombinationsbehandling har därefter varit standardbehandling vid ovarialcancer. Det vetenskapliga underlaget för att ersätta icke-platinumbehandling med platinumbaserad cytostatikabehandling var begränsat i en systematisk översikt inkluderande 49 randomiserade studier och 8 763 kvinnor (Stewart 1999). Poolade data från 12 av dessa studier (N = 2 219) kunde inte påvisa någon skillnad i överlevnad mellan cisplatin och karboplatin (HR 1,02, 95 % CI 0,93–1,12), vare sig som singelbehandling eller som del av kombinationsbehandling. En vanlig standardregim har tidigare varit kombinationsbehandling med cisplatin och cyklofosfamid, i vissa fall med tillägg av doxorubicin (310, 311).

Under 1990-talet genomfördes två randomiserade kontrollerade studier (RCT) som utvärderade tilläggseffekten av paklitaxel till cisplatin jämfört med en standardarm med cyklofosfamid och cisplatin. Den amerikanska GOG 111-studien inkluderade suboptimalt opererade (> 1 cm resttumör) i stadium III–IV (312), och den europeisk-kanadensiska OV10-studien såväl optimalt som suboptimalt opererade i stadium IIB–IV (313). GOG 111-studien visade en signifikant förlängd progressionsfri (median 18 versus 13 månader, $p < 0{,}001$) och total överlevnad (median 38 versus 24 månader, $p < 0{,}001$) för kvinnor

behandlade med kombinationen cisplatin (75 mg/m^2) och paklitaxel (135 mg/m^2 givet under 24 timmar) var tredje vecka, totalt 6 cykler. Resultaten konfirmerades i OV 10-studien med progressionsfri överlevnad på i median 15,5 versus 11,5 månader (p = 0,005) och total överlevnad på i median 35,6 versus 25,8 månader (p = 0,0016), trots en hög förekomst av cross-over till paklitaxel vid progress. Till skillnad från GOG 111 gavs paklitaxel i en dos av 175 mg/m^2 under 3 timmar, och totalt administrerades 6–9 cykler i OV 10-studien. Två non-inferiority RCT visade ingen signifikant skillnad i effekt mellan karboplatin och paklitaxel jämfört med cisplatin och paklitaxel (314, 315).

Calverts formel: dos (mg) = AUC x (GFR + 25) är väletablerad och används för att beräkna dosen av karboplatin.

Det finns ingen standarddos av karboplatin vid behandling av ovarialcancer (316). Tidigare studier har använt AUC (area under curve) 5–7,5, oftast beroende på om GFR (den glomerulära filtrationshastigheten) är beräknad utifrån serumkreatinin eller mätt genom till exempel ^{51}Cr-EDTA. Tre randomiserade studier har utvärderat effekten av eskalerande doser av karboplatin (ökad dosintensitet) men ingen signifikant förbättrad effekt har påvisats vid högre doser än AUC 6 (317-319). Den mest valida mätmetoden av GFR är med radiomärkta isotoper men metoden är dyr och tidsödande.

Majoriteten av senare års RCT inkluderande en standardarm med karboplatin och paklitaxel använder AUC 5 och beräknad GFR. Beräknad GFR har lägst precision för patienter med kraftig övervikt, äldre patienter, patienter med mycket lågt serumkreatinin och hos patienter med låg muskelmassa. I dessa fall rekommenderas mätning av GFR med radioisotoper (316). Beräkning av GFR baseras på serumkreatinin. Cockcroft och Gault inkluderar till skillnad från Jeliffes metod även vikt vid beräkning av GFR varför rekommendationen är att använda Cockcroft-Gault*. Nya metoder för att mäta serumkreatinin kan innebära ökad risk för toxicitet och behöver valideras i detta scenario. Skillnaden kan uppgå till 15–20 % och kan resultera i högre beräknat kreatininclearance enligt Cockcroft-Gault. Ett sätt att minska risken för karboplatintoxicitet som följd av detta, är att tillåta ett maximalt kreatininclearance, GFR = 125 ml/min, i Calverts formel för att beräkna karboplatindosen.

* Cockcroft-Gault (kreatininclearance i ml/min) = (1,04 x (140 - ålder) x vikt[kg]) / S-kreatinin

Två randomiserade studier vid primär avancerad ovarialcancer som jämfört 5–6 cykler versus 10–12 cykler av cisplatinbaserade cytostatika har inte visat bättre effekt av cytostatika utöver 6 cykler för patienter i komplett remission (320, 321).

9.3.2.1.1 *Behandlingsrelaterad toxicitet och livskvalitet*

Jämfört med cisplatin och paklitaxel är grad 3-4 hematologisk toxicitet vanligare med kombinationen karboplatin och paklitaxel, framförallt gäller detta neutropeni (315). Myelosuppressionen är hos majoriteten av fallen hanterbar och förefaller inte oftare resultera i dosreduktion eller cykelförlängning. Icke-hematologisk toxicitet i form av illamående, kräkningar, ototoxicitet, njurtoxicitet och perifer sensorisk neuropati är mindre vanligt när karboplatin kombineras med paklitaxel, jämfört med cisplatin. Behandling med karboplatin och paklitaxel är associerad

med förbättrad livskvalitet efter avslutad behandling, jämfört med kombinationen cisplatin och paklitaxel (322).

Karboplatin/paklitaxel regimen ger ett totalt håravfall hos mer än 90 % av patienterna. Cirka var femte kvinna får reaktioner i samband med paklitaxelinfusionen till exempel i form av utslag vilka ofta försvinner med långsammare infusionshastighet. Mer allvarliga allergiska reaktioner kan inträffa men är vanligare förekommande vid platinumbehandling. Allergiska reaktioner efter paklitaxel tenderar att uppkomma i samband med de första cyklerna medan platinum-associerade reaktioner tenderar att uppkomma vid återbehandling med platinum. Neuropatier, framförallt sensoriska, är vanliga och kan uppträda tidigt i behandlingen. Grad 2 neuropatier drabbar cirka 25 % av kvinnorna. Vid grad 2 sensorisk eller motorisk neuropati bör uppehåll göras med paklitaxel behandling tills neuropatin avtagit till grad 1. Därefter bör paklitaxeldosen reduceras till 135mg/m2. Vid grad 3 neuropati utsätts paklitaxel. Benmärgshämning, framförallt leukopeni är vanlig men orsakar sällan febril neutropeni (323).

9.3.2.1.2 *Docetaxel och karboplatin*

Docetaxel, vars toxicitetsprofil skiljer sig från paklitaxel, förefaller vid kombination med karboplatin ha likvärdig effekt och är associerad med mindre neurotoxicitet men mer benmärgshämning jämfört med karboplatin/paklitaxelregimen (324). I SCOTROC-1-studien randomiserades 1 077 kvinnor med stadium IC–IV till antingen intravenös docetaxel (75 mg/m^2) eller paklitaxel (175/m^2) efterföljt i båda armarna av karboplatin (AUC 5), med 3-veckors cykelintervall, totalt 6 cykler. Protokollet medgav ytterligare 3 cykler med singelbehandling karboplatin för kvinnor som svarat på behandlingen. Efter en uppföljningstid på i median 23 månader var PFS likvärdig i båda grupperna (median 15,0 månader för docetaxel/karboplatin och 14,8 månader för paklitaxel/karboplatin) med HR 0,97 (95 % CI 0,83–1,13, p = 0,7). Tvåårsöverlevnad var 64,2 % och 68,9 % (HR 1,13, 95 % CI 0,92–1,39). Behandling med docetaxel/karboplatin är associerad med lägre förekomst av neurosensorisk toxicitet grad 2 och högre, jämfört med paklitaxel/karboplatin (11 % versus 30 %; p < 0,001) men högre förekomst av neutropeni grad 3–4 (94 % versus 84 %; p < 0,001) jämfört med paklitaxel/karboplatinregimen (Vasey et al. 2004). Det förelåg ingen skillnad i global livskvalitet. Symtomskattningar under behandlingen visade minskad förekomst av smärta och gastrointestinala besvär med docetaxelregimen och ökad förekomst av håravfall, svaghet, värk och smärta med paklitaxelregimen. Neurotoxicitet hade en negativ inverkan på livskvaliteten. Den enda skillnad som observerats mellan armarna vid uppföljning 6 månader efter avslutad behandling jämfört med före behandlingsstart var för neuropati.

9.3.2.1.3 *Pegylerat liposomalt doxorubicin och karboplatin*

Resultaten från MITO-2-studien, som utvärderar om karboplatin och pegylerat liposomalt doxorubicin (PLD) är mer effektivt än standardbehandling med karboplatin och paklitaxel, har nyligen publicerats (325). Kemonaiva patienter med stadium IC–IV (N = 820) randomiserades till karboplatin (AUC 5) och pegylerat liposomalt doxorubicin, PLD, (30 mg/m^2) eller till karboplatin (AUC 5) och paklitaxel (175 mg/m^2) givet var tredje vecka, totalt 6 cykler. Resultaten visade ingen skillnad i median-PFS eller -överlevnad men den slutliga analysen

utfördes efter färre än planerat antal händelser på grund av att de inkluderade patienterna hade en mer gynnsam prognos än beräknat. Biverkningsprofilen skiljde sig mellan behandlingsarmarna. I karboplatin/PLD-armen hade signifikant fler patienter trombocytopeni, anemi, hudbiverkan och stomatit, och i allvarligare grad, jämfört med standardarmen. Karboplatin/paklitaxel var associerat med högre förekomst av neurotoxicitet och håravfall. Det fanns ingen skillnad i global livskvalitet efter tre respektive sex cykler, mellan behandlingsarmarna.

9.3.2.1.4 *Trippelkombinationer, sekventiell behandling och högdosbehandling*

Under de senaste 10 åren har flera randomiserade studier genomförts för att utvärdera effekten av cytostatika inkluderande trippelkombinationer (323, 326, 327), sekventiell behandling (327-329) och högdoscytostatika med perifert stamcellsstöd (330) men utan påvisad bättre effekt jämfört med standardregimen.

9.3.2.1.5 *Underhållsbehandling med paklitaxel*

Underhållsbehandling med paklitaxel givet var tredje vecka under antingen 3 eller 12 cykler gavs till kvinnor med avancerad ovarialcancer i komplett remission efter primärbehandling i en randomiserad studie (331). Studien stängdes i förtid efter att en interimanalys visat en 7 månaders skillnad i förlängd recidivfri överlevnad i 12-cykelarmen. Effekten på total överlevnad kan därför inte bedömas. Resultaten från denna studie har lett till ökat intresse för själva konceptet med underhållsbehandling och nya substanser är föremål för utvärdering, se nedan.

9.3.2.1.6 *Dostät (eng. dose-dense) paklitaxel*

En annan behandlingsstrategi vid ovarialcancer är att ge lägre dos av cytostatika men med kortare intervall för att öka exponeringen, så kallad dostät behandling. En japansk fas III-studie randomiserade 637 kvinnor med stadium II–IV till dostät behandling med veckovis paklitaxel (80 mg/m^2 dag 1, 8, 15) och karboplatin givet dag 1 i en 3-veckorscykel eller standardregim, med 6 cykler planerat i vardera arm. Efter en medianuppföljning på 76,8 månader visar resultaten fortfarande signifikant förlängd överlevnad för gruppen som fick dostät behandling (332). PFS var i median 28,2 vs 17,5 månader (HR 0,76, 95 % CI 0,62–0,91) och total överlevnad var i median 100,5 månader (8,4 år) i den dostäta gruppen jämfört med 62,2 månader vid standardbehandling (HR 0,79, 95 % CI 0,63–0,99). Dostätregimen var mer toxisk, och föranledde oftare cykelförlängning. Förekomsten av grad 3–4-toxicitet var högst för neutropeni men skiljde sig signifikant enbart för anemi vilket drabbade 69 % i dostätgruppen och 44 % i standardregimgruppen. Cirka 60 % av patienterna kunde fullfölja behandlingen, och fick sex eller fler cykler.

Flera konfirmerande studier pågår. Vid en europeisk kongress 2013 presenterades GOG 262-studien som randomiserar mellan karboplatin och paklitaxel givet enligt standard och veckovis dostät paklitaxel och karboplatin givet var tredje vecka (262). Bevacizumab var tillåtet att ge. Resultaten visade för studien som helhet ingen skillnad i PFS mellan veckovis dostät paklitaxel jämfört med standardregim. En subgruppsanalys visade däremot att veckovis paklitaxel var associerat med en 4 månaders förlängd PFS jämfört med 3 veckors paklitaxelbehandling för gruppen utan bevacizumab. Ingen skillnad mellan dostät behandling och standardregim fanns i gruppen som behandlats med bevacizumab.

Ytterligare en dostät studie har nyligen presenterats. I den italienska MITO-7-studien randomiserades mellan standardregim och veckovis karboplatin (AUC 2) och paklitaxel 80 mg/m^2) (333). Totalt inkluderades 822 patienter med stadium IC–IV EOC. Efter en medianuppföljningstid på 22,3 månader observerades ingen skillnad i PFS. Däremot rapporterade patienter som behandlats enligt standard sämre livskvalitet (FACT-O/TOI) under behandlingen jämfört med veckovis behandling. Förekomsten av grad 3–4-neutropeni, febril neutropeni, trombocytopeni och neuropati rapporterades vara mer frekvent i standardarmen.

9.3.2.2 Intraperitoneala cytostatika

Administration av intraperitoneala cytostatika är särskilt intressant vid ovarialcancer mot bakgrund av att sjukdomen huvudsakligen är lokaliserad till bukhålan och att intraperitoneal behandling kan ge en högre lokal dosintensitet med högre koncentrationer av cytostatika, direkt till tumören. Denna behandlingsstrategi förväntas framför allt gynna kvinnor med avancerad ovarialcancer med liten resttumör efter primärkirurgi.

Tre systematiska översikter med hög kvalitet har publicerats avseende nyttoeffekten av intraperitoneala cytostatika (334-336). Cochraneöversikten inkluderar de nio RCT (N = 2 119) som publicerats under en period av 23 år, 1986–2009 (336). Sex av de nio studierna har bedömts vara av hög kvalitet. Resultaten från metaanalyserna talar för att intraperitoneala cytostatika signifikant minskar risken för förtida död (HR = 0,81, 95 % CI 0,72–0,90) och förlänger den progressionsfria överlevnaden (HR = 0,78, 95 % CI 0,70–0,86). Metodiken som använts i metaanalyserna har kritiserats mot bakgrund av heterogeniteten i de inkluderade studierna (335).

GOG 172 inkluderade kvinnor med stadium III vars resttumör var ≤ 10 mm efter primär kirurgi (337). I studien gavs paklitaxel intravenöst (dag 1) medan intraperitonealt administrerades både cisplatin (dag 2) och paklitaxel (dag 8). Kontrollarmen bestod av cisplatin och paklitaxel intravenöst. Behandlingarna gavs var tredje vecka. Den progressionsfria överlevnaden var i median 18 respektive 24 månader till förmån för den intraperitoneala behandlingen, och den totala överlevnaden i median 50 respektive 66 månader. Endast 42 % av kvinnorna i den intraperitoneala gruppen fick de planerade 6 cyklerna, majoriteten på grund av kateterrelaterade biverkningar.

Intraperitoneal behandling är associerade med högre förekomst av toxicitet. I Cochranerapporten var intraperitoneal behandling associerad med högre förekomst av följande biverkningar av grad 3–4: feber (RR 1,64, 95 % CI 1,13–2,38), fatigue (RR 2,32, 95 % CI 1,06–5,07), gastrointestinala besvär (RR 1,71, 95 % CI 1,28–2,26), infektioner (RR 3,34, 95 % CI 2,06–5,43), metabola effekter (RR 4,45, 95 % CI 2,72–7,26) och smärta (RR 7,74, 95 % CI 4,41–12,67), jämfört med enbart intravenös behandling. Risken för hörselnedsättning var lägre vid intraperitoneal behandling (RR 0,67, 95 % CI 0,46–0,99).

Hälsorelaterad livskvalitet har enbart rapporterats för en av de nio RCT (GOG 172) och var signifikant sämre för kvinnor som fick intraperitoneal behandling (mätt före cykel 4 samt 3–6 veckor efter avslutad behandling). Neurotoxicitet var den enda utfallsfaktorn som skiljde sig mellan grupperna ett år efter avslutad behandling (338).

SBU har kommenterat den systematiska översikten av Cochrane, vilket i sin helhet kan läsas på deras webbplats (www.sbu.se).

9.3.2.3 Målriktade läkemedel

Sammanfattning

- Det vetenskapliga underlaget för bevacizumabs effekt som del i primärbehandlingen är måttligt. För högriskgruppen med avancerat stadium är emellertid prognosen utomordentligt allvarlig varför angelägenhetsgraden att behandla med bevacizumab bedöms vara trängande.
- Det är inte visat att bevacizumab 15 mg/kg ger bättre effekt, varför vårdprogramgruppen anser det rimligt att ge lägsta dos, d.v.s. 7,5 mg/kg.

Så kallade målriktade behandlingar (eng. targeted therapies) är riktade mot molekylärbiologiska mer eller mindre specifika målstrukturer. Sådana ”targets” är ofta signalsubstanser, receptorer eller enzymer som tyrosinkinaser eller proteinkinaser involverade i signalvägar, av betydelse för uppkomst, utveckling eller överlevnad av tumörer. En ökad kunskap om molekylärbiologiska förändringar vid ovarialcancer har bidragit till utvecklingen av nya läkemedel, vars verkningsmekanismer skiljer sig från konventionella cytostatika. De i dag mest lovande målriktade läkemedelsbehandlingarna vid ovarialcancer riktar sig mot tumörangiogenesen (angiogeneshämmare) och DNA-reparationen (till exempel PARP-hämmare).

9.3.2.3.1 *Angiogeneshämmare*

Angiogenesen, nybildningen av blodkärl, är en viktig komponent för tillväxt och spridning av solida tumörer och spelar en viktig roll vid ovarialcancer. Flera olika mediatorer som utsöndras av tumörceller är involverade i angiogenesen, inkluderande vascular endothelial growth factor (VEGF). VEGF binder sig till receptorer på blodkärl och lymfkärl. Angiogeneshämmare har ingen direkt celldödande effekt utan verkar genom att blockera främst VEGF eller dess receptorer på kärl. Förhoppningen är att cancertillväxten bromsas genom hämning av kärlnybildningen och att tumörprogression fördröjs.

Cochrane har utfört en systematisk översikt för att jämföra effekten och toxiciteten av angiogeneshämmare vid behandling av ovarialcancer (339). Fem abstracts från randomiserade kontrollerade studier av fyra olika typer av angiogeneshämmande läkemedel identifierades (N = 3 701). Data saknades dock för att bedöma kvaliteten på studierna, då ingen studie ännu hade publicerats i sin helhet vid tidpunkten för rapporten.

9.3.2.3.2 *Bevacizumab i primärbehandling av cancer i äggstock, äggledare eller bukhinna*

Bevacizumab är en antikropp som binder sig till och blockerar VEGF. Två av de i Cochrane-översikten randomiserade fas III-studierna publicerades senare 2011. De utvärderar tillägget av bevacizumab till standardcytostatika vid primärbehandling av ovarialcancer. Den amerikanska tre-armade dubbelblinda, placebokontrollerade GOG218-studien inkluderade 1 873 primäropererade kvinnor med resttumör efter kirurgi (340). Det primära effektmåttet var initialt

total överlevnad men ändrades till progressionsfri överlevnad under studiens gång på grund av krav från patienter och prövare. Detta innebar att behandlingen avblindades vid tumörprogress. Tumörprogress baserades på RECIST-kriterier eller CA 125. Den europeiska tvåarmade ICON-studien var öppen, inte placebokontrollerad och inkluderade 1 528 kvinnor med högrisk stadium I–IIA eller stadium IIB–IV (341). Majoriteten, 74 %, av patienterna var optimalt opererade jämfört med 35 % i GOG 218. I ICON7 gavs bevacizumab i dosen 7,5 mg/kg under totalt 12 månader jämfört med 15 mg/kg under totalt 15 månader i GOG218-studien.

Sammanfattningsvis redovisas i dessa två studier ett måttligt vetenskapligt underlag för att tillägg av bevacizumab i kombination med karboplatin och paklitaxel efterföljt av underhållsbehandling med enbart bevacizumab var tredje vecka i totalt 12 till 15 månader fördröjer tumörprogress mellan 2,4 månader (ICON7 HR 0,87, 95 % CI 0,77–0,99, p = 0,04) och 3,8 månader (GOG218 HR 0,72, 95 % CI 0,63–0,82, p < 0,001) jämfört med kontrollgruppen. Störst vinst redovisas i gruppen med sämst prognos, det vill säga kvinnor med stadium III–IV som trots försök till maximal primär tumörreduktion har resttumör > 1 cm eller inte alls är opererade. I denna grupp rapporterades i ICON7-studien en skillnad i total överlevnad på 7,8 månader (36,6 jämfört med 28,8 månader) till förmån för bevacizumabarmen (HR 0,64, 95 % CI 0,48–0,85, p < 0,002). Vid tumörprogress gavs inte bevacizumab till patienter som progredierade. I GOG218-studien kunde skillnad i total överlevnad enbart påvisas för patienter med stadium IV i en icke-planerad ad hoc-analys av motsvarande högriskgrupp. I GOG218 fick 30 % av patienterna bevacizumab vid recidiv/progress.

Resultaten i båda studierna har uppdaterats. Resultat baserade på oberoende radiologisk granskning rapporterades 2013 i GOG 218-studien (342). Slutliga resultat för total överlevnad i ICON7-studien rapporterades 2013. Total medianöverlevnad i studien var 58 månader. Det var ingen överlevnadsskillnad mellan armarna i studiepopulationen som helhet. I högriskgruppen med sämst prognos enligt ovan, var däremot skillnaden signifikant i total medianöverlevnad, 9,4 månader till förmån för de patienter som fick bevacizumab (39,7 jämfört med 30,3 månader, HR 0,78, 95 % CI 0,63–0,97, p = 0,03) (343).

Svenska NLT-gruppen rekommenderar i ett yttrande 2014-06-16 Sveriges landsting att använda bevacizumab i kombination med paklitaxel och karboplatin följt av underhållsbehandling med enbart bevacizumab upp till 12–15 månader i primärbehandling av avancerad epitelial ovarial-, tubar- eller primär peritonealcancer i stadium IIIC med resttumör efter operation eller stadium IV. Till grund för ställningstagandet ligger en hälsoekonomisk värdering för svenska förhållanden utförd av TLV(344, 345).

9.3.2.3.3 *Bevacizumabrelaterade biverkningar och kontraindikationer*

De biverkningar som rapporterats vid behandling med bevacizumab skiljer sig väsentligt från cytostatikabiverkningar och beror i hög grad på bevacizumabs effekter på blodkärlen. Hypertension av grad 2 eller mer är vanligt och drabbar cirka var femte patient. Under behandling med bevacizumab bör blodtryckskontroller och kontroll av protein i urin utföras regelbundet. Ofta behöver behandling av högt blodtryck insättas. Därutöver rapporteras ökad risk för kärlkomplikationer som venös trombos, och lungembolier. Artärembolier,

stroke och hjärtinfarkt är ovanliga. Sådana allvarliga händelser i anamnesen inom 6 månader utgör relativ kontraindikation mot bevacizumab (se Fass). Fruktade komplikationer är gastrointestinala perforationer, fistelbildning, sårläkningskomplikationer och anastomosläckage. Frekvensen av dessa komplikationer samt av allvarliga blödningar var i ovarialcancerstudierna mindre än 3 %. Tidigare tarmobstruktion eller bukabscess är relativ kontraindikation. I både GOG218- och ICON7-studierna var det vanligare med behandlingsrelaterad död i bevacizumabarmen jämfört med kontrollarmen, men risken var < 3 %.

I ICON7-studien påvisades en liten, men statistiskt signifikant försämring av livskvaliteten i gruppen som fick bevacizimab (346). I GOG 218-studien fanns en liten skillnad i livskvalitet mellan armarna under pågående cytostatikabehandling till nackdel för bevacizumab, men den kvarstod inte i underhållsbehandlingsfasen efter behandlingen (347).

9.3.2.3.4 *Andra angiogeneshämmare*

Angiogeneshämmare som riktar sig mot VEGF-receptorer eller andra mediatorer i angiogenesen utvärderas för närvarande i flera randomiserade kontrollerade studier t.ex. trebananib (AMG 386), nintedanib och pazopanib.

OVAR12-studien är en dubbelblind, placebokontrollerad fas III-studie, som prövar tillägg av en peroral tyrosinkinashämmare, nintedanib (BIBF1120), eller placebo till paklitaxel och karboplatin vid primärbehandling av ovarialcancer och därefter underhållsbehandling i två år med enbart nintedanib eller placebo. Nintedanib hämmar receptorerna VEGFR1-3. I studien randomiserades 1 366 patienter, så att 911 fick nintedanib och 455 fick placebo. Resultaten visar en statistiskt signifikant men blygsam förlängning av progressionsfri medianöverlevnad med 0,7 månader till förmån för nintedanib (17,3 jämfört med 16,6 månader, HR 0,84, 95 % CI 0,72–0,98, p = 0,02). I en subgruppsanalys av patienterna i studiens lågriskgrupp, det vill säga patienter med stadium II–III med resttumör < 1 cm efter kirurgi, var skillnaden mellan armarna större, 6,3 månader, till förmån för nintedanib (27,1 jämfört med 20,8 månader, HR 0,74, 95 % CI 0,61–0,91) (348). Vinsten var således i gruppen med bäst prognos till skillnad från resultaten i bevacizumabstudierna. Totalöverlevnadsdata är inte mogna än. Toxiciteten av nintedanib var måttlig och hanterbar, främst diarré > grad 3 (22 %), som krävde dosreduktion samt förhöjda leverenzymer. Studien är ännu inte publicerad.

OVAR16-studien är en dubbelblind, placebokontrollerad fas III-studie, som prövar tillägg av en peroral tyrosinkinashämmare, pazopanib, mot placebo i underhållsbehandling under 2 år given efter primär kirurgi och cytostatikabehandling med paklitaxel och karboplatin. Pazopanib hämmar receptorerna VEGFR 1-3, PDGFR α+β, c-kit, Flt-3 m.fl. I studien randomiserades 940 patienter, så att 472 fick pazopanib och 468 fick placebo. I studien inkluderades enbart patienter med resttumör < 2 cm efter kirurgi och cytostatikabehandling. Resultaten visar en statistiskt signifikant förlängning av progressionsfri medianöverlevnad med 5,6 månader till förmån för pazopanib (17,9 jämfört med 12,3 månader, HR 0,77, 95 % CI 0,64–0,91, p = 0,002). Totalöverlevnadsdata är inte mogna än. Pazopanib orsakade grad 3-4 hypertoni hos 31 %, neutropeni hos 10%, lever-relaterad toxicitet hos 9% och diarre hos 8% av patienterna. Tidig utsättning av preparatet skedde i 33% av fallen jämfört med

6% hos placebo (349). I recidivsituationen har två studier med andra angiogeneshämmare rapporterats. Se avsnitt 10.4 Behandling av återfall.

9.3.2.3.5 *PARP-inhibition*

Verkningsmekanismen för cancerbehandling har historiskt byggt på att inducera DNA-skada, antingen med cytostatika eller strålbehandling, och därmed inducera apoptos. En ny farmakologisk väg är att inhibera det kroppsegna enzymet PARP, poly-(ADP-ribos)polymeras. Dessa läkemedel skadar inte DNA i sig, men förhindrar att cellen reparerar enkelsträngsbrott genom base excision repair. BRCA1- och BRCA2-muterade celler har defekt homolog rekombination, en av de viktigaste vägarna att reparera dubbelsträngsbrott, och får därför förlita sig på base excision repair via PARP. Om även denna väg hämmas konverteras enkelsträngsbrott till dubbelsträngsbrott och tumörcellen dör. PARP-inhibitorer har i prekliniska och kliniska studier förbättrat effekten av cytostatika.

PARP-hämmare har inte utvärderats vid förstalinjens behandling av ovarialcancer, men en randomiserad fas II-studie vid platinumsensitivt recidiv av ovarialcancer publicerades 2012 (350). I studien randomiserades 265 patienter med platinumsensitivt recidiv av höggradig serös ovarialcancer som tidigare erhållit två eller flera linjer av platinum-baserad cytostatikabehandling och som svarat (PR eller CR) på den senaste givna platinum-baserade behandlingen. Randomisering skedde till olaparib, i en dos av 400mg två gånger dagligen, alternativt placebo som underhållsbehandling. Progressionsfri överlevnad var signifikant längre i olaparibarmen (median 8,4 versus 4,8 månader; HR 0,35, 95 % CI 0,25–0,49). En interimanalys visade ingen skillnad i total överlevnad. Biverkningar i form av illamående och fatigue var vanligare för olaparib gruppen men ingen skillnad avseende hälso-relaterad livskvalitet påvisades. En i förväg planerad retrospektiv analys av BRCA status har nyligen publicerats (351). Hos kvinnor med BRCA mutation, var median PFS 11.2 månader hos de som erhållit olaparib jämfört med 4.3 månader (HR 0.18, 95 % CI 0.10-0.31) för dem som erhållit placebo. Skillnad förelåg även hos dem utan BRCA mutation (BRCA wildtype) till förmån för olaparib, även om skillnaden var lägre (7.4 månader versus 5.5 månader). Olaparib har helt nyligen blivit godkänt för platinum-sensitivt återfall av BRCA muterad ovarialcancer, se avsnitt 10.4.4 Målriktade läkemedel.

I en annan fas II-studie randomiserades 97 patienter med partiellt platinumkänsligt recidiv av BRCA1- eller BRCA2-muterad ovarialcancer till olaparib eller liposomalt doxorubicin. Ingen skillnad i progressionsfri överlevnad påvisades (352).

Iniparib, en annan PARP-inhibitor, skiljer sig från traditionella PARP-inhibitorer då dess cellulära effekt, med cellcykelarrest i G2/M-fas, inte beror på PARP. Hypotesen är att iniparib ska potentiera effekten av DNA-skadande substanser, såsom platinum och gemcitabin. Lovande resultat från icke-randomiserade fas II-studier rapporteras vid behandling med iniparib som tillägg till kombinationen gemcitabin och karboplatin, framför allt vid platinumsensitivt recidiv av ovarialcancer, med PFS på i median 9,5 månader (353).

Malign epitelial ovarialcancer består av flera sinsemellan olika histologiska undergrupper som skiljer sig avseende molekylära avvikelser, riskfaktorer, prognos och respons på cytostatika. I dag saknas vetenskapligt underlag för differentierad

behandling utifrån dessa undergrupper varför kvinnor med epitelial ovarialcancer bör uppmuntras till att delta i kliniska behandlingsstudier. Mot bakgrund av de sämre behandlingsresultaten för vissa histologiska undergrupper pågår randomiserade studier för att utvärdera effekten av nya behandlingsstrategier. Resultaten från sådana studier behöver inväntas innan standardbehandlingen av ovarialcancer ändras utifrån histologisk celltyp.

9.3.3 Övrig antitumoral behandling

9.3.3.1 Hyperterm intraperitoneal cytostatika (HIPEC)

Peroperativt intraabdominellt administrerade uppvärmt cytostatika (HIPEC), som kombineras med tumörreducerande kirurgi vid avancerad primär ovarialcancer alternativt vid recidiv, erbjuds selekterade fall vid vissa sjukhus i världen. Det finns emellertid fortfarande ingen evidens för att HIPEC bidrar till en bättre prognos vid gynekologisk cancer, vare sig som del i primärbehandlingen eller som del i recidivbehandlingen (354).

Den teoretiska bakgrunden är byggd på resultat från prekliniska studier (cellinjer och djurförsök) som påvisat en ökad effekt av cisplatin och andra celldödande substanser. Det har föreslagits att högre temperatur kan överbrygga cisplatinresistens och öka penetrationen av cisplatin administrerat intraperitonealt. Metoden har utvecklats under de senaste årtiondena och hade sin ursprungliga och vetenskapligt underbyggda indikation vid olika former av pseudomyxoma peritonei samt mesoteliom (355). Tumörreducerande kirurgi efterföljt av HIPEC har också resulterat i viss förbättrad överlevnad för selekterade patienter med kolorektal cancer. Beträffande ovarialcancer finns lovande resultat från retrospektiva och enstaka prospektiva fas I/II-studier (356). Men ingen av dessa studier har ännu demonstrerat en vinst med HIPEC avseende överlevnad, jämfört med enbart kirurgi. Randomiserade fas III-studier pågår och resultaten från dessa behöver inväntas. Risken för morbiditet och dödlighet efter tumörreducerande kirurgi efterföljt av HIPEC varierar: 20–66 % respektive 0–12 % (357). Kirurgiskt relaterade komplikationer inkluderar paralytisk ileus, anastomosläckage, infektioner, pleural effusion, postoperativa blödningar etc. Därutöver rapporteras systemiska biverkningar relaterat till cytostatikan hos 4–27 %. I dagsläget råder internationell konsensus om att HIPEC vid ovarialcancer fortfarande är under utvärdering och enbart bör erbjudas inom ramen för prospektiva kontrollerade studier (354, 355).

9.3.3.2 Strålbehandling

Extern strålbehandling mot hela buken som konsoliderande behandling efter primärbehandling av stadium III har i randomiserade studier visat en förlängd progressionsfri överlevnad men utan effekt på total överlevnad (226). Behandlingen är associerad med ökad risk för sena strålbiverkningar och rekommenderas inte som del av primärbehandlingen vid ovarialcancer. Palliativ strålbehandling kan ha en god symtomlindrande effekt vid lokaliserade recidiv av ovarialcancer (358, 359).

9.3.3.3 Immunoterapi

Antigen-specifik aktiv immunoterapi syftar till att inducera tumörantigen-specifika antitumör-immunresponser. I en systematisk översikt av Cochrane identifierades totalt 36 studier som rapporterat kliniskt och immunologiskt utfall av behandling med antigen-specifik aktiv immunoterapi vid ovarialcancer (360). Det fanns en stor variation mellan studierna vilket medförde att jämförelser mellan studiernas resultat var otillförlitliga. Därutöver fanns en så pass bristfällig rapportering i studierna att allvarliga felkällor inte kunde uteslutas. Fyra randomiserade kontrollerade studier har, trots hög påvisad induktion av immun respons hos patienterna, inte demonstrerat någon klinisk effekt av CA 125-riktad antikroppsbehandling (361-363).

Teknologiska framsteg och utvecklingen av mer kraftfulla immunomodulerande antikroppar har skapat nya förutsättningar för mer framgångsrika behandlingsstrategier med immunoterapi vid ovarialcancer. En utmärkt litteraturgenomgång om framtida möjligheter med immunoterapi vid ovarialcancer har nyligen publicerats (364).

9.4 Tumörutvärdering

Rekommendationer

Följande rekommenderas före start av behandling, efter tre cykler och vid avslutande av planerad behandling:

- klinisk undersökning inklusive gynekologisk undersökning
- bedömning av allmäntillstånd enligt ECOG
- provtagning för CA 125
- bild- och funktionsdiagnostik, i regel DT thorax och DT buk (RECIST 1.1)
- biverkningsrapportering (patientskattad och enligt CTC version 4.3).

Därutöver bör CA 125-värde tas och biverkningsrapportering ske före varje kur under primärbehandlingen.

Klinisk undersökning inklusive gynekologisk undersökning, bedömning av allmäntillstånd enligt ECOG (se bilaga 5), provtagning för CA 125, bild- och funktionsdiagnostik samt biverkningsrapportering utgör grundstommen vid utvärderingen av antitumoral behandling. Dessa undersökningar utförs vanligen före start av behandling, efter tre cykler och vid avslutande av planerad behandling. Förutom ovanstående rekommenderas att provtagning för CA 125 även utförs före varje kur. CA 125-värden som man får inom 28 dagar efter ett medicinskt eller kirurgiskt ingrepp av pleura eller peritoneum är otillförlitliga, se avsnitt 5.6 Tumörmarkörer i blod.

Vid adjuvant cytostatikabehandling i ett tidigt stadium av ovarialcancer räcker det med undersökningar före start av behandling och vid avslutande av behandling. Biverkningsuppföljning bör dock göras inför varje cykel. Tumörutvärdering vid

behandling av platinumresistent ovarialcancer individualiseras då gruppen är heterogen och utvärdering kan behövas med kortare respektive längre intervall.

Mätning av förändringar i tumörbördan är viktigt för att kliniskt kunna utvärdera effekten av antitumoral behandling, både avseende minskning av tumörstorlek (objektiv respons) och sjukdomsprogress. I regel används DT av thorax och buk som underlag för tumörutvärdering av respons. DT av thorax och buk bör därför ha utförts före starten av antitumoral behandling. Enligt RECIST version 1.1 kategoriseras tumörlesioner/lymfkörtlar som mätbara eller icke-mätbara. Summan av alla diametrar av de mätbara lesionerna beräknas och denna summa används som referensvärde. För definition av responskriterier enligt RECIST 1.1 (157), se bilaga 6.

För kliniska behandlingsstudier har Gynecologic Cancer Intergroup (GCIG) tagit fram kriterier för biokemisk respons och progression samt kriterier som inkorporerar RECIST 1.1 och CA 125 (365), se bilaga 7.

Patientskattad biverkningsrapportering rekommenderas (se kapitel 14 Rehabilitering, understödjande vård och egenvård samt bilaga 8) och även användandet av CTC (Common Terminiology Criteria for Adverse Events) version 4.03, se webbadress nedan.
(http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm)

10. UTREDNING OCH BEHANDLING AV ÅTERFALL

10.1 Utredning

Rekommendationer

- Kvinnor med stigande CA 125, som inte fått cytostatika tidigare, bör handläggas i enlighet med nyupptäckt ovarialcancer, inkluderande bild- och funktionsmedicinska utredningar och explorativ kirurgi. (⊕⊕)

Utredning vid misstänkt recidiv:

- DT av thorax och buk.
- Inför recidivkirurgi rekommenderas PET-CT.
- Vid klinisk misstanke om recidiv utan verifiering på DT kan PET-CT övervägas.
- Verifikation av första recidiv histologiskt. I andra hand bör verifiering ske cytologiskt.
- MRT för preoperativ kartläggning vid planering av avancerad bäckenkirurgi bör övervägas.

Ett förhöjt och stigande CA 125-värde, minst en dubblering av den övre normala gränsen, indikerar tumörprogress/recidiv hos majoriteten av patienterna, i enlighet med den allmänt accepterade GCIG-definitionen av CA 125-progress (se bilaga 7). Efter avslutande av primärbehandling kan ett stigande CA 125-värde föregå kliniskt detekterbart recidiv med en median av 4 månader (spridning 0,5–29,5 månader) och har en rapporterad sensitivitet på 84–90 % och specificitet på 95 % (365, 366). Sensitiva bild- och funktionsmedicinska undersökningar såsom PET-CT minskar andelen asymtomatiska kvinnor med förhöjt CA 125 utan andra bild- och funktionsmedicinska tecken på recidiv, se nedan.

Om CA 125-nivån stiger vid uppföljning av en patient i komplett remission rekommenderas utredning med i första hand palpation och DT av thorax och buk. Dessutom en ny analys av CA 125 efter 4 veckor. Om CA 125 i detta nya prov stigit ytterligare innebär det oftast recidiv, oavsett vad övrig utredning visar. CA 125-nivåns fördubblingstid speglar sjukdomsaktiviteten. CA 125 är i regel känsligare än ultraljud eller DT och palpation för att påvisa återfall av ovarialcancer. En allmän regel är att sjukdomsrecidiv ska lokaliseras och verifieras kliniskt eller radiologiskt och histologiskt eller cytologiskt innan behandling sätts in. Enbart stigande markörvärden motiverar inte behandling, se avsnitt 10.4 Behandling av återfall. Ambitionsnivån i recidivdiagnostiken avgörs av patientens förutsättningar i samråd med henne.

Alla patienter med ett första recidiv bör diskuteras på en multidisciplinär konferens, enligt kapitel 7 Multidisciplinär konferens.

Bild- och funktionsmedicinsk undersökning med PET-CT förefaller vara överlägsen datortomografi för att upptäcka små recidiv, men har begränsad möjlighet att upptäcka förändringar < 1 cm, framför allt om dessa är < 5 mm, med upp till 10 % falskt negativa fynd (367). Postoperativa inflammatoriska förändringar kan leda till falskt positiva områden med upptag på PET-CT. Det positiva prediktiva värdet av PET-CT för upptäckt av recidiv har rapporterats variera 89–98 %. Det förefaller som att PET-CT har störst värde vid utredning av misstänkt recidiv av ovarialcancer vid vilken konventionell radiologi är negativ och för att selektera kvinnor för riktad behandling med kirurgi och strålbehandling (368).

10.1.1 Bild- och funktionsmedicinsk diagnostik vid recidiv

10.1.1.1 Ultraljud

Vid misstanke om recidiv kan ultraljud ge information framför allt om ascitesförekomst. För det mesta är andra metoder bättre för att utvärdera små och disseminerade metastaser.

10.1.1.2 Datortomografi

Vid klinisk misstanke om recidiv eller stigande CA 125-nivåer kan DT av thorax och buk utföras, men om recidivkirurgi övervägs bör PET-CT utföras direkt.

10.1.1.3 Magnetresonanstomografi (MRT)

MRT har ett begränsat värde för att påvisa recidiv, men kan komplettera DT eller PET-CT vid osäkerhet beträffande fynd eller om man närmare vill kartlägga recidivets förhållande till angränsande organ eller bäckenväggar om kirurgisk resektion övervägs.

10.1.1.4 Positronemissionstomografi (PET-CT)

PET-CT har stor potential att påvisa recidiv. I en studie av 22 patienter med kliniskt ockult återfall av ovarialcancer (stigande CA 125-värde och negativ konventionell DT) visades PET-CT ha sensitivitet 83 %, specificitet 75 %, PPV 94 %, NPV 50 % och accuracy 82 % i att påvisa återfallslesioner ≥ 1 cm (369).

I en retrospektiv studie av 175 patienter, behandlade för ovarialcancer och med förhöjda CA 125-nivåer, detekterade PET-CT recidiv i 90 % av fallen med tydlig CA 125-stegring och i 50 % av fallen med låga nivåer av markören (< 30). Genom ROC-analys föreslår författarna att den optimala brytpunkten för CA 125 är 18 U/ml, för att detektera aktiv sjukdom till 86 % med PET-CT efter behandling (370).

I en prospektiv multicenterstudie inkluderande 90 patienter med misstänkt recidiv visade sig PET-CT signifikant ändra behandlingsplanen i 60 % av fallen (371).

PET-CT är således användbart för patienter med stigande CA 125-värden och negativ DT- eller MRT-undersökning. Om man överväger recidivkirurgi, kan man direkt utföra PET-CT. Studier har visat att metoden kan modifiera val av behandling genom att demonstrera lokalisation och utbredning av recidivet.

10.2 Platinumfritt intervall (PFI)

Den vanligaste kliniska surrogatmarkören för att, om möjligt, bedöma effekten av cytostatika vid recidiverande ovarialcancer är recidivfritt intervall eller det så kallade platinumfria intervallet (PFI), definierat som tiden från avslutad primärbehandling med platinuminnehållande cytostatika till recidiv eller tumörprogress. Effekten av recidivbehandling är även relaterad till primär behandlingsrespons.

I klinisk praxis har ett mätbart recidiv, som detekterats efter ≥ 6 månaders PFI klassificerats som platinumkänsligt medan recidiv med PFI < 6 månader klassificerats som platinumresistent. Tumörprogress under primärbehandling har i regel klassificerats som platinumrefraktär, men någon generellt accepterad definition av platinumrefraktär sjukdom finns inte. Ovan nämnda klassifikation är byggd på resultaten av tre mindre retrospektiva studier utförda på 1980-talet och baseras på kliniskt eller bilddiagnostiskt recidiv, inte på CA 125 (372-374). Platinumkänslighet är således snarare ett kontinuum än arbiträra tidpunkter utifrån PFI enbart.

Indelningen har emellertid en rad begränsningar och beror bland annat på hur ofta uppföljning sker och med vilken metod. Därutöver finns data som talar för att även kvinnor med recidiv inom 6 månader kan svara på behandling med platinum och möjligen kan PFI förlängas genom behandling med ett icke-platinum.

Internationella forskare samlades i Vancouver i juni 2010 för ett konsensusmöte om angelägna forskningsområden vid ovarialcancer. Grupperna var eniga om att använda PFI (i stället för dikotomisering i platinumkänslig respektive platinumresistent recidiv) för klassificering av patienter till framtida kliniska prövningar i fyra grupper:

- tumörprogress under platinumbaserad cytostatikabehandling eller inom 1 månad efter sista platinumbehandling
- PFI > 1 månad men < 6 månader
- PFI 6–12 månader
- PFI > 12 månader efter sista platinuminnehållande behandling.

Kvinnor med recidiv av ovarialcancer kommer vanligen få flera linjers behandlingar, ibland sekventiellt givna och med antalet behandlingar ökar risken för kumulativ toxicitet. Det är viktigt att inför varje ny behandling diskutera målsättningen med behandlingen och göra en noggrann bedömning om möjligheten till nytta och risken för oönskade biverkningar. Andra faktorer av betydelse vid valet av recidivbehandling förutom PFI är behandlingssvar efter tidigare givna behandlingar och behandlingsrelaterade biverkningar såsom hematologisk toxicitet, neuropati och allergiska reaktioner. Hänsyn måste också tas till kvinnans allmäntillstånd (performance status) och samtidiga sjukdomar. Kvinnan bör få en noggrann information och vara delaktig i det medicinska behandlingsbeslutet. Utbredningen av recidivet har betydelse för om systematisk eller lokaliserad behandling rekommenderas.

10.3 Asymtomatiska kvinnor i komplett remission med förhöjt CA 125-värde

Handläggning av asymtomatiska kvinnor i komplett remission men med förhöjt CA 125-värde utan kliniska eller radiologiska tecken på recidiv är kontroversiell. Någon överlevnadsvinst med tidigt insatt behandling har, enligt studier ovan, inte bevisats. En sämre livskvalitet vid tidigt insatt behandling med cytostatika kunde dock visas. Mot denna bakgrund rekommenderas inte cytostatika vid enbart biokemiskt recidiv. Deltagande i kliniska prövningar bör uppmuntras. Nyligen publicerades en randomiserad fas III-studie som jämförde tamoxifen och talidomid bland asymtomatiska kvinnor med enbart biokemiska tecken på recidiv (375). En interimanalys visade att båda behandlingarna var associerade med likartad progressionsrisk, varför studien stängde i förtid. Studien initierades innan resultaten av Rustinstudien presenterades, och vid den tidpunkten bedömdes att en kontrollarm bestående av enbart observation inte var acceptabelt, på grund av oro över ett stigande CA 125-värde.

Baserat på data från tidigare randomiserade fas III-studier inkluderande behandling med platinum och taxan upptäcks recidiv i genomsnitt 18 månader efter avslutad primärbehandling för stadium III–IV, efter 18–28 månader hos optimalt opererade kvinnor och efter 11–18 månader hos suboptimalt opererade kvinnor. Om möjligt bör ett första recidiv verifieras histologiskt eller cytologiskt för att utesluta annan primärtumör. Indikationen för detta stärks med längden på det recidivfria intervallet. Kvinnor med stigande CA 125-värde, som inte fått cytostatika tidigare, bör handläggas i enlighet med nyupptäckt ovarialcancer inkluderande bild- och funktionsmedicinska utredningar och explorativ kirurgi. ⊕⊕

10.4 Behandling av återfall

Rekommendationer

- Platinumfritt intervall (PFI) är vägledande för behandlingsval, och patienter med recidiv av ovarialcancer bör diskuteras på en MDK eller onkologisk behandlingskonferens.
- Tumörreducerande recidivkirurgi rekommenderas inte till patienter med recidiv inom 6 månader efter avslutad primärbehandling. Dessa patienter bör diskuteras på en onkologisk behandlingskonferens.
- Patienter med recidiv som uppkommit mer än 6 månader efter avslutad primärbehandling bör diskuteras på en MDK. Selekterade fall kan erbjudas tumörreducerande recidivkirurgi om sannolikheten är stor för makroskopisk radikalitet.
- Valet av cytostatikabehandling styrs bland annat av tidigare respons på primärbehandling, tidigare och eventuella kvarstående biverkningar, patientens allmäntillstånd, ko-morbiditet och önskemål.
- Vid recidiv med platinumfritt intervall ≥ 6 månader rekommenderas i första hand platinumbaserad kombinationsbehandling (⊕⊕⊕⊕), i form av:
  - karboplatin + paklitaxel (⊕⊕⊕⊕) alternativt
  - karboplatin + pegylerat liposomalt doxyrubicin. (⊕⊕⊕⊕)
  - Om dessa behandlingar bedöms olämpliga av medicinska skäl rekommenderas karboplatin + gemcitabin (⊕⊕⊕).Vid första recidiv, om bevacizumab inte getts primärt samt om behandling med olaparib ej är indicerad bör tillägg av bevacizumab (dos 15 mg/kg) övervägas till karboplatin + gemcitabin. (⊕⊕).
  - Patienter som svarat (partiellt eller komplett) på ovanstående platinuminnehållande cytostatikabehandling och som har BRCAmuterad (ärftlig eller förvärvad) ovarial- tubar- eller primär peritonealcancer rekommenderas underhållsbehandling av olaparib.
- Vid recidiv med PFI < 6 månader bör icke-platinumpreparat erbjudas i första hand (t.ex. veckovis behandling med paklitaxel, pegylerat liposomalt doxorubicin, oralt etoposid, gemcitabin, metronomisk cyklofosfamid) (⊕⊕⊕). Vid veckovis behandling med paklitaxel (80 mg/m^2 dag 1, 8, 15 och 22 var fjärde vecka) alternativt pegylerat liposomalt doxorubicin (40 mg/m^2 dag 1 var fjärde vecka) rekommenderas tillägg med bevacizumab (10 mg/kg varannan vecka), under förutsättning att patienten inte tidigare fått bevacizumab och om inga kontraindikationer finns såsom ökad risk för gastrointestinala performationer (⊕⊕⊕). Deltagande i klinisk studie bör uppmuntras.
- Biverkningar och livskvalitet bör noga vägas emot möjligheten till behandlingseffekt.
- Antitumoral behandling vid enbart biokemiskt recidiv rekommenderas inte utanför kliniska studier.

10.4.1 Tumörkirurgi

Den teoretiska vinsten av tumörreducerande kirurgi är relaterat till borttagande av stora tumörvolymer som har dålig blodförsörjning och låg tillväxtfraktion, och därigenom förbättra förutsättningarna för bättre effekt av cytostatika (376). Det tumörreducerande ingreppet kan hypotetiskt också avlägsna kemoresistenta kloner av cancerceller. Majoriteten av de kvinnor med avancerad ovarialcancer som uppnått klinisk remission efter primärbehandlingen kommer få recidiv. Tumörreducerande recidivkirurgi har huvudsakligen utförts vid recidiv som upptäckts senare än 6 månader efter avslutad primärbehandling (så kallat platinumsensitivt recidiv) och som man bedömt vara kirurgiskt åtkomligt för att ta bort all tumörvävnad. Kvinnor med tumörprogress under pågående första linjens platinumbehandling eller inom 6 månader efter avslutad primärbehandling har en dålig prognos och har ingen påvisad vinst av ytterligare försök till tumörreduktion (377-379).

Ett antal olika cytostatikaregimer är aktiva vid recidiv av ovarialcancer. Kombinationsbehandling med platinum och paklitaxel vid platinumsensitivt recidiv kan förlänga såväl progressionsfri som total överlevnad, men responsdurationen är relativt kortvarig (380). Det finns inga publicerade randomiserade studier som utvärderat effekten och säkerheten av recidivkirurgi efterföljt av cytostatika jämfört med enbart cytostatika (381). En nyligen utförd metaanalys omfattande 2 019 patienter talar emellertid för att kirurgisk tumörreduktion till makroskopisk tumörfrihet vid recidiv är oberoende associerat till förlängd total postrecidiv överlevnad (382). Flera studier har publicerats för att utvärdera olika prediktiva faktorer för operabilitet till makroskopisk tumörfrihet och överlevnad.

I syfte att identifiera prognostiska faktorer och utveckla en riskmodell utfördes nyligen en poolad analys av individuella data från 1 100 patienter som genomgått sekundär tumörreduktion på grund av recidiv efter progressionsfritt intervall på åtminstone 6 månader (383). Tumörreduktion till makroskopisk tumörfrihet var associerad till förlängd överlevnad, med en medianöverlevnad på 57,7 månader jämfört med 27,0 månader vid resttumör 0,1–1 cm och 15,6 månader vid resttumör > 1 cm ($p < 0,001$). I de multivariata analyserna identifierades progressionsfritt intervall, ascites vid recidiv, utbredningen av recidivet och resttumören som oberoende prognostiska faktorer för överlevnad. Validering av denna riskmodell och randomiserade kontrollerade studier är nödvändiga för att utvärdera effekten av sekundär tumörreducerande kirurgi. Flera svenska regioner deltar i en pågående randomiserad kontrollerad studie som jämför effekten, säkerheten och livskvaliteten vid recidivkirurgi efterföljt av cytostatika med enbart cytostatika, den så kallade DESKTOP III-studien. I denna studie kan patienter med platinumsensitivt recidiv som uppfyller följande tre kriterier (AGO-kriterier) inkluderas: performance status = 0, ingen resttumör efter primär kirurgi (eller, om okänt FIGO-stadium I/II) och ascites < 500 ml. Kriterierna har validerats i en prospektiv studie (384). Ytterligare en randomiserad kontrollerad studie pågår med likartad studiedesign, den holländska SOCceRtrial (385).

Sammanfattningsvis finns visst vetenskapligt underlag för förlängd överlevnad vid sekundär tumörreducerande kirurgi som leder till makroskopisk radikalitet vid recidiv som uppkommer mer än 6 månader efter avslutad primärbehandling. Vårdprogramgruppen vill starkt uppmuntra till deltagande i den kliniska

behandlingsstudie som pågår. Patienter med platinumsensitivt recidiv bör diskuteras på en multidisciplinär konferens, då det är lika viktigt att skydda de kvinnor där tumören inte är resektabel från stora kirurgiska ingrepp. En individuell behandlingsplan för dessa kvinnor bör upprättas och det är synnerligt viktigt att ett erfaret tumörkirurgiskt team deltar i bedömningen av huruvida kirurgi är möjlig och sannolikheten för nytta för kvinnan. Bedömer man att makroskopisk radikalitet inte är möjligt bör man avstå från recidivkirurgi, om syftet är förlängd överlevnad.

För palliativ kirurgi, se kapitel 11 Palliativ vård.

10.4.2 Cytostatikabehandling

Patienter med avancerad ovarialcancer vid primärdiagnos, svarar i cirka 70 % av fallen på primär cytostatikabehandling. Majoriteten recidiverar dock inom två år. Fortsatt behandling ges i syfte att förlänga tiden till sjukdomsprogress, lindra symtomen och förbättra livskvaliteten. Recidivbehandling är vanligt vid ovarialcancer och kan ge god lindring och förlängd överlevnad, men möjligheten till bot är för majoriteten av dessa kvinnor liten.

Det finns få studier som rapporterat effekten av recidivbehandling efter tidigt stadium av ovarialcancer, sannolikt beroende på att endast 20–30 % upptäcks i ett tidigt stadium och att majoriteten av dessa kvinnor botas. En retrospektiv studie från Royal Marsden rapporterar att 31 % av 194 kvinnor med stadium I, som enbart observerades efter primäroperation, fick recidiv och 90 % av dessa kvinnor fick platinumbaserade cytostatika (386). Den recidivfria 5-årsöverlevnaden efter recidivbehandling var 24 %. Ingen av dessa kvinnor genomgick emellertid recidivkirurgi. Recidiv efter adjuvant behandling förefaller ha en sämre prognos och är snarlik den för kvinnor med recidiv vid mer avancerade stadier. En amerikansk studie rapporterar en total medianöverlevnad på 24 månader för kvinnor med recidiverande stadium I–II som fått adjuvant behandling (387). Mediantiden från avslutad primärbehandling till recidiv var 21 månader och kvinnor med längre behandlingsfritt intervall (> 24 månader) hade en längre medianöverlevnad efter recidivbehandling (35 månader) jämfört med kvinnor vars recidiv uppkommit tidigare (medianöverlevnad 10 månader).

Vid tumörprogress under pågående cytostatikabehandling eller månaderna närmast efter avslutad primär platinumbaserad cytostatikabehandling är prognosen mycket dålig. Responssiffror efter singelbehandling varierar från 10 % till drygt 20 % i olika studier, och effekten varar i genomsnitt 4 månader. Kombinationsbehandling med cytostatika rekommenderas vanligen inte, då det enbart ökar risken för biverkningar jämfört med singelbehandling. I regel rekommenderas singelbehandling med ett icke-platinum. Till behandlingsalternativen hör paklitaxel (veckovis behandling), pegylerat liposomalt doxorubicin (PLD), topotekan, gemcitabin, vinorelbin, oral cyklofosfamid och oral etoposid.

Randomiserade kontrollerade studier har inte påvisat någon signifikant skillnad i överlevnad mellan PLD och topotekan (388), mellan PLD och gemcitabin (389, 390) eller mellan topotekanbaserad kombinationsbehandling och topotekan som singelbehandling (391). Behandling med topotekan visade signifikant längre mediantid till progress (23 respektive 14 veckor) i en randomiserad fas III-studie

jämfört med paklitaxel givet var tredje vecka (392). Veckovis administrerad singelbehandling med paklitaxel är betydligt bättre tolererat jämfört med paklitaxel administrerat var tredje vecka (393). Studier med veckovis paklitaxel som singelbehandling rapporterar en behandlingsrespons på 20–62 % och recidivfri överlevnad på i median 17–24 veckor (394). Flera pågående randomiserade studier utvärderar veckovis paklitaxel i kombination med olika målsökande behandlingar vid ovarialcancer som recidiverat under eller kort tid efter avslutad platinumbaserad cytostatikabehandling.

Vid recidiv som upptäcks med PFI på > 6 månader är situationen gynnsammare. Rekommendationen i denna situation är förnyad behandling med platinumbaserad cytostatikabehandling, kombinerat med paklitaxel (380), PLD (395), eller gemcitabin (396). Kvinnor med PFI > 12 månader, vilka behandlas på nytt med platinumbaserad cytostatikabehandling har större möjlighet till bättre effekt jämfört med kvinnor med PFI 6–12 månader.

I ICON 4-studien randomiserades 802 kvinnor med PFI ≥ 6 månader till karboplatin som singelbehandling eller paklitaxel och karboplatin (380). Tillägg med paklitaxel visade efter 2 år en 7 % absolut förbättrad total överlevnad. Skillnaden i median för total och recidivfri överlevnad var 5 (från 24 till 29 månader) respektive 3 månader (från 10 till 13 månader). Effekten var större för de kvinnor som inte fått taxan som en del av primärbehandlingen. På grund av risken för kumulativ perifer neuropati och alopeci har andra platinumkombinationer utvärderats. En internationell fas III-studie (AGO-OVAR 2.5) randomiserade 356 kvinnor till gemcitabin (1 000 mg/m^2 dag 1 och dag 8) och karboplatin (AUC 4) eller karboplatin som singelbehandling (AUC 5), givet var tredje vecka, och fann en signifikant förlängd recidivfri överlevnad (8,6 månader jämfört med 5,8 månader) vid kombinationsbehandling utan försämrad livskvalitet (396). Ingen skillnad i total överlevnad rapporterades. Behandlingen orsakade väsentligt mer myelosuppression men febril neutropeni och infektioner var ovanliga.

CALYPSO-studien inkluderande 976 kvinnor som randomiserades mellan PLD (30 mg/m^2) och karboplatin (AUC 5) givet var fjärde vecka eller paklitaxel (175 mg/m^2) och karboplatin (AUC 5) givet var tredje vecka (397). Standardbehandlingen visade signifikant högre förekomst av neutropeni, artralgi/myalgi, alopesi, hypersensitivitet och neurotoxicitet, men PLD i kombination med karboplatin visade högre förekomst av trombocytopeni, hand-fotsyndrom (PPE) och mukosit. PLD-armen visade en signifikant förlängd recidivfri överlevnad motsvarande 1,9 månader.

Trabektedin, en antitumoral substans som ursprungligen isolerades från en marin organism (sjöpungen) och med apoptotiska egenskaper, har visat lovande aktivitet vid ovarialcancer. En randomiserad fas III-studie har jämfört kombinationsbehandling med trabektedin och PLD versus PLD som singelbehandling (398). I studien inkluderades 672 kvinnor med recidiverande ovarialcancer. För kvinnor med PFI < 6 månader rapporterades ingen skillnad i överlevnad. Däremot fann man en signifikant skillnad i recidivfri överlevnad (9,2 jämfört med 7,5 månader) för gruppen med PFI > 6 månader, men ännu ingen förlängd total överlevnad eller förbättrad livskvalitet. Trabektedinbehandlingen var associerad med högre förekomst av neutropeni och förhöjda transaminaser, medan PLD som singelbehandling hade högre förekomst av hand-fotsyndrom

och mukositer. För kvinnor som på grund av till exempel neurotoxicitet eller allergiska reaktioner inte kan få återbehandling med platinum förefaller därmed kombinationsbehandling med PLD och trabektedin vara ett rimligt behandlingsalternativ.

Det har också spekulerats i om det platinumfria intervallet kan förlängas och tumören bli mer platinumkänslig genom att man först behandlar med icke-platinumbaserad cytostatikabehandling. Denna fråga adresseras i en pågående fas III-studie (INOVATYON-studien) för kvinnor med recidiverande ovarialcancer med PFI 6–12 månader som randomiserar mellan trabektedin och PLD versus karboplatin och paklitaxel. Kvinnor som får recidiv efter behandling med trabektedinkombinationen kommer få platinumbehandling.

10.4.3 Endokrin behandling och strålbehandling

Kvinnor med recidiverande ovarialcancer som inte tolererar cytostatika eller som inte längre svarar på cytostatika kan i selekterade fall erbjudas palliativ endokrin behandling, såsom tamoxifen. Varierande responssiffror rapporteras i litteraturen, och jämförande studier med best supportive care saknas (399). En nordisk randomiserad fas III-studie, vars resultat finns publicerat i abstractform, jämförde effekten mellan endokrin behandling (tamoxifen 40 mg dagligen) och veckovis paklitaxel eller PLD hos kvinnor med recidiv < 6 månader efter avslutad behandling (400). Den recidivfria överlevnaden var längre vid cytostatikabehandling (12,4 veckor jämfört med 8,9 veckor) men det fanns ingen skillnad i total överlevnad.

10.4.4 Målriktade läkemedel

10.4.4.1 Angiogeneshämmare

Flera studier utvärderar kombinationsbehandling med bevacizumab (BEV) vid recidiverande ovarialcancer (OCEANS, Aurelia). En randomiserad fas III-studie (OCEANS) utvärderade karboplatin och gemcitabin med eller utan bevacizumab till patienter med platinumkänsligt recidiv av ovarialcancer och som inte tidigare fått bevacizumab (401). Studien visar en signifikant förlängd PFS på 4 månader (8,4 respektive 12,4 månader, $p < 0,001$), vid tillägg av bevacizumab, men ingen skillnad av OS. I studien gavs bevacizumab 15 mg/kg var tredje vecka i kombination med karboplatin och gemcitabin efterföljt av bevacizumab ensamt, till tumörprogress. Grad 3/4 hypertension (17,4 % vs < 1 %) och proteinuri (8,5 % vs < 1 %) var vanligare i bevacizumabarmen. Efter studieavslut fick två patienter i BEV-armen gastrointestinal perforation.

Vid platinumresistent recidiv har AURELIA-studien visat en skillnad på 3,3 månader i PFS vid tillägg av bevacizumab till cytostatika med antingen pegylerat liposomalt doxorubicin, veckovis paklitaxel eller topotekan (395). En skillnad på i median 3 månader observerades även för total överlevnad men nådde inte statistisk signifikans. Detta kan sannolikt förklaras av att en cross-over på 40 % till bevacizumab skedde i kontrollgruppen. Vid platinumresistent recidiv är symtomlindring av högsta prioritet. En studie av hälsorelaterad livskvalitet i AURELIA-studien visar positiv effekt av bevacizumab jämfört med enbart

cytostatikabehandling (402). Man fick en signifikant 15 % förbättring avseende framför allt abdominella/gastrointestinala symtom.

Kombinationsbehandling med veckovis paklitaxel och bevacizumab, pegylerat liposomalt doxorubicin och bevacizumab samt topotekan och bevacizumab har godkänts av den europeiska läkemedelsmyndigheten EMEA i augusti 2014. Vid veckovis behandling med paklitaxel (80 mg/m^2 dag 1, 8, 15 och 22 var fjärde vecka) respektive pegylerat liposomalt doxorubicin (40 mg/m^2 dag 1 var fjärde vecka) ges tillägg med bevacizumab 10 mg/kg varannan vecka, och vid behandling med topotekan (1,25 mg dag 1–5 var tredje vecka) ges bevacizumab 15 mg/kg var tredje vecka. Ovanstående kombinationsbehandlingar bör enbart erbjudas under förutsättning att patienten inte tidigare fått bevacizumab och det inte finns kontraindikationer, såsom ökad risk för gastrointestinala perforationer (⊕⊕⊕). Deltagande i klinisk studie bör uppmuntras.

10.4.4.2 PARP-inhibition vid återfall av ovarialcancer

Sveriges Kommuner och Landsting (SKL:s) projekt Ordnat införande i samverkan (OtIS), delprojekt 6.1 i den nationella läkemedelsstrategin, har valt olaparib som pilotläkemedel till ett landstingsgemensamt införande- och uppföljningsprotokoll och rekommenderar landstingen att använda och följa upp olaparib i enlighet med detta protokoll (protokollet finns tillgängligt på www.janusinfo.se).

Rekommendationen gäller patienter som svarat (partiell eller komplett remission) på platinuminnehållande cytostatikabehandling för sent återfall (> 6 månader efter avslutad behandling) av BRCA muterad (ärftlig eller förvärvad) höggradig serös ovarialcancer. Behandlingen med olaparib (monoterapi) som underhållsbehandling bör starta inom 8 veckor efter sista platinum-baserade cytostatikabehandlingen och pågå till tumörprogress eller oacceptabla biverkningar. Olaparib ges i form av kapslar per oralt i en dos av 400mg två gånger dagligen. Intaget bör ske minst 1 timme efter måltid, patienten bör avstå från att äta under 2 timmar efter intaget av olaparib. Se även avsnitt 10.4.4.1.1 PARP-inhibition.

De vanligaste biverkningarna är anemi (5%), illamående (5%), kräkningar (11%) och fatigue (4%), vilket kan leda till behov av behandlingsuppehåll och dosmodifikation (351). Illamående/kräkningar förekommer i allmänhet intermittent och är mindre uttalat. Om symtomen kvarstår trots antiemetika rekommenderas behandlingsuppehåll under några dagar och att återinsättande sker med samma dos. Om betydande illamående kvarstår, görs behandlingsuppehåll och återinsättande av olaparib med dosmodifiering. Något tilltugg (litet mellanmål) i samband med intag av läkemedel kan lindra illamående. Anemi och övrig benmärgshämning kan förekomma men är i allmänhet mindre uttalad. Månatliga blodprovstagningar med blodstatus (Hb, leukocyter, trombocyter) rekommenderas under det första året och därefter kan intervallen glesas ut. Vid anemi med Hb <80 g/L görs behandlingsuppehåll och återinsättande sker med minskad dos när Hb är >100g/L. Om blodvärdet återhämtar sig först >4 veckor, bör remiss skrivas till hematolog. Myelodysplastiskt syndrom och akut myeloisk leukemi förekom hos 1.5% hos patienter som erhöll olaparib jämfört med 0.8% hos patienter som fick placebo (350). För patienter som tidigare erhållit flera linjers behandling med platinum anges risken vara mellan 0.3 till 1.8%.

Den första dosminskningen är till 200mg två gånger dagligen. Den lägsta dosnivån är 100mg två gånger dagligen.

För att möjliggöra analys av såväl ärftlig som förvärvad BRCA-mutation behöver landstingen upprätta logistik för provtagning av färsk tumörvävnad från primärtumören (epitelial ovarial- tubar- eller primärperitoneal cancer).

För handläggning av symtomgivande ascites, se även kapitel 11 Palliativ vård.

11. PALLIATIV VÅRD

I detta kapitel beskrivs palliativa insatser som är särskilt förknippade med ovarialcancer och dess behandling. Det nationella vårdprogrammet om palliativ vård bör tillämpas.

11.1 Vårdkedjor

Eftersom ovarialcancer är en tumörform som ofta är spridd redan vid diagnos, finns det anledning att överväga hur palliativa insatser ska integreras med den tumörspecifika behandlingen redan tidigt i förloppet. WHO skriver i sin nyaste definition av palliativ vård att palliativa insatser med fördel kan integreras med den tumörspecifika behandlingen (403). Även om inte frågan studerats specifikt vid ovarialcancer och även om vetenskaplig evidens saknas för ”bästa vårdkedja” (404), finns data bland annat vid lungcancer som talar för att tidiga palliativa insatser kan ha en gynnsam effekt både på sinnesstämningen, livskvaliteten i stort och överlevnaden (405). I praktiken har läkaren och sjuksköterskan i den palliativa hemsjukvården tätare kontakt med patienten än läkaren på onkologenheten och har därför större möjligheter att behandla cancersymtomen, men också att fånga upp biverkningar och kommunicera dem till ansvarig onkolog. Av samma skäl kan läkaren inom den palliativa vården också diagnostisera och kommunicera eventuella försämringar som kan tala för nödvändigheten att avsluta en palliativ cytostatikabehandling.

Det är rimligt att tänka sig ett initialt palliativt vårdförlopp där gynonkologin är så kallad huvudprocess medan den palliativa vården, i första hand hemsjukvården, är en stödprocess. Vid den tidpunkt då symtomfrågorna överväger, och allra senast när den tumörspecifika behandlingen avbryts, blir det naturligt att se den palliativa vården som huvudprocess och den onkologiska vården som en stödprocess. Patienten behöver stöd från både onkologin och den palliativa vården för att få bästa möjliga symtomlindring och trygghet. En förutsättning är att enheterna samarbetar och kommunicerar, samt är tydliga med rollfördelningen.

Den palliativa vården har organiserats på olika sätt i landet, men ofta finns det tillgång till en ASIH-verksamhet (Avancerad Sjukvård i Hemmet), med dygnetrunt-tillgänglighet av ett vårdteam som består av läkare, sjuksköterskor och ofta även paramedicinare. ASIH är den huvudsakliga palliativa vårdformen, medan sluten palliativ vård kan bli aktuell för en mindre del av patienterna, särskilt under patientens sista levnadsdagar. Som regel har ASIH-verksamheterna egna inläggningsplatser.

Se även kapitlet om psykosocialt omhändertagande, avsnitt 14.3.4 Återfall.

11.2 Specifika symtom i sent palliativt skede

11.2.1 Smärta

Smärta är ett vanligt men som regel åtgärdbart problem. Det finns inga specifika råd för smärta vid ovarialcancer, utan generella råd för spridd cancer kan användas (406). Om läkemedlen används på ett systematiskt sätt, kan 75–90 % av

patienterna få en mycket tillfredsställande behandling enbart med hjälp av konventionella läkemedel. I korthet används paracetamol vid lättare former av molande värk, med tillägg av NSAID-preparat om det finns klara inflammatoriska komponenter (tryckömhet, rörelseutlösta smärtor). Vid otillräcklig effekt görs tillägg av starka opioider (i första hand långverkande beredningar av morfin, oxykodon eller hydromorfon, alternativt fentanylplåster). Systematiska studier visar att man uppnår lika god upptitrering av dos om man primärt startar med långverkande preparat (slow-release) som med snabbverkande tabletter (407).

Vid ovarialcancer med utbredd växt i viscerala strukturer, bör man tänka på risken för viscerala koliksmärtor som en påtaglig smärtkomponent. Den smärtkomponenten kan förvärras vid ensidig opioidanvändning, medan NSAID samt antikolinergt verkande spasmolytika såsom injektioner av butylskopolamin (Buscopan®) kan ha god effekt.

Om det finns komponenter av neuropatisk smärta, vilket är relativt ovanligt vid ovarialcancer, bör adjuvanta medel övervägas (406, 408). Lämplig tilläggsmedicinering är till exempel gabapentin eller pregabalin, där pregabalin har en fördel hos patienter med samtidig generaliserad ångest, då pregabalinet är godkänt både för neuropatismärtor och för GAD (generalised anxiety disorder). Låga startdoser bör väljas. Vid otillräcklig effekt kan tillägg med låga doser av tricykliska antidepressiva till natten övervägas. Ytterligare ett behandlingsalternativ är metadon som förutom sin μ-receptoreffekt även hämmar NMDA-receptorer och stimulerar nedåtstigande smärthämmande bansystem (409). Preparatet kräver specialkunnande.

11.2.2 Illamående och ileus

Illamående är ett vanligt symtom hos patienter med ovarialcancer och har många orsaker även i palliativ vård: Pågående palliativ cytostatikabehandling som ger cytostatikautlöst illamående, antecipatoriskt (inlärt) illamående efter många behandlingar, katabola tillstånd, samt tendensen till tarmobstruktion. Ovarialcancer är den cancerform som har högst risk för terminala ileustillstånd.

Vid större genomgångar av illamåendestudier i palliativ vård får man inte fram några entydiga riktlinjer (410). Generellt sett brukar trots detta metoklopramid rekommenderas vid oklart cancerillamående och det har även ett visst vetenskapligt stöd (410, 411) förutsatt att det inte föreligger ett komplett ileustillstånd. Metoklopramid ökar motiliteten i övre gastrointestinalkanalen och minskar illamåendet. Neuroleptika såsom haloperidol, droperidol, levomepromazin, eller atypiska neuroleptika såsom olanzapin, anses generellt sett ha effekt på illamående av kemisk eller oklar anledning, även om den vetenskapliga evidensen är låg (411).

Vid otillräcklig effekt kan 5HT3-blockerare övervägas under några dagar för att bryta illamåendet (412), särskilt om man misstänker subileus eller ileustillstånd (413). Steroider som tillägg anses ofta ha en god tilläggsnytta i den kliniska vardagen, även om det väsentligen saknas vetenskapligt underlag för denna åtgärd vid allmänt illamående (414), medan evidensen är större för specifika tillstånd såsom hotande tarmobstruktion (415).

11.2.2.1 Terminalt ileustillstånd

En total tarmobstruktion i sena skeden, så kallat ”terminalt ileustillstånd” är ett problem som en del av kvinnorna drabbas av. Livstidsrisken för en kvinna med ovarialcancer är hög: upp till 35 % drabbas av ileus i något skede (416, 417). I tidigare skeden brukar kirurgi förordas (till exempel tarmresektion med anastomosering eller kutan enterostomi), men i sena skeden kan konservativ behandling med läkemedel mot illamående, kräkningar, molvärk och koliksmärta vara att föredra. Mindre invasiva kirurgiska behandlingsalternativ för avlastning av mag-tarmsystemet finns. I vissa fall där den konservativa behandlingen inte ger önskad effekt mot illamående och kräkningar kan det övervägas att anlägga en PEG (perkutan endoskopisk gastrostomi) för avlastning av ventrikel och symtomlindring. Ofta finns det multipla tarmhinder, men om det enligt den bild- och funktionsdiagnostiska utredningen enbart tycks finnas ett distalt hinder i kolon kan inläggning av en tarmstent endoskopiskt vara till stor nytta (418, 419).

Hur man ska välja måste avgöras i det individuella fallet, och jämförande studier ger relativt lite vägledning (420). Generellt brukar man avråda från större kirurgi när något eller några av följande riskfaktorer föreligger (417, 421):

- dåligt allmäntillstånd och lågt albumin
- röntgenfynd med multipla hinder, höga hinder eller stel tarm
- rikligt med ascites, särskilt om meningsfull efterbehandling (cytostatika) inte planeras
- tidigare strålbehandling mot bukhålan/bäckenet
- tung neurotoxisk cytostatikabehandling med tidigare anamnes på subileusattacker
- hög ålder.

Om man inte uppnår tillräcklig symtomlindring med de konservativa metoderna som t.ex. vid uttalade urogenitala eller enterogenitala fistuleringar bör man överväga att igen diskutera kirurgi som palliativ åtgärd med patienten och de närstående. Det är i denna situation ytterst viktigt att ha stor helhetssyn och beakta livskvaliteten (422).

11.2.3 Vätske- och nutritionsdropp till döende

Dropp för att tillföra vätska till döende patienter anses generellt vara till nackdel för patienten. Vid en systematisk genomgång av litteraturen talar data för att nackdelarna är risken för vätskeretention med ökad mängd ascites, pleuravätska, perifera ödem och andfåddhet, medan möjliga fördelar är lägre risk för läkemedelsutlöst sedering, myoklonus och illamående (423).

Vad gäller näringsdropp finns otillräcklig evidens för att ge bestämda riktlinjer i frågan (424). Enligt ny konsensus om kakexi, delar man i dag in kaketiska tillstånd i prekakexi, kakexi och refraktär kakexi (425). Med dagens kunskap anses framför allt den refraktära kakexin vara opåverkbar av nutritionsförsök, och extra tillförsel av framför allt fett och proteiner (i droppform eller näringsdrycker) kan öka illamåendet och därmed försämra livskvaliteten. Däremot anses vissa patienter i prekakektiska eller kakektiska skeden ha nytta av nutrition. En självklarhet är att skilja mellan svälttillstånd och kakexi: En patient kan bli undernärd av anledningar

som kan jämställas med svält, till exempel vid tarmhinder. I sådana fall kan näringstillförsel öka livskvaliteten.

11.2.4 Övriga tillstånd

11.2.4.1 Symtomgivande malign ascites

Tumörprogress vid ovarialcancer karakteriseras inte sällan av återkommande symtomgivande ascites som inte längre svarar på antitumoral behandling. Paracentes är den vanligaste palliativa behandlingen men ger enbart kortvarig lindring och intervallen mellan tappningarna brukar bli allt kortare. Paracenteser är också associerade med ökad risk för infektioner, blödning, förlust av proteiner, tarmperforationer och hypotension (426). Ett begränsat antal rapporter finns i litteraturen angående effekten av peritoneovenösa shuntar, som för ascites från peritoneum till vena cava. Tekniken är bland annat associerad med ökad risk för lungödem eller emboli och infektion men kan hos selekterade patienter, för vilka inga andra behandlingar finns, vara ett alternativ. Det finns inget vetenskapligt stöd för att använda diuretika för behandling av malign ascites.

Instillation av cytostatika i bukhålan (intraperitoneal behandling) är en beprövad behandlingsväg för att lindra symtomgivande ascites vid ovarialcancer. Små retrospektiva och prospektiva studier talar för att intraperitoneal behandling med mitoxantron kan ha god palliativ effekt (427). I en italiensk studie med en uppföljningstid på 52 månader inkluderades 74 ovarialcancerpatienter med progredierande ascites (428). Mitoxantron (20 mg/m^2 kroppsyta och spätt i 1 500 ml koksalt) instillerades efter att bukhålan först dränerats på ascites. Katetern lämnades kvar in situ. Komplett respons av ascites observerades hos 31 % och partiell respons hos 35 %. Responsduration var i median 7 månader (2–10 månader). Behandlingen var väl tolererad; 5/74 fick buksmärta som svarade bra på paracetamol. De hematologiska biverkningarna var milda med färre än 10 % som fick grad 1 leukopeni eller anemi.

Katumaxomab är en trifunktionell monoklonal antikropp med två antigenbindande delar, den ena till EpCAM* och den andra till T-celler. Katumaxomab är godkänd för behandling av malign ascites vid EpCAM-positiva karcinom (429). Behandlingen ges intraperitonealt vid fyra tillfällen. Resultaten från en randomiserad kontrollerad studie vid behandlingsresistent ascites visar att mediantiden till nästkommande paracentes var 52 dagar i katumaxomabgruppen jämfört med 11 dagar i kontrollgruppen ($p < 0,0001$). Symtom associerade med ascites minskade signifikant. Behandlingen kan ge påtagliga biverkningar, framför allt relaterade till frigörandet av cytokiner (feber, frossa, illamående och kräkningar, buksmärta) men är i regel av kort duration (i median 2 dagar). Svårt sjuka patienter med nedsatt allmäntillstånd, pågående infektion och patienter med symtomatisk subileus eller ileus ska inte behandlas med katumaxomab.

*EpCAM (epithelial cell adhesion molecule) är ett epitelialt differentieringsantigen som ofta uttrycks av karcinom, däribland epitelial ovarialcancer.

För behandling med angiogeneshämmare, se Utredning och behandling av återfall, avsnitt 10.4.4 Målriktade läkemedel.

För övriga symtom såsom förstoppning, dyspné, cancertrötthet (fatigue), ångest, depression och förvirringstillstånd, hänvisas till det nationella vårdprogrammet om palliativ vård.

12. SPECIELLA FORMER OCH TILLSTÅND AV OVARIALCANCER

12.1 Borderlinetumörer

Version 2014-05-23 (Nytt är GRADE, allt annat är godkänt 2014-05-05)

Rekommendationer

- Borderlinetumörer hos postmenopausala kvinnor behandlas kirurgiskt efter samma principer som vid invasiv epitelial ovarialcancer, med undantag av lymfkörtelutrymning. (⊕⊕⊕)
- Borderlinetumörer hos kvinnor med fertilitetsönskan behandlas med fertilitetsbevarande kirurgi (unilateral SOE eller vid bilaterala tumörer cystenukleation/ovarialresektion) samt kirurgiskt ingrepp för stadieindelning inkluderande buksköljvätska, infrakolisk omentresektion, multipla systematiska biopsier och appendektomi (mucinösa tumörer). (⊕⊕)
- Vid invasiva implantat ska tumören kallas och kodas som låggradig serös cancer, enligt den nya WHO-klassifikationen. Dessa fall bör diskuteras på en MDK.
- Det finns ingen evidens för att rekommendera adjuvant cytostatikabehandling, ej heller vid avancerat stadium av borderlinetumörer. (⊕⊕⊕)
- Recidiv behandlas kirurgiskt:
  - Vid tidigare fertilitetsbevarande kirurgi och fortsatt fertilitetsönskan utförs återigen konservativ kirurgi om möjligt. (⊕⊕)
  - Vid tidigare fertilitetsbevarande kirurgi och fullbordat barnafödande utförs radikal kirurgi. (⊕)
  - Vid tidigare radikal kirurgi utförs tumörreducerande kirurgi som vid invasiv ovarialcancer men utan lymfkörtelutrymning. (⊕⊕)

Borderlinetumörer (tumörer med låg malign potential) har samma epiteliala ursprung som invasiva tumörer men saknar uppenbar stromainvasion (se avsnitt 6.1 Histopatologi). Genetiska och molekylärbiologiska studier stödjer teorin att borderlinetumörer utgör ett förstadium till invasiva låggradiga så kallade typ I-tumörer (430, 431). Borderlinetumörer utgör 15–20 % av de primära epiteliala ovarialtumörerna. Omkring 55 % är av den serösa och 40 % av den mucinösa celltypen. Den åldersstandardiserade incidensen har i Sverige ökat från 1,0 till 5,3 per 100 000 kvinnoår från perioden 1960–1964 till 2000–2005 (432), motsvarande cirka 150 nya fall per år. Medianålder vid diagnos är 55 år, det vill säga cirka 7 år yngre än kvinnor diagnostiserade med ovarialcancer. Borderlinetumörerna utgör drygt en tredjedel av alla primära ovarialtumörer hos kvinnor yngre än 40 år.

Diagnosen kräver histologisk verifikation och kan vara svår att ställa peroperativt på fryssnittat material (433). Stadieindelning sker enligt FIGO:s klassifikation för ovarialcancer. I en populationsbaserad kohortstudie från Västra Götalandsregionen inkluderande borderlinetumörer (N = 399) 1993–2004

diagnostiserades 94,2 % i stadium I (434). Den största litteraturöversikt om borderlinetumörer som publicerats omfattar 200 publikationer och 7 589 kvinnor. I den rapporteras att 78,9 % av borderlinetumörerna diagnostiseras i stadium I (348).

12.1.1 Prognostiska faktorer

FIGO-stadium och förekomsten av invasiva implantat vid diagnos är de starkaste prognostiska faktorerna vid borderlinetumörer (435-437). Borderlinetumörer har synnerligen god prognos med 5- och 10-årsöverlevnad på närmare 100 % i stadium I och 86–92 % i FIGO-stadium III–IV (434, 438, 439). I den tyska översikten rapporteras en recidivrisk i stadium I på 5,7 % (330/5 789) och i stadium II–III på 25,8 % (450/1 743). Andelen kvinnor med borderlinetumör som fick recidiv i form av invasiv cancer var 27,5 % (199/725), samtliga histologiskt verifierade. Av det totala antalet kvinnor med recidiv avled 26,2 % i sin sjukdom (440).

Vid serös borderlinetumör förekommer peritoneala implantat i 35 % av fallen varav 75 % är icke-invasiva implantat (435, 439, 441). Implantat kan påvisas i lymfkörtlar hos cirka 27 % av kvinnorna vilket dock inte förefaller inverka negativt på prognosen (188). Vid mikroinvasiv växt i stromat anges en recidivrisk på drygt 20 % medan risken är drygt 35 % vid mikropapillär växt. Mikropapillär histologi per se förefaller dock inte vara en oberoende riskfaktor vid serös borderlinetumör (187). Däremot är serösa borderlinetumörer med mikropapillär histologi associerat med ökad förekomst av invasiva implantat. Risken för recidiv vid borderlinetumör med invasiva implantat är cirka 40 % medan risken är betydligt lägre vid icke-invasiva implantat, cirka 20 % (440). Den prognostiska betydelsen av DNA-ploidi är oklar (442-444). Om invasiva implantat påvisas vid mucinös tumör bör metastaserande primär gastrointestinal cancer uteslutas.

Konservativt kirurgiskt ingrepp och cystruptur är associerat med ökad risk för recidiv och kortare sjukdomsfri överlevnad (436). Recidivfrekvensen varierar mellan 0–20 % vid ensidig salpingooforektomi och 12–58 % vid enbart cystenukleation eller ovarialresektion, jämfört med 2,5–5,7 % efter radikal kirurgi (440, 445).

12.1.2 Behandling

Cochrane har utfört en systematisk översikt för att utvärdera olika behandlingsmodaliteter vid borderlinetumörer (446). Sex randomiserade kontrollerade studier (N = 340) identifierades över en 15-årsperiod som utvärderat adjuvant behandling efter radikal kirurgi. Någon metaanalys kunde inte utföras på grund av heterogenitet i behandlingarna och det förelåg en hög risk för bias i studierna. Cochrane fann ingen evidens som stödjer någon form av adjuvant behandling vid borderlinetumörer.

Ytterligare en kontrollerad studie identifierades i Cochraneöversikten. I denna studie randomiserades kvinnor med bilateral serös borderlinetumör med fertilitetsönskan (N = 32) till antingen bilateral cystenukleation eller cystenukleation och kontralateral ooforektomi. Kvinnor som genomgick bilateral cystenukleation hade en signifikant ökad chans att bli gravida (HR 3,3, 95 % CI 1,4–8,0) men en icke-signifikant ökad recidivrisk (HR 1,5, 95 % CI 0,5–3,8)

jämfört med kvinnor som genomgått cystenukleation och kontralateral ooforektomi.

Retrospektiva studier har inte visat någon skillnad på överlevnad eller recidivfrekvens mellan laparoskopisk teknik och konventionell öppen teknik med laparotomi (348, 437).

12.1.3 Sammanfattning

Primär kirurgi utgör hörnstenen i behandlingen vid borderlinetumör och inkluderar borttagande av all makroskopisk tumör, hysterektomi, bilateral salpingooforektomi och en komplett kirurgisk stadieindelning i form av noggrann kartläggning av hela bukhålan, buksköljvätska, infrakolisk omentresektion, multipla peritoneala biopsier och appendektomi. Lymfkörtelutrymning rekommenderas inte mot bakgrund av att det inte är någon säker skillnad i överlevnad för kvinnor med eller utan spridning till lymfkörtlarna.

Borderlinetumörer är tämligen ofta en överraskningsdiagnos. Reoperation rekommenderas om inte komplett kirurgisk stadieindelning utförts primärt. Vid reoperation bör buksköljvätska tas för cytologi och vidare utförs en omentresektion, multipla systematiska provexcisioner i bukhålan och varierande grad av radikal kirurgi av genitalierna på grundval av ålder och fertilitetsönskan.

För kvinnor i fertil ålder bör fertilitetsbevarande kirurgi diskuteras och konservativ kirurgi rekommenderas vid borderlinetumör utan invasiva implantat. Konservativ kirurgi definieras som bevarande av uterus och delar av åtminstone ett ovarium för att bevara fertiliteten tillsammans med en komplett stadieindelning. Av största vikt är att den onkologiska säkerheten inte äventyras med konservativ kirurgi. Cystenukleation bör undvikas på grund av den högre risken för recidiv, men kan bli aktuellt för kvinnor som tidigare genomgått unilateral SOE eller vid engagemang av båda ovarierna (447).

Provtagning på ett makroskopiskt invändningsfritt kontralateralt ovarium rekommenderas inte med anledning av att vävnadsproverna inte utesluter invasiv sjukdom samt att provtagningen kan äventyra den framtida fertiliteten. Vid oklarheter peroperativt om benign eller malign tumör hos en yngre kvinna görs hellre en reoperation efter definitivt PAD än ett initialt steriliserande ingrepp.

Den kliniska betydelsen av att WHO nu klassificerar borderlinetumörer med invasiva implantat såsom låggradig serös cancer får konsekvenser för handläggningen. Adjuvant cytostatikabehandling har tidigare inte rekommenderats vid BOT med invasiva implantat, till skillnad från avancerad låggradig serös cancer. I analogi med den nya WHO klassifikationen torde handläggningen av BOT med invasiva implantat inte skilja sig från låggradig serös cancer. Enighet i, om detta skulle innebära adjuvant cytostatikabehandling för denna patientgrupp (BOT med invasiva implantat som nu klassificeras till LGSC), har inte kunnat nås varför dessa fall bör diskuteras på MDK. Utifrån riskbedömning kan i det enskilda fallet såväl adjuvant cytostatikabehandling som avstående från adjuvant behandling bli aktuellt.

En fortlöpande information och diskussion avseende riskerna för recidiv bör utföras inför varje kirurgisk intervention. Det finns otillräcklig evidens för att

generellt rekommendera kompletterande kirurgi efter fullbordat barnafödande hos en recidivfri kvinna som genomgått konservativ kirurgi (448, 449). Även om risken för recidiv är högre utan kompletterande kirurgi så är majoriteten av recidiv fortsatt av borderlinetyp. Rekommendationen är därför att avvakta till ett eventuellt recidiv uppkommer då prognosen generellt är mycket god. En del kvinnor önskar dock radikal kirurgi efter fullbordat barnafödande eller i samband med menopausen på grund av oro för framtida ovarialförändringar.

Laparoskopiskt ingrepp rekommenderas vid reoperation mot bakgrund av mindre risk för adherenser och snabbare postoperativ återhämtning, under förutsättning att ingreppet utförs av en erfaren laparoskopist. Ansträngningar ska göras för att undvika cystruptur eller tumörspill peroperativt vid alla typer av ovarialförändringar då det kan negativt inverka på prognosen.

Det finns ingen evidens för att rekommendera adjuvant cytostatikabehandling.

Om recidiv uppkommer efter konservativ kirurgi kan en likartad bedömning göras som vid primärbedömningen om fertilitetsönskan kvarstår. Konservativ kirurgi kan åter utföras med fortsatta postoperativa kontroller. Är barnafödandet fullbordat bör radikal kirurgi utföras vid recidiv. Vid tidigare radikal kirurgi och recidiv av borderlinetumörer är det av stor vikt att all tumör exstirperas såsom vid invasiv ovarialcancer.

12.1.4 Uppföljning

Kvinnor med radikalt opererade stadium I-tumörer följs med en första kontroll efter 3 månader och därefter rekommenderas inga ytterligare kontroller.

Vid fertilitetsbevarande kirurgi är recidivrisken högre men med noggrann uppföljning, inkluderande vaginalt ultraljud och snar kirurgi vid recidivmisstanke, uppnås samma överlevnad. Vid högre stadium eller där fertilitetsbevarande kirurgi utförts, görs kontrollerna varje halvår de första 5 åren, därefter årligen upp till 10 år. Av de som får recidiv, får cirka 40 % recidiv inom 2 år, drygt 30 % efter mer än 5 år och 10 % efter 10 år.

12.2 Fertilitet och ovarialcancer

12.2.1 Fertilitetsbevarande kirurgi

Se kapitlet Primär behandling, avsnitt 9.2.3.1.

12.2.2 Fertilitet efter cytostatikabehandling

Rekommendationer

- Risken för permanent ovariell insufficiens och infertilitet efter cytostatikabehandling ökar med åldern. Risken börjar öka från 30-årsåldern och är stor hos kvinnor över 40 år, särskilt efter behandling med klassiska alkylerare.
- Unga kvinnor < 30 år som får platinumbaserad cytostatikabehandling får vanligen temporär amenorré.
- Ovarialfunktion, regelbundna menstruationer och fertilitet återkommer hos de flesta i denna åldersgrupp men menstruationer garanterar inte ägglossningar.
- Många av dessa kvinnor kan bli gravida utan assistans eller med ovariell stimulering/IVF.
- Profylax mot ovariell insufficiens med gonadotropinstimulerande GnRH-agonister före och under cytostatikabehandling av fertila kvinnor bör övervägas.
- Antikonception rekommenderas under och i 6–12 månader efter avslutad cytostatikabehandling.
- Nedfrysning av befruktade ägg eller embryon ger störst chans till senare graviditet och är den etablerade fertilitetsbevarande tekniken. Numera innebär ingreppet ingen påtaglig fördröjning av cancerbehandlingens början; det kan röra sig om 1–2 veckor.
- Nya fertilitetsbevarande tekniker är i snabb utveckling. Det öppnar nya möjligheter i samband med cancerdiagnosen. Vid behov kan kvinnan remitteras till en fertilitetsenhet för samtal.

Frågan om behandling för malign sjukdom påverkar fertiliteten är av stor betydelse. Det är sedan länge känt att cytostatikabehandling kan försämra ovarialfunktionen temporärt eller permanent. Det sker genom follikeldestruktion, nedsatt östrogenproduktion och utveckling av stromafibros, vilket resulterar i dysfunktionella blödningar, amenorré och klimakteriella bortfallssymtom av varierande grad. Förhöjda nivåer av LH och FSH kan då påvisas i blodet på grund av bristande ovariell feed-back.

Litteraturen på området är dock sparsam och effekten på ovarialfunktionen är dåligt undersökt för flera av våra vanliga cytostatika. Bäst undersökta är de klassiska alkylerarna vars negativa effekter på ovarierna är väl säkerställda. Ålder vid behandling och kumulativ dos av alkylerare är de viktigaste faktorerna för risken att utveckla ovariell insufficiens (450, 451). Behandling av kvinnor äldre än 40 år med cyklofosfamid, melfalan, ifosfamid eller andra äldre alkylerare medför högst risk (> 80 %) för permanent amenorré (451, 452). En kumulativ cyklofosfamiddos av 5,2 gram i denna åldersgrupp medförde amenorré hos alla kvinnor över 40 år. Hos kvinnor i åldern 30–39 år blev > 80 % amenorroiska efter 9,3 gram cyklofosfamid, men 50 % av dessa återfick sin menstruation. Av kvinnor i åldern 20–29 år som fått en kumulativ dos av 20,4 gram cyklofosfamid fick 60 % permanent amenorré. Behandling i åldersgruppen över 40 år med 6 kurer av någon av kombinationerna CMF (cyklofosfamid, fluorouracil, metotrexat), FAC (fluorouracil, doxorubicin, cyklofosfamid) eller FEC (fluorouracil, epirubicin, cyklofosfamid) i konventionella doser mot bröstcancer

medför också > 80 % risk för permanent amenorré, medan samma behandling i åldersgruppen < 30 år medför låg risk för amenorré, < 20 %. Motsvarande risk i åldern 30–39 år är intermediär, liksom efter 4 kurer med dessa regimer givna till kvinnor över 40 år. Behandling av kvinnor > 30 år med regimer mot lymfom, Mb Hodgkin och leukemier i konventionell dosering medför låg risk för permanent amenorré, < 20 %, medan högdosregimer ökar risken (Pentheoudakis et al. 2010).

Cisplatinbaserad behandling som är vanligast vid ovarialmalignitet medför betydligt lägre risk för permanent amenorré, < 20 %, än behandling med klassiska alkylerare. Unga kvinnor < 30 år som får behandling med kombinationen bleomycin, vinblastin eller etoposid samt cisplatin 3–4 kurer mot högmaligna germinalcellstumörer får vanligen temporär amenorré. Ovarialfunktion och regelbundna menstruationer återkommer i de allra flesta fall och en stor del av dessa kvinnor med barnönskan kan även bli gravida, oftast utan assistans eller ibland med ovariell stimulering/IVF. Effekten på gonader och fertilitet efter behandling med taxaner, monoklonala antikroppar och tyrosinkinashämmare är inte kända.

12.2.3 Profylax mot ovariell insufficiens

Profylax mot ovariell insufficiens genom ovulationshämmande p-piller av kombinationstyp eller gonadotropinstimulerande GnRH-agonister under cytostatikabehandling har visat positiva resultat i observationsstudier men resultaten är kontroversiella. Prospektiva randomiserade studier pågår. En systematisk översikt har nyligen visat en signifikant minskning av risken för ovariell insufficiens hos kvinnor som behandlats med GnRH-agonister givet före och under cytostatikabehandling (453).

Läkemedelsverket har 2014 utgivit behandlingsrekommendationer för antikonception. I dessa rekommenderas inte kombinerade p-piller under pågående cancerbehandling samt under 6 månader efter avslutad behandling på grund av ökad risk för venösa tromboemboliska komplikationer (454).

Därför rekommenderar vårdprogramgruppen i första hand GnRH-agonist som profylax mot ovariell insufficiens under cytostatikabehandling och någon annan metod än kombinerade p-piller för antikonception under 6 månader efter cytostatikabehandling. En GnRH-agonist som kan användas är goserelin (Zoladex) 3.6mg subkutant 1 gång var 28:e dag med start inom 14 dagar före första cytostatikabehandling, och den sista injektionen administrerad 2-3 veckor efter den sista cytostatikabehandlingen (455).

12.2.4 Fertilitetsbevarande tekniker

Tekniker för att bevara kvinnans fertilitet är i dag i snabb utveckling och forskningen är intensiv på området. Det ger nya möjligheter i samband med cancerbehandling. Nedfrysning av obefruktade ägg med hjälp av vitrifieringsteknik och befruktade ägg eller embryon ger lika stor chans till senare graviditet och är etablerade tekniker. För att få optimalt antal ägg behövs oftast ovariell stimulering och äggskörd vilket kan påbörjas i vilken menscykelfas som helst. Stimuleringen kräver 7–10 dagar och medför 1–2 veckors framskjutning av cancerbehandlingen. En ökad risk för tillväxt av hormonkänsliga tumörer under

den tiden kan inte uteslutas. Nu har det utvecklats stimuleringsprotokoll med letrozol eller tamoxifen, som inte ökar hormonnivåerna.

Nedfrysning av ovarialvävnad kan göras i fall där inte ovariell stimulering kan ske ur risksynpunkt eller om kvinnan är prepubertal. Ovarialvävnaden kan sedan reimplanteras till kvinnan eller stimuleras in vitro till mognad för äggcellsextraktion och IVF. Sådan reimplantation medför en låg risk för reintroduktion även av cancerceller om mikrometastaser av ovarialcancer fanns initialt (451).

12.3 Graviditet och ovarialcancer

Rekommendationer

- Cancer under graviditet kräver multidisciplinär handläggning och individuellt optimerad behandling.
- Korrekt datering av graviditetslängden är en absolut förutsättning för optimal handläggning.
- Maligna ovarialtumörer under graviditet är mycket ovanliga. Kirurgi bör utföras endast vid stor kvarstående eller symtomgivande cysta i andra trimestern eller vid malignitetsmisstänkt ultraljud.
- Primär kirurgi bör alltid vara konservativ med ensidig ooforektomi, även vid spridd tumör.
- Kompletterande kirurgi görs med fördel i en andra seans när definitiv PAD föreligger.
- Möjligheterna att behålla graviditeten beror på tumörbörda, typ och tidpunkt i graviditeten.
- Vid avancerad malign ovarialtumör kan cytostatikabehandling under pågående graviditet bli nödvändig.
- Kombinationen paklitaxel-karboplatin förordas vid avancerad sjukdom oavsett tumörtyp.
- Cytostatikas effekt på fostret beror på preparat samt tidpunkt för exponering i graviditeten.
- Riskerna för fosterdöd, missbildningar och andra skador är störst i första trimestern.
- Riskerna för fostret är under hela första trimestern så stora att cytostatikabehandling då bör undvikas.
- Risk för tillväxthämning, mental retardation och cancerinduktion är störst under första trimestern.
- Cytostatikabehandling bör undvikas under sista 2–3 veckorna före förlossning för att undvika infektion och blödning. Förlossning efter 35:e veckan minskar risken för kognitiv påverkan på barnet.
- Efter förlossning bör amningen läggas ned om cytostatikabehandling behöver ges.

Om en malign sjukdom debuterar under graviditet uppstår en utomordentligt svår situation, med hotande, kritiska konsekvenser och komplicerade frågeställningar. Det kräver effektiv samverkan mellan olika specialister och vårdgivare. Det behövs information och rådgivning om riskerna för såväl moder som foster. Om det finns en stark önskan att fortsätta graviditeten, kan behandling med bevarande

av fostret ske i selekterade fall. Utvecklingen inom diagnostik och behandling ger i dag väsentligt ökade möjligheter till en individuellt anpassad och framgångsrik behandling.

12.3.1 Diagnostiska metoder och fosterexponering för strålning

Röntgenundersökningar exponerar fostret för strålning och ska undvikas under graviditet. Joniserande strålning kan åstadkomma deletära skador på embryo och foster. Det kan vara letala skador, CNS-missbildningar som mikrocefali, mental retardation, ögonmissbildningar och katarakt, tillväxthämning, induktion av cancer samt hereditära, genetiska skador.

För var och en av dessa effekter har ett klart dos–responsförhållande visats och ett tröskelvärde under vilket ingen skillnad mellan strålexponerade och kontrollpopulationer hittills har påvisats. Det finns dock sannolikt inte någon helt ofarlig stråldos när det gäller genetiska, karcinogena risker. Stråldos, det vill säga absorberad energi i vävnad, mäts i Gray, Gy. Effekten på fostret av strålexponering beror på stråldosen och tidpunkten i graviditeten. Skälen är mycket starka för att undvika strålexponering under hela första trimestern.

Data talar för att det inte föreligger någon incidensökning av missfall, missbildningar eller tillväxthämning vid exponering för stråldoser mindre än 50 mGy under graviditet. Det finns inte heller indikation för abort om fostrets absorberade dos är lägre än 100 mGy. Vid doser däröver kan fosterskador och mental retardation uppstå. Varje sjukhus ska ha rutiner och instruktioner för handläggning vid misstanke om bestrålning av foster. Kontakt tas med avdelningen för röntgendiagnostik eller sjukhusfysik i sådana ärenden. Barn som har exponerats för 10 mGy eller mer i fosterstadiet löper cirka 40 % ökad risk att utveckla cancer (456).

All onödig strålexponering under graviditet ska således absolut undvikas. Det finns dock ytterst sällan medicinska indikationer för abort på grund av fosterexponering för diagnostisk röntgen, och starkt indicerade röntgenundersökningar kan utföras om inte fullgoda alternativa metoder finns. Lungröntgen med adekvat avskärmning kan på strikt indikation utföras (uppskattad dos till fostret är < 0,01 mGy). DT ger relativt höga stråldoser och ska undvikas och ersättas med ultraljud eller MRT. Vid misstanke om lungemboli under graviditet kan dock datortomografi av lungartärer utföras, under förutsättning att sådan sker med van, kompetent personal med särskilt optimerade protokoll för gravida med minimerad stråldos till fostret, samt tillräcklig kontrasttäthet i lungartärerna (457, 458).

Ultraljud är förstahandsmetod vid bukdiagnostik under graviditet. MRT har inte heller visats vara förenad med ökad risk för fostret, och ger dessutom detaljerad information. Dock bör MRT i första hand utföras utan gadoliniumkontrast (klassat som graviditetskategori C), eftersom detta medel passerar placenta och fostrets njurar och recirkulerar via amnionvätskan. En rapport redogör dock för användande även av gadolinium under graviditet (459).

12.3.2 Incidens av malignitet under graviditet

Den uppskattade incidensen av malignitet under graviditet i utvecklade delar av världen är cirka 1:1 000 graviditeter och förväntas stiga eftersom barnafödandet förskjuts uppåt i åldrarna. De vanligaste maligniteterna under graviditet är i Sverige maligna melanom, bröstcancer, lymfom, akuta leukemier och cervixcancer. Epidemiologiska studier har påvisat ökad risk för ovarialcancer hos kvinnor med endometrios samt hos kvinnor som genomgått ovulationsstimulering på grund av infertilitet. Dessbättre förekommer i dessa riskgrupper bara enstaka fall med debut av ovarialcancer redan under graviditet. Maligna ovarialtumörer under graviditet är mycket ovanliga. De uppträder i cirka 1:10 000–100 000 graviditeter (460) och utgör endast 3–6 % av alla maligna ovarialtumörer. De utgör dock ett differentialdiagnostiskt problem eftersom ovarialcystor upptäckta med ultraljud under graviditet är relativt vanliga.

12.3.3 Differentialdiagnostik och handläggning vid misstänkt malign adnexexpansivitet

Incidensen av adnexexpansiviteter under graviditet anges vara 2–4 % (460, 461). De flesta benigna cystor är dock asymtomatiska och försvinner spontant efter första trimestern. Indikation för kirurgi föreligger endast vid stor eller symtomgivande cysta som kvarstår i andra trimestern, eller med ultraljudsbild som ger misstanke om malignitet (462). Tumörmarkörer har i denna situation osäkert värde, eftersom graviditeten i sig ger förhöjda serumnivåer av CA 125, beta-HCG och AFP (463, 464).

Av cystor som opereras under graviditet är cirka 5 % maligna (462, 465). Oftast rör det sig då om borderlinetumörer eller högmaligna germinalcellstumörer (dysgerminom, omoget teratom, endodermal sinustumör). Diagnosen är ofta överraskande och ställs vid operation på grund av buksmärtor, växande eller kvarstående större ovarialcysta. Någon gång kan djup ventrombos eller lungemboli under graviditet vara debutsymtom.

Flera frågeställningar som rör pågående graviditet och ovarialcancer är viktiga:

- Hur stor är risken för modern på grund av cancersjukdomen?
- Påverkas foster och graviditet negativt av cancersjukdomen?
- Vilka konsekvenser för moder och foster får diagnostik och behandling?
- Vilken är optimal tidpunkt för behandling?
- Behöver graviditeten avbrytas? När bör det i så fall ske?
- Ökar cytostatikabehandling risken för cancer eller missbildningar hos barnet?

Korrekt datering av graviditetslängden och multidisciplinär samverkan är en absolut förutsättning för att ta ställning till ovanstående frågor och för optimal handläggning och planering.

12.3.4 Kirurgi

Kirurgi och anestesi under graviditet rapporteras vara säker om graviditetsfysiologiska förändringar beaktas (463, 466). Adekvat övervakning av

modern under operationen är avgörande för att undvika hypoxi, hypotension och hypoglykemi. Modern ska placeras med uterus och buk snett åt vänster, för att undvika kompression av vena cava. Ökad risk för prematurbörd eller missbildning har inte visats efter kirurgi (467). Manipulationer av uterus under operation bör dock begränsas för att undvika prematura kontraktioner. Evidens saknas för profylaktisk användning av läkemedel för att hämma uteruskontraktioner under kirurgi, men vid hotande förtidsbörd är sådan behandling indicerad (466).

Operation vid symtomgivande eller kvarstående större cysta sker lämpligast mellan 16:e och 20:e graviditetsveckan ur risksynpunkt (462, 465, 468). Laparoskopisk kirurgi under graviditet bör utföras med öppen introduktionsteknik av en erfaren operatör och endast om tecken på spridd malignitet saknas. Detta för att minimera riskerna för allvarliga komplikationer och tumörspill (469). Verres nål placerad i naveltrakten är kontraindicerad, då den riskerar att skada den gravida uterus. Embolier med letal utgång har förekommit. Tillgång till bukhålan via övre vänstra kvadranten kan övervägas (470, 471). Fokus på tryckförhållanden i buken och operationstid krävs (466).

Primär kirurgi ska alltid vara konservativ med ensidig ooforektomi och bevarande av det kontralaterala ovariet liksom den gravida uterus. Det gäller även vid stark malignitetsmisstanke, till och med om spridd tumörsjukdom påträffas i buken. Tumörreducerande kirurgi vid spridd sjukdom kan inte genomföras adekvat med bevarande av graviditeten och ska därför inte försökas primärt. Omentresektion, biopsier och bukcytologi för kartläggning kan och bör dock utföras. Lymfkörtelutrymning är inte indicerad, men förstorade körtlar kan eventuellt avlägsnas eller punkteras. Om kompletterande kirurgi krävs, görs denna med fördel i en andra seans när definitiv PAD föreligger och bedömning har skett vid en multidisciplinär konferens (466). Fryssnitt är inte tillräckligt tillförlitligt i denna situation.

Vid lokaliserad borderlinetumör är adekvat konservativ kirurgi inklusive kartläggning tillräcklig behandling. Samma gäller vid invasiv, högt differentierad epitelial ovarialcancer stadium IA. Lymfkörtelutrymning rekommenderas inte i dessa fall, men däremot efter partus i fall med stadium IC eller IIA samt vid klarcellig histologi alternativt låg eller medelhög differentieringsgrad. I en fransk studie av 40 fall av borderlinetumörer upptäckta under graviditet sågs oftare histologiskt ogynnsamma faktorer och spridning än hos icke-gravida (472). Det är önskvärt att vänta med att förlösa till efter 35 fullgångna veckor för att minska risken för kognitiv påverkan på barnet. Vaginal förlossning kan tillåtas. Avancerade fall av borderlinetumör rekommenderas kompletterande kirurgi efter partus (463, 466).

Vid spridd epitelial, invasiv ovarialcancer är möjligheterna att behålla graviditeten och planeringen av behandling beroende på tumörbördan och när i graviditeten sjukdomen upptäcks. Om stark önskan att fortsätta graviditeten finns, kan behandling med bevarande av fostret övervägas i selekterade fall, dock med hänsyn till moderns prognos. Ett flertal fallbeskrivningar rapporterar lyckosamt primärt utfall efter behandling under pågående graviditet med olika, individualiserade strategier (466). Om avancerad epitelial ovarialcancer upptäcks före den 20:e graviditetsveckan är dock adekvat behandling knappast förenlig med bibehållen graviditet. Primär tumörreducerande kirurgi och samtidigt avbrytande av graviditeten rekommenderas i första hand (466).

12.3.5 Postoperativ behandling

Cytostatikabehandling är inte indicerad vid borderlinetumör. Adjuvant cytostatikabehandling är inte heller indicerad vid dysgerminom, stadium I eller immaturt teratom grad 1, stadium I. I mer avancerade stadier eller vid annan högmalign typ av germinalcellstumör krävs cytostatikabehandling regelmässigt. Vid adekvat kartlagd invasiv, högt differentierad epitelial ovarialcancer stadium IA–IB saknas indikation för cytostatikabehandling, men däremot rekommenderas cytostatikabehandling efter partus i fall med stadium IC eller IIA samt vid klarcellig histologi alternativt låg eller medelhög differentieringsgrad. Vid spridd epitelial, invasiv ovarialcancer är cytostatikabehandling nödvändig. Planeringen av behandling bör ske individuellt i samråd med modern eller paret samt efter multidisciplinär konferens (466).

12.3.6 Cytostatikabehandling under graviditet

För patienter som drabbas av avancerad malign ovarialtumör under graviditet kan cytostatikabehandling under graviditeten bli nödvändig med platinumbaserad regim. Kombinationen paklitaxel-karboplatin rekommenderas i första hand vid avancerad sjukdom oavsett tumörtyp (Amant et al. 2009). Vid högmalign germinalcellstumör kan i andra hand övervägas kombinationen bleomycin-vinblastin-cisplatin. Fallrapporter beskriver lyckosamt förlösta, normala barn efter cisplatinbaserad cytostatikabehandling som getts under andra eller tredje trimestern (463, 466, 473, 474).

Samtliga cytostatika tillhör dock kategori D i Fass och förmodas kunna ge upphov till ökad frekvens av missbildningar eller andra bestående men hos fostret. Risken för allvarliga fosterskador varierar samtidigt kraftigt med olika typer av preparat och verkningsmekanismer. Effekten av cytostatika under graviditet beror dessutom på tidpunkten för exposition, på dos och transport över placenta. (450, 463, 466, 475, 476).

Fysiologiska förändringar vid graviditet påverkar också absorption, farmakokinetik och metabolism. Därför finns risk för såväl relativ underdosering som överdosering för moderns del, samt icke-önskad exponering av fostret (477, 478). Det finns dock inga rapporter om att cytostatikabehandling med dosering efter kroppsyta och njurfunktion medfört högre risk för behandlingssvikt eller toxicitet hos gravida jämfört med icke-gravida, och våra standardscheman för dosering används i dag (466).

Under preimplantationsfasen, det vill säga under knappt två veckor efter konceptionen (3:e–4:e graviditetsveckan) är risken för letala skador på embryot störst. Cytostatikabehandling (och strålning) under denna graviditetsperiod kan förväntas resultera i spontan abort. Under de följande fem veckorna sker organogenesen (dag 15–50 efter konception, 4:e–9:e graviditetsveckan) och risken är störst för kongenitala missbildningar. Den minskar sedan, särskilt efter 13:e–14:e graviditetsveckan. Efter 20 graviditetsveckor är risken för missbildningar låg. Hos människan är dock CNS känsligt för skador genom hela fosterutvecklingen. Riskerna för fostret är under hela första trimestern så stora att cytostatikabehandling över huvud taget bör undvikas om det är möjligt (463). Särskilt är risken för tillväxthämning och mental retardation stor, liksom cancerinduktion. I andra och tredje trimestern är riskerna generellt betydligt lägre, men det finns ändå ökad risk för:

- fosterdöd
- tillväxthämning
- CNS-påverkan med psykisk utvecklingsstörning
- benmärgshämning
- hörselnedsättning (cisplatin)
- cancerinduktion
- infektion
- prematur förlossning.

Cytostatikabehandling bör undvikas under de sista 2–3 veckorna före förlossning för att minska risken för infektioner och blödning hos moder och foster i samband med förlossningen (466, 477). Efter förlossningen bör amningen läggas ned om cytostatikabehandling behöver ges.

Nedan följer en kort sammanställning av olika typer av cytostatika och erfarenheterna av behandling under graviditet (463, 466).

12.3.6.1 Platinumpreparat

Cisplatin liksom karboplatin har getts i andra och tredje trimestern utan negativ inverkan på fostret. I en rapport av 37 cisplatinbehandlade foster påvisades måttlig bilateral hörselnedsättning i ett fall samt i ett fall cerebral ventrikelförstoring. I det senare fallet gavs kombinationen bleomycin-etoposid-cisplatin i 26:e veckan. I ett annat fall exponerat för samma kombination ledde sepsis hos modern till prematur förlossning och barnet utvecklade respiratoriskt distress-syndrom, håravfall och hörselnedsättning. I detta fall gavs även gentamicin mot sepsis (479). Totalt 9 fall behandlade med kombinationen bleomycin-etoposid-cisplatin under graviditet har rapporterats (466). Karboplatin har getts under graviditet i 8 fall, varav 4 i kombination med paklitaxel, samtliga med normalt graviditetsutfall. Dos enligt Calvert med maximal totaldos av 800 mg förordas tills vidare.

12.3.6.2 Mitoshämmare

Mitoshämmare som vincaalkaloiden vinblastin har använts i alla trimestrar utan negativ effekt på fostret, och kan därför komma i fråga vid behov av behandling i första trimestern om modern vägrar abort.

12.3.6.3 Taxaner

20 fall behandlade med taxaner i andra och tredje trimestern utan komplikationer har rapporterats, varav 13 med paklitaxel och 7 med docetaxel (466, 480). Data från experimentella modeller talar för en begränsad transport över placenta av paklitaxel (477, 478).

12.3.6.4 Podofyllotoxinderivat

Podofyllotoxinderivat som etoposid kan ge fosterskador och ökar risken för karcinogenes. Bör undvikas under graviditet eftersom bättre alternativ finns (paklitaxel, vinblastin) (466).

12.3.6.5 Alkylerare

Alkylerare som melfalan och cyklofosfamid kan ge missbildningar i första trimestern. Denna risk minskar i andra och tredje trimestern, men kan kvarstå vid stora doser eller långvarig exposition. Risken för ovariell insufficiens och negativ påverkan på framtida fertilitet ökar med den kumulativa dosen.

12.3.6.6 Antracykliner

Antracykliner som doxorubicin och epirubicin har inte visats medföra missbildningar eller påtaglig tillväxthämning, och används i utvalda fall under graviditet i andra och tredje trimestern.

12.3.6.7 Antimetaboliter

Folsyraantagonister, framför allt metotrexat, orsakar missfall och medför en mycket stor risk för missbildningar i första trimestern och för tillväxthämning. Dessa medel ska undvikas. En annan antimetabolit, cytarabin, används vid akut myeloisk leukemi även under graviditet, men kan orsaka fosterdöd och missbildningar i första trimestern. Behandling i andra och tredje trimestern medför mindre risker, men kan bidra till tillväxthämning.

12.3.7 Komplikationer och långtidseffekter hos barn

I en studie av 376 fall av intrauterin exposition för cytostatika registrerades 5 % intrauterin fosterdöd och 1 % neonatal död. Elva fall av kongenital missbildning konstaterades. I 9 av dessa 11 fall hade cytostatikabehandling getts i första trimestern. I några mindre studier av barn som exponerats för cytostatikabehandling i andra och tredje trimestrarna sågs ingen ökad frekvens av missbildningar. Barn som har exponerats för cytostatika i fosterstadiet kan dock löpa ökad risk att utveckla cancer. Andra ogynnsamma sena effekter hos överlevande barn som har exponerats för cytostatika i fosterstadiet har inte dokumenterats. Data är dock sparsamma och negativa effekter kan därför inte uteslutas.

En sammanställning av 84 barn som exponerats för cytostatikabehandling under graviditet, visade adekvat inlärning och utbildningsresultat hos alla. En långtidsuppföljning av barn äldre än 18 månader påvisade inga avvikelser i neurologisk eller kardiologisk utveckling (481).

Prematur förlossning i sig ökar risken för kognitiv påverkan hos barnet (482). Därför rekommenderas förlossning efter 35:e veckan, när så är möjligt (463, 466, 477, 483).

Det är viktigt att fallen diskuteras multidisciplinärt, och att en obstetriker medverkar.

Fördjupningslitteratur

Aggarwal P ,Kehoe S. Ovarian tumours in pregnancy: a literatur review. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2011:155:119-24.

13. UPPFÖLJNING OCH HORMONSUBSTITUTION

Rekommendationer

- Patienter som genomgått primärbehandling för ovarialcancer och är i komplett remission bör kontrolleras regelbundet var 3:e–4:e månad de första 2–3 åren och därefter var 6:e månad under sammanlagt 5 år.
- Vid kontrollen bör en klinisk undersökning inklusive gynekologisk undersökning utföras. En gynekologisk ultraljudsundersökning kan ge tilläggsinformation.
- Värdet av att regelbundet kontrollera CA 125 är oklart och en individuell bedömning får göras utifrån en diskussion med patienten.
- Kontroll med bild- och funktionsmedicinska undersökningar utförs vid tecken till sjukdomsrecidiv.
- Patienter som genomgått fertilitetsbevarande kirurgi följs med tumörmarkör, klinisk och gynekologisk undersökning inklusive gynekologisk ultraljudsundersökning. Efter avslutad cancerbehandling bör kombinerad hormonell antikonception undvikas under de följande 6 månaderna på grund av ökad risk för venös tromboembolism.
- För patienter som inte är i komplett remission vid avslutad primärbehandling blir uppföljningen individualiserad med avseende på kontrollintervall och innehåll.

Inom de två första åren kommer närmare 75 % av alla patienter som är i komplett remission att få ett recidiv. Det finns inte någon forskning som entydigt visar hur asymtomatiska patienter med ovarialcancer bör följas. Cochrane har i en systematisk översikt publicerad 2011 identifierat endast en randomiserad studie (N = 529) som utvärderat värdet av att följa tumörmarkören CA 125 hos patienter i komplett remission efter avslutad primärbehandling (484, 485). I denna studie kunde man inte påvisa någon överlevnadsvinst för patienter med tidig upptäckt av återfall i sjukdom i form av stigande CA 125 och tidigt insatt recidivbehandling, jämfört med patienter som endast följdes kliniskt och behandlades vid manifest recidiv (HR 0,98, 95 % CI 0,80–1,20). Gruppen som genomgick uppföljning med CA 125 fick i genomsnitt fem fler månader med cytostatika, och global livskvalitet var sämre för de kvinnor som behandlats vid biokemiskt recidiv (HR 0,71, 95 % CI 0,58–0,88). Cochrane konkluderar att ytterligare randomiserade kontrollerade studier behövs om hur denna patientgrupp bör följas upp.

Rekommendationerna från ESMO (European Society of Medical Oncology) är att patienterna följs var 3:e månad under de första 2 åren, var 4:e månad under år 3, och därefter en gång var 6:e månad år 4 och 5 (486). Enligt ESMO bör kontrollbesöken omfatta en klinisk undersökning, inklusive en gynekologisk undersökning, och eventuell blodprovstagning för tumörmarkörer.

I en italiensk retrospektiv studie av 412 patienter i komplett remission efter primärbehandling rapporterade författarna att 80 % av alla recidiv som diagnostiserades i samband med kontrollbesök var asymtomatiska (487). De flesta

recidiv (30 %) var lokaliserade till bäckenet, följt av fjärrmetastasering (27 %) och recidiv i bukhålan (24 %). Vidare konstaterade författarna att 15 % av återfallen upptäcktes vid en klinisk undersökning, 27 % efter en DT-undersökning, 24 % på grund av stigande CA 125 och 34 % på grund av stigande CA 125 i kombination med röntgenundersökning. Trots detta fann författarna ingen skillnad i totalöverlevnad mellan patienter med symtom vid recidiv jämfört med asymtomatiska patienter. Man konkluderade att detta faktum kan tala för att utfallet för den enskilde patienten är oberoende av hur patienten följts upp. I en holländsk retrospektiv studie från perioden 1996–2006 med 579 patienter, fann författarna att 69 % av alla recidiv påvisades i samband med kontrollbesök. I studien påvisades en överlevnadsvinst för patienter med asymtomatiska recidiv. Författarna spekulerar i om det kan finnas en selektionsbias i materialet till fördel för denna grupp och drar inga säkra slutsatser utifrån sina resultat (488).

Det finns inga studier som påvisar nyttan med regelbundna röntgenundersökningar vid uppföljning av asymtomatiska patienter. ESUR (European Society of Urogenital Radiology) har utifrån en konsensuskonferens kommit med rekommendationen att patienter med ovarialcancer bör genomgå DT-undersökning efter avslutad primärbehandling och därefter först vid misstanke om recidiv (489).

Det finns endast enstaka studier av hur patienter med gynekologisk cancersjukdom själva ser på uppföljningen efter avslutad primärbehandling. En brittisk enkätstudie från 2009 inkluderade 96 patienter (svarsfrekvens 92 %) (490). I studien konstaterade författarna att 89 % av alla patienter upplever en trygghet i att gå på regelbundna kontroller hos en specialist. Vidare uppgav en majoritet av patienterna med ovarialcancer att de ansåg att blodprovstagning för CA 125 var den viktigaste åtgärden i samband med kontrollbesöket. Patienterna önskade veta så tidigt som möjligt om de hade recidiv eller inte, även om denna vetskap i sig inte var förenad med någon överlevnadsvinst. Dessa resultat är i linje med vad andra studier visat för patienter med andra typer av tumörsjukdomar (491).

Få studier belyser frågan på vilken vårdnivå patienter med ovarialcancer bör kontrolleras. I en elektronisk enkätstudie från 2012 har gynekologiska onkologer svarat på frågor om uppföljning av gynekologisk cancer (492). Närmare hälften av de som besvarat enkäten (N = 375) hade uppfattningen att ”lågriskpatienter” (utan närmare definition) kunde följas upp i primärvården. I en brittisk studie av Cox och medarbetare följdes 52 kvinnor med ovarialcancer var tredje månad, under 10 månader efter avslutad primärbehandling, med sjuksköterskeledd telefonuppföljning och kontroll av CA 125 (493). Sjuttiotre procent av patienterna uppgav att de föredrog telefonuppföljning jämfört med konventionell uppföljning med motiveringen att de fick mer tid att prata om psykosociala aspekter av sin sjukdom.

Det saknas helt studier om hur uppföljningen efter fertilitetsbevarande kirurgi hos kvinnor med ovarialcancer bör vara utformad. Det finns däremot ett antal artiklar som beskriver utfallet med avseende på graviditet och överlevnad efter fertilitetsbevarande kirurgi, och där författarna redovisat hur patienterna följts upp. I de flesta studier har patienterna följts med klinisk och gynekologisk undersökning, gynekologiskt ultraljud och kontroll av CA 125 (245, 494-496). Kontrollintervallet varierar dock i de olika studierna mellan tre och sex månader. Kvinnor som behandlats för cancer under de senaste sex månaderna, ska undvika

kombinerad hormonell antikonception på grund av ökad risk för venös tromboembolism (454).

13.1 Sammanfattning

Vårdprogramgruppen konstaterar att kunskapsläget med avseende på uppföljning av patienter med ovarialcancer efter avslutad primärbehandling är bristfällig. Det finns en randomiserad kontrollerad studie som utvärderat den kliniska nyttan med CA 125 hos asymtomatiska kvinnor i komplett remission. Evidensstyrkan i denna studie bedöms som begränsad. Studien adresserar inte betydelsen av recidivkirurgi, deltagarna stratifierades inte utifrån resttumör efter primärkirurgi och recidivbehandlingsregimen var inte standardiserad.

De ovan redovisade studierna fokuserar nästan uteslutande på strukturerade kontroller och eventuell överlevnadsvinst för patientgruppen. Det finns även andra aspekter på rutiner för uppföljning. Sett ur patientens perspektiv talar studier för att en majoritet av patienterna finner en trygghet i regelbundna kontroller. Regelbundna kontroller ger också möjlighet att upptäcka och handlägga behandlingsrelaterade biverkningar och ge psykosocialt stöd. Vidare finns ett behov från sjukvårdens sida att följa upp behandlingsresultat för att validera och utveckla rutiner och behandlingar. Andra uppföljningsformer än regelbundna mottagningsbesök inom sjukhusvården kan övervägas för utvalda patienter, om detta sker inom kontrollerade former enligt protokoll.

För kvinnor i komplett remission finner vårdprogramgruppen det därför rimligt att följa ESMO:s rekommendationer för uppföljning. Dessa rekommendationer är även i enlighet med amerikanska riktlinjer (497).

Även om det för närvarande inte förefaller finnas någon stor överlevnadsvinst med CA 125-monitorering för tidig upptäckt av recidiv, bör för- och nackdelar med CA 125-monitorering noga diskuteras mellan behandlingsansvarig läkare och patient. En randomiserad kontrollerad studie pågår för att utvärdera kirurgi vid recidiv med platinumfritt intervall > 6 månader (DESKTOP III-studien).

13.2 Hormonsubstitution (HRT) efter avslutad primärbehandling

Rekommendationer

- Patienter som efter genomgången primärbehandling hamnat i iatrogen prematur menopaus kan behandlas med hormonsubstitution utan ökad risk för återfall eller försämrad överlevnad. Om patienten är hysterektomerad rekommenderas substitution med östrogen enbart. (⊕⊕⊕)
- Dessa patienter bör erbjudas behandling med hormonsubstitution fram till att de nått en ålder när den naturliga menopausen inträder. (⊕⊕)
- Hos patienter där man vill undvika hormonell substitution kan behandling med antidepressiva eller antiepileptika övervägas. (⊕⊕)

Drygt 20 % av alla patienter med ovarialcancer är i premenopaus i samband med diagnosen. En majoritet av dessa patienter kommer att genomgå en behandling som leder till iatrogent orsakad prematur menopaus. Patienterna riskerar mer uttalade klimakteriella symtom än vid den normala gradvisa förändringen av ovarialfunktionen till följd av ålder. Symtomen domineras av sömnstörningar, vallningar, svettningar, urogenitala besvär och sexuella problem. Prematur menopaus är även associerat med en ökad risk för osteopeni och osteoporos (498). Frågan om huruvida ooforektomi är associerad med en ökad risk för ischemisk hjärtsjukdom är fortfarande obesvarad. I en översiktsartikel från 2008 identifierar Jacoby och medarbetare sju observationsstudier utan att några säkra slutsatser kan dras (499). I en amerikansk prospektiv studie från Mayokliniken omfattande 4 748 kvinnor har Rivera och medarbetare dock kunnat påvisa en ökad risk för kardiovaskulär sjukdom vid bilateral ooforektomi före 45 års ålder (HR 1,44, 95 % CI 1,01–2,05). Denna riskökning upphävdes vid östrogensubstitution (500).

Det finns begränsat med studier om hormonsubstitution hos patienter med ovarialcancer. Hopkins och medarbetare identifierade i en översiktsartikel från 2004 tre studier, varav endast en randomiserad kontrollstudie (501). I nämnda studie har 130 patienter randomiserats till att få östrogensubstitution eller inte, och följts i minst 48 månader. Författarna kunde inte påvisa någon skillnad i progressionsfritt intervall eller överlevnad mellan grupperna (502). Detta resultat är i linje med en tidigare publicerad retrospektiv studie med 373 patienter som fått hormonsubstitution efter avslutad primärbehandling (503).

I en svensk prospektiv kohortstudie av patienter med ovarialtumör och hormonsubstitution inkluderades 649 patienter med ovarialcancer, varav 150 fick hormonsubstitution efter avslutad primärbehandling. I detta material kunde författarna konstatera en signifikant ökad överlevnad upp till fem år efter diagnos för denna grupp (504). Författarna konkluderade att hormonsubstitution efter avslutad primärbehandling kan vara associerad med bättre överlevnad och efterlyser större randomiserade studier med denna frågeställning.

Det finns även ett antal små placebokontrollerade studier med icke-hormonella preparat som visar på en effekt mot vegetativa symtom, framför allt värmevallningar, s.k. hot flushes. I en översiktsartikel om vegetativa besvär hos kvinnor med bröstcancer från 2011 konstaterar Loprinzi och medarbetare att antidepressiva (venlafaxin, paroxetin) respektive antiepileptika (gabapentin) kan erbjudas patienter där man vill undvika hormonell substitution. Man skriver dock att dessa preparat generellt sett inte är lika effektiva som traditionell hormonsubstitution (505).

Vidare har The Cochrane Collaboration publicerat en rapport om akupunktur och en om motion mot klimakteriella besvär där författarna inte har funnit några övertygande bevis för att vare sig akupunktur eller motion har effekt (506, 507).

Sammanfattningsvis finns det ett antal studier som talar för att hormonsubstitution efter avslutad primärbehandling hos patienter med epitelial ovarialcancer som hamnat i iatrogen prematur menopaus inte är associerad med ökad risk för återfall eller sämre överlevnad. Studiernas utformning varierar något beroende på dels eventuell hormonsubstitution innan diagnos och behandlingens duration, dels vilken typ av hormonsubstitution som förskrivits efter avslutad

primärbehandling. Vidare saknas det studier som besvarar frågan om tumörens histologi har betydelse för rekommendationen av hormonsubstitution. Ovanstående konklusion förefaller dock vara oberoende av dessa faktorer.

För rekommendationer om hormonsubstitution för kvinnor med BRCA-mutation respektive Lynch syndrom, se avsnitt 4.2 Ärftlig ovarialcancer.

14. REHABILITERING, UNDERSTÖDJANDE VÅRD OCH EGEN VÅRD

Rehabiliteringsåtgärder bör ingå i de skriftliga individuella vårdplanerna.

14.1 Löpande cancerrehabilitering

Cancerrehabilitering syftar till att förebygga och reducera de fysiska, psykiska, sociala och existentiella följderna av en cancersjukdom och dess behandling. Insatserna ska ge patienten och de närstående stöd och förutsättningar att leva ett så bra liv som möjligt.

Målet är att alla patienter med cancer och deras närstående ska få möjlighet till rehabiliteringsinsatser utifrån sina unika situationer, behov och egna resurser, vilka kan skifta under processen. Cancerrehabilitering innebär att se hela människan i sitt livssammanhang.

Exempel på rehabiliteringsinsatser kan vara

- krisstöd i samband med utredning, diagnos, behandling och efter behandling
- mobilisering och fysiska rehabiliteringsåtgärder för att återfå funktion efter kirurgi
- insatser kan vara av social karaktär så som information om samhällets resurser
- psykologiskt stöd och råd för att vara fysiskt aktiv i syfte att orka sina behandlingar och förebygga fatigue.

Fördjupad information om cancerrehabilitering inklusive bedömning och insatser finns i det nationella vårdprogrammet för cancerrehabilitering. Där belyses även närståendes situation och behov av stöd, samt barn som anhörigas lagstadgade rätt till information och stöd då en vuxen i familjen är svårt sjuk.

14.1.1 Regelbunden behovsbedömning för patienter och närstående

Cancerrehabilitering är aktuellt under hela processen från misstanke om cancersjukdom och framåt. Behov av rehabilitering ska därför bedömas regelbundet. Patient och närstående ska återkommande få information om vilka rehabiliteringsbehov som är vanliga och vilka insatser som erbjuds. I patientens skriftliga vårdplan, Min Vårdplan, ska cancerrehabilitering ingå. Vissa rehabiliteringsbehov, till exempel lymfödem, kan vara behandlingskrävande livet ut.

Såväl patienter som närstående kan omfattas av rehabiliteringsinsatser. Närstående kan vara exempelvis partner, barn, förälder, syskon eller annan person som patienten anser sig ha nära relation till. Barn som anhöriga har en särställning då hälso- och sjukvården har en lagstadgad skyldighet att ge information, råd och stöd.

14.1.2 Grundläggande och specialiserad rehabilitering

All personal inom hälso- och sjukvård ska göra grundläggande behovsbedömningar och ge grundläggande insatser inom cancerrehabilitering. Vid mer avancerade behov ska patienten alltid erbjudas insatser från professioner med specialkompetens inom rehabilitering, exempelvis kurator, sjukgymnast, psykolog, arbetsterapeut och dietist. Även andra professioner som sjuksköterska, läkare och tandläkare kan arbeta specialiserat med cancerrehabilitering.

Vid avancerad sjukdom och i palliativ fas strävar man i dag ofta mot att patienten ska vistas i hemmet med stöd av de närstående och hemsjukvården så långt det är möjligt. Det kan många gånger vara positivt och innebära ett värdigt och fint slut för den sjuka, men kan samtidigt vara svårt och kravfyllt för de närstående.

14.1.3 Effektmål

I detta kapitel beskrivs rehabiliteringsåtgärder som är särskilt förknippade med ovarialcancer och dess behandling. Alla ovarialcancerpatienter och deras närstående ska få möjlighet till rehabiliteringsinsatser utifrån sina individuella behov. Implementeringen av vårdprogrammet ska leda till följande effektmål:

1. Alla patienter med ovarialcancer samt deras närstående ska få information om cancerrehabilitering.
2. Alla patienter med ovarialcancer ska återkommande bedömas av vårdgivare gällande behovet av cancerrehabilitering.
3. I patientens skriftliga individuella vårdplan ska cancerrehabilitering ingå.
4. Alla patienter med ovarialcancer som bedöms ha mer än grundläggande behov ska erbjudas kontakt med rehabiliteringsprofession för vidare utredning och åtgärder.
5. Alla minderåriga barn med en förälder som har cancer ska särskilt beaktas vad gäller behovet av information, råd och stöd. Detta gäller även om en annan vuxen som barnet varaktigt bor tillsammans med har cancer.

Det är viktigt att beakta hela situationen, den fysiska, psykiska, sociala och existentiella.

14.2 Bedömningsinstrument

Memorial Symtom Assessment Scale (MSAS), är ett validerat utvärderingsinstrument där patienten självskattar sina symtom med avseende på svårighetsgrad, frekvens och hur mycket symtomet besvärar eller bekymrar henne (se bilaga 8). Grundinstrumentet innehåller 32 frågor. Vi har valt ut och översatt 10 av dessa frågor som är relevanta vid cytostatikabehandling. För att mäta både de akuta och de mera ihållande biverkningarna bör patienten fylla i instrumentet en vecka efter given behandling (akuta biverkningar) samt dagen innan eller samma dag hon kommer för behandling (ihållande biverkningar). När patienten regelbundet får självskatta sina symtom är det lättare att uppfatta utvecklingen av ett symtom och sätta in åtgärder samt utvärdera insatta åtgärder. För övriga bedömningsinstrument hänvisas till Nationellt vårdprogram för cancerrehabilitering.

14.3 Psykosocialt omhändertagande

Att få diagnosen ovarialcancer är en traumatisk upplevelse för kvinnan och hennes närstående. Den påverkar familjeliv, samliv och kan leda till stora psykosociala påfrestningar. Vi har ansvar för att hjälpa patienten genom sin sjukdom och till att uppnå så god livskvalitet som möjligt, oavsett om det leder till bot eller lindring och död. Vi kan underlätta genom att ge kontinuitet, information och stödsamtal. För psykosocialt stöd vid ärftlig cancer, se avsnitt 4.2 Ärftlig ovarialcancer.

Det nationella vårdprogrammet för cancerrehabilitering ger en god beskrivning av psykosocialt stöd och behandling vilket bör tillämpas vid ovarialcancer.

14.3.1 Diagnosbesked

Tiden mellan diagnos och behandling är en tid fylld av oro för patienten och de närstående. Oron kan minskas av att få både muntlig och skriftlig information.

Råd:

- Utse och namnge ansvarig läkare och kontaktsjuksköterska.
- Informera om kommande behandling och förväntad väntetid.
- Informera om vart man vänder sig vid frågor.
- Upprätta ”min vårdplan”.
- Ta reda på om patienten har minderåriga barn som närstående.
- Var lyhörd för kulturella aspekter som kan spela in.

Att på ett bra sätt informera sin patient om att hon drabbats av en cancersjukdom eller att hennes cancersjukdom recidiverat räknas till det svåraste inom läkarkonsten. Besked om diagnos och planerad behandling ska ges vid ett personligt möte av den ansvariga läkaren tillsammans med kontaktsjuksköterskan. Närstående ska, i den mån det är möjligt och patienten ger sitt samtycke, delta vid samtalet. Även om samtalet präglas av att läkaren lämnar ett besked till patienten så rör det sig om en dialog mellan individer. Lyhördhet för vilken information patienten önskar, får styra samtalet. Läkaren som ger cancerbeskedet och kontaktsjuksköterskan har ansvar för att patienten får ett bra psykosocialt omhändertagande.

14.3.2 Stöd

Kontinuitet på både läkar- och sjuksköterskesidan är av stort värde. Efter en tid accepterar de flesta kvinnor sin diagnos och ställer in sig på behandling. Det finns dock ett stort behov av stöd under den kommande behandlingstiden. Det är av vikt att patienten vid varje vårdtillfälle har möjlighet till ett enskilt samtal med en sköterska eller läkare.

En kurator ska vara knuten till varje avdelning eller mottagning som vårdar cancerpatienter. Skriftlig information ges patienten om hur kuratorn nås. Utifrån patientens behov och symtom kan paramedicinsk personal kontaktas, till exempel sjukgymnast, arbetsterapeut och dietist. De kan med allmän information och

specifika råd ge patienten en behövlig känsla av att det finns lösningar där hon själv kan få kontroll över sitt liv under behandlingen.

14.3.3 Närstående

Närstående är oftast de som utgör det viktigaste stödet och tryggheten för patienten. Det är därför viktigt att göra dem delaktiga vid information och brytpunktssamtal. För att de ska kunna beredas möjlighet att delta i det palliativa skedet finns möjlighet till närståendepenning.

I de fall patienten har minderåriga barn måste de ha möjlighet att vara delaktiga under sjukdomstiden. Föräldrarna är oftast de som är bäst på att ge information som är anpassad till just sitt barns förmåga att förstå. De behöver vårt stöd för att tala med sitt barn om sjukdomen samt hantera barnets oro. De ska erbjudas att vid behov ha familjesamtal eller att barnen får tillfälle till enskilda samtal.

Läs mer i nationella vårdprogrammet för cancerrehabilitering, särskilt kapitel 10, Barn som anhöriga.

14.3.4 Recidiv

Då ovarialcancer är en sjukdom med hög risk för recidiv ska patienten veta vart hon kan vända sig vid oro eller misstanke om detta, även efter avslutade kontroller. Vid misstanke om recidiv tillkommer ytterligare en dimension av oro och ångest till följd av vetskapen om dess dåliga prognos och rädsla för tilltagande fysiska besvär. I samtal om risken att det är ett återfall och vad som då kan göras, ges patienten en möjlighet att förbereda sig på det värsta, samtidigt som andra förklaringar och möjligheter kan hållas öppna. Det är viktigt att patienten får besked så snart som möjligt även om det inte påverkar prognosen. Recidiv upplevs många gånger som den största krisen i sjukdomsförloppet med sorg och förluster.

När man avslutar antitumoral behandling på grund av progress under pågående behandling eller när biverkningarna av given behandling är för svåra i relation till effekten, måste patienten få känna att hon inte kommer att bli övergiven. Hon visas detta konkret genom tillgänglighet och kontinuitet. Det är av stor betydelse att visa respekt för patientens värdighet och integritet samt omsorg om närstående.

14.3.5 Brytpunktssamtal

Brytpunktssamtalet ska ses som ett samtal, en ”individuell planering”, där patienten och de närstående får adekvat information så att de kan uttrycka sina farhågor, önskemål och behov. Brytpunktssamtalet bör utföras av den ansvariga läkaren tillsammans med kontaktsjuksköterskan, och dokumenteras i patientens journal. Om den ansvariga läkaren eller kontaktsjuksköterskan inte finns tillgänglig vid detta samtal bör de ersättas med någon person som patienten sedan tidigare har en god relation till.

Definierade brytpunkter är

- diagnosbesked
- recidivbesked
- avslut av antitumoral behandling på grund av progress
- vård i livets slutskede.

Stöd till närstående omkring den döende patienten och till de sörjande under den första tiden efter dödsfallet bör ges av dem som vårdat patienten. De närstående bör erbjudas telefonsamtal under de första dagarna efter dödsfallet och ett uppföljande samtal eller besök 1–2 månader senare.

14.4 Lymfödem

Rekommendationer

- Informera patienter som opererats med lymfkörtelutrymning om riskfaktorer för att utveckla lymfödem, tidiga symtom på lymfödem och var man kan få behandling för lymfödem, då lymfödem i ett tidigt skede är lättare att åtgärda och behandla.
- I första hand rekommenderas egenvård och utprovning av kompressionsstrumpor. (⊕⊕⊕)

Lymfödem kan uppkomma efter lymfkörtelutrymning eller på grund av tumörspridning till en regional lymfkörtelstation (295). Prevalensen för att utveckla lymfödem vid ovarialcancer är 21 % (295). Lymfödemen kan uppstå alltifrån några månader efter operation till flera år senare. Tidiga tecken på lymfödem kan vara svullnad, trötthets-, tyngd- eller spänningskänsla i ett eller båda benen eller underlivet. Lymfödem till följd av kirurgi och onkologisk behandling innebär sällan några diagnostiska svårigheter men det är viktigt att utesluta andra orsaker till ödemet, t.ex. trombos, arteriovenös insufficiens eller hjärtsvikt.

14.4.1 Behandling

Lymfödembehandling utförs av lymfterapeuter som finns i primärvården och på många sjukhus samt rehabiliteringscentrum. Det är viktigt att söka hjälp så tidigt som möjligt då lymfödem i ett tidigt skede är lättare att åtgärda och behandla (508). Samtliga patienter som opererats med lymfkörtelutrymning bör efter operationen informeras om riskfaktorer för att utveckla lymfödem, tidiga symtom på lymfödem och var man kan få behandling. Lymfödembehandlingen består av utprovning av kompression, instruktion och rådgivning om egenbehandling som fysisk aktivitet, hudvård och manuellt lymfdränage (509). Om kompressionsbehandling och egenvård inte ger resultat finns annan behandling, t.ex. manuellt lymfdränage eller behandling med lymfpulsator. Sådan komplementerande behandling ges ofta dagligen i 1–2 veckor och kombineras med bandagering. Vad gäller övriga metoder som laser, LPG och kinesiotejp så finns det inte tillräckligt med evidens vad gäller minskning av ödemvolymen (510).

14.4.2 Kompression

Att använda kompressionsstrumpor minskar ödemvolymen (509) (⊕⊕⊕). Kompressionsstrumpor för arm och ben finns i olika kompressionsklasser och i olika material vilka väljs beroende på ödemets storlek och omfattning. Kompressionen höjer trycket i vävnaden så att vätskeutflödet från de små blodkärlen minskar. Trycket ökar också återflödet från vävnaden in i lymf- och blodkärl. Vid lymfödem i vulva och ljumskar används speciella inlägg som ger extra tryck under kompressionsbyxan.

14.4.3 Vikt och fysisk aktivitet

Det är viktigt att hålla vikten inom normala gränser då övervikt är en riskfaktor för att utveckla lymfödem (511). Det är också visat att fysisk aktivitet har många positiva effekter på kroppen och är viktigt i rehabilitering efter en canceroperation för att minska behandlingsrelaterade symtom som nedsatt styrka, kondition eller trötthet (512). Det är viktigt att använda benet med lymfödem som vanligt trots svullnaden eftersom muskelarbetet påverkar blod och lymfflödet positivt. Flertalet studier visar att styrketräning inte ökar risken för att utveckla ett lymfödem eller att man med träning kan försämra ett befintligt lymfödem (513). Benet kan tillfälligt svullna under aktivitet vilket beror på ett ökat flöde i det venösa och lymfatiska systemet, men återställs vanligen inom ett dygn.

14.4.4 Hudvård

Infektion är en riskfaktor för att utveckla lymfödem (511) (⊕⊕⊕). En operation med lymfkörtelutrymning i buken kan innebära en ökad infektionsrisk i ena eller båda benen. Det är därför viktigt att hålla huden hel och mjuk med mjukgörande kräm. Det är också viktigt att rengöra småsår noggrant. Vid tecken på infektion, erysipelas (illamående, feber, rodnad, smärta, värmeökning, svullnad) bör patienten kontakta sin läkare för bedömning.

14.4.5 Manuellt lymfdränage

Behandling med manuellt lymfdränage har inte visat sig minska ödemvolymen (509) (⊕), men kan enligt klinisk erfarenhet minska obehag, spänning och tyngdkänsla i vävnaden. Syftet med behandlingen är att transportera ödemvätska från områden med nedsatt lymfdränage till områden med normalt fungerande lymfkärl och lymfkörtlar samt mjuka upp ödem som blivit hårda. Behandlingen utförs med lätta strykningar och massagegrepp på huden.

14.4.6 Kirurgi

Bypassoperationer har som mål att återställa lymffunktionen genom att lymfkärl sys till vener eller genom lymfkärlstransplantationer. Effekten av dessa operationer anses bero på lymfödembehandling med kompression som ges före operation och i mindre grad på operationen i sig. Vid kroniska ödem med nybildning av fett har mikrokirurgi ingen effekt. Vid kroniska lymfödem med nybildning av fettvävnad kan kroppsdelen behandlas med fettsugning (514). Dessa ödem har ingen eller minimal pitting (gropar bildas) när man trycker med tummen så hårt som möjligt på den svullna kroppsdelen. Efter fettsugning måste man

använda kompressionsstrumpa dygnet runt. Vid lymfödem i könsdelarna (blygdläppar) kan man i uttalade fall avlägsna svullen vävnad kirurgiskt.

14.4.7 Egenvård

Råd till patienten:

- Vid daglig användning av kompression behöver du förnya din kompression var tredje månad.
- Håll huden mjuk och ren. Rengör småsår noggrant.
- Var uppmärksam på rodnad, värmeökning, ökad svullnad, feber och smärta i det svullna benet.
- Håll din vikt inom normalvärdet: BMI < 25.
- Du kan med fördel ha det svullna benet i högläge när du vilar.
- Undvik åtsittande resårer i kläder eller smycken som kan försvåra lymfflödet.

14.4.8 Riskfaktorer för lymfödem

- Operation med lymfkörtelutrymning (⊕⊕⊕).
- Strålbehandling (⊕⊕⊕) (10).
- Infektion (⊕⊕⊕).
- Övervikt (⊕⊕⊕).

Länkar

www.1177.se

www.lymfologi.nu

14.5 Perifer neuropati

Rekommendationer

- Utvärdera perifer neuropati inför varje behandling.
- Patienter med smärtsam perifer neuropati bör erbjudas duloxetin. (⊕⊕⊕)

Cytostatikainducerad perifer neuropati är en vanlig behandlingsrelaterad biverkan som inverkar på livskvaliteten. Förekomsten av neuropati är relaterad till cytostatikaregim, dos per behandling samt den kumulativa dosen, tidigare eller samtidig behandling med platinumpreparat, patientens ålder och neuropati av annan orsak. Mer än var tredje kvinna beräknas få neuropati och förekomsten är oftast högre hos de som får kombinationsbehandlingar som inkluderar platinum och taxaner. Symtomen börjar vanligtvis under pågående cytostatikabehandling men kan även förvärras efter avslutad behandling. I de flesta fall upplever patienten smärta, parestesier eller domningar i distala extremiteter. Oftast upplevs en kuddkänsla under fötterna. Vid påtaglig neuropati bör man överväga att sänka dosen eller byta till en alternativ behandling; se kapitel 9 Primär behandling.

En systematisk översikt av behandling för cytostatikainducerad perifer neuropati identifierade 48 randomiserade kontrollerade studier (515). Översikten kunde inte identifiera något läkemedel eller kostpreparat med bevislig förebyggande effekt mot perifer neuropati. För patienter med cytostatikainducerad smärtsam perifer neuropati kan man försöka att behandla med duloxetin. Denna rekommendation är baserad på en randomiserad placebokontrollerad studie omfattande 231 patienter med sensorisk neuropati av minst grad 1 efter behandling med paklitaxel, andra taxaner eller oxaliplatin. Efter 5 veckors behandling med duloxetin (30 mg dagligen under 1 vecka efterföljt av 60 mg dagligen under 4 veckor) observerades en signifikant minskning av smärtfull neuropati jämfört med placebo (516). Duloxetin finns registrerat för behandling av smärtsam diabetes neuropati. För kontraindikationer, försiktighet och interaktioner, se Fass.

Viss symtomlindrande effekt av smärtsam diabetesneuropati har observerats vid behandling med tricykliska antidepressiva (t.ex. nortriptylin) respektive gabapentin (antiepileptikum). Även om det vetenskapliga underlaget är begränsat vid cytostatikainducerad neuropati kan behandlingsförsök vara motiverat för selekterade patienter mot bakgrund av bristen på behandlingsalternativ (515).

14.5.1 Egenvård

Råd till patienten:

- Vid behandling med paklitaxel finns risk för perifer neuropati.
- Undersök regelbundet dina händer och fötter på grund av känselnedsättning.
- Använd lämpliga skor.
- Använd gångstavar vid balanssvårigheter.

14.6 Cytostatikautlöst illamående och kräkningar

Rekommendationer

- Utför riskbedömning innan cytostatikabehandling.
- Informera om antiemetikabehandling.
- Utvärdera insatt behandling.

Olika cytostatikapreparat har olika benägenhet att framkalla illamående och kräkningar, så kallad emetogen potential. Första linjens behandling vid avancerad ovarialcancer är karboplatin och paklitaxel, en kombination som anses vara medelemetogen. Akut illamående och kräkningar inträffar inom de första 24 timmarna efter cytostatikabehandlingen och drabbar alla patienter som får en högemetogen cytostatikabehandling. Illamående och kräkningar som inträffar eller kvarstår efter 24 timmar definieras som fördröjt. Kulmen brukar inträffa 3–5 dagar efter behandlingen. Det fördröjda illamåendet är något svårare att behandla än det akuta illamåendet och kan kräva en kombination av flera olika läkemedel för att få en bra effekt.

Det är väl känt att karboplatin kan ge uttalade besvär med fördröjt illamående.

14.6.1 Riskbedömning

Innan cytostatikabehandlingen påbörjas ska patienten få muntlig och skriftlig information om antiemetikabehandling och en individuell riskbedömning bör göras. Ett riskbedömningsformulär finns på cancerfondens webbplats. Inför varje behandling utvärderas föregående antiemetikabehandling och justeras vid behov.

Riskfaktorer för illamående och kräkning vid cytostatikabehandling:

- Kvinnor besväras oftast mer än män.
- Tidigare graviditetsillamående.
- Åksjuka.
- Om patienten tidigare fått cytostatikabehandling och mått illa.
- Om patienten själv förväntar sig illamående eller om patienten själv bedömer sig ha ökad risk för illamående.
- Yngre patienter < 50 år.
- Ångest och oro.
- Dåligt allmäntillstånd.
- Illamående vid narkos.
- Stor tumörbörda framför allt i buken.

För antiemetikabehandling hänvisas till nedanstående länkar.

14.6.2 Komplementär behandling

Akupunktur är den komplementära metod som har utforskats mest i behandlingen av illamående och kräkningar vid cytostatika. För att akupunktur ska vara effektivt mot illamående bör den ges i förebyggande syfte.

14.6.3 Egenvård

Råd till patienten:

- Ät små mål, men ofta, gärna varannan till var tredje timma.
- Det är bättre att dricka mellan måltiderna än till maten. Mycket dryck och mat samtidigt spänner ut magsäcken och kan orsaka kräkningar.
- Lite extra fett i maten är nyttigt, men undvik alltför fet mat om du mår illa och kräks. Det tar längre tid för sådan mat att lämna magsäcken.
- Välj gärna energigivande drycker framför vatten. Klara drycker tolereras oftast bättre, till exempel juice, måltidsdryck och läsk.
- Stekt mat ger matos som kan upplevas som obehagligt. Välj hellre kokt mat eller ugnsstekt mat eller kalla rätter. Använd köksfläkten och vädra före måltid.
- Om det är möjligt, undvik att laga mat själv. Ha färdiglagad mat i frysen.
- Vila efter måltiderna, gärna med huvudet högt.
- Salt mat kan dämpa illamåendet. Prova ansjovis, kaviar, buljong, salta kex, popcorn och jordnötter.
- Pröva att äta torr och knaprig mat som rostat bröd eller kex innan du stiger upp på morgonen.
- Undvik stora måltider under behandlingarna och timmarna innan behandlingen börjar.
- Ät bara när du själv känner att du vill ha någonting.
- Om du känner att din normalportion är för stor, lägg bara upp hälften så mycket.
- En del föredrar att i stället för vanlig mat äta lite lättare, till exempel filmjölk, fruktyoghurt, omelett, kräm, glass, smörgås, varm eller kall soppa.

Länkar

Slutrapporten: Utarbetande av evidensbaserade lokala riktlinjer för antiemetikaprofylax och -behandling vid cytostatikabehandling, strålbehandling och avancerad cancersjukdom samt riskbedömningsformulär finns på: http://www.cancerfonden.se/Global/Dokument/Forskning/Rapport%20Antiemetika%20Katarina%20%C3%96hrling%20110104.pdf

Patientbroschyr kan laddas ner eller beställas på:

http://cancerillamaende.episerverhotell.net/sv/

Riktlinjer för antiemetikaprofylax vid cytostatikabehandling på Onkologiska kliniken

Universitetssjukhuset Linköping

http://www.lio.se/upload/57415/Antiemetikariktlinjer.pdf

Antiemetikaschema RCC Uppsala/Örebro

http://www.roc.se/antiemetika.asp

14.7 Fatigue

Rekommendationer

- Informera patienten och de närstående om cancerrelaterad fatigue.
- Bedöm och utvärdera fatigue, enligt det nationella vårdprogrammet om cancerrehabilitering:
- Upplever du någon trötthet?
- Hur skulle du uppskatta din trötthet den senaste veckan, på en skala 0–10 VAS/NRS (Visuell Analog Skala/Numerisk Skala)?
- Hur påverkar tröttheten dig i ditt dagliga liv?
- Vid cancerrelaterad fatigue 0–3 på VAS/NRS: Lämna information om bakgrund och hanteringsstrategier.
- Vid cancerrelaterad fatigue 4–10 på VAS/NRS: Lämna information om bakgrund och hanteringsstrategier samt om utredning och behandling av eventuella bakomliggande orsaker. Dessa kan vara smärta, anemi, depression, nutritionsproblem eller inaktivitet.
- Personer med uttalad cancerrelaterad fatigue kan behöva ytterligare stöd. Överväg att ta kontakt med exempelvis fysioterapeut, dietist, arbetsterapeut eller kurator.

Fatigue är den trötthet som patienten kan drabbas av i samband med cancersjukdom och behandling. Det är en påfrestande, ihållande, subjektiv känsla av fysisk, psykisk, känslomässig och kognitiv trötthet eller utmattning som inte står i proportion till nyligen utförd aktivitet. Fatigue är vanligt vid ovarialcancer och inverkar negativt på patientens livskvalitet (517).

Det är viktigt att informera patienten och de närstående om fatigue samt att utvärdera, skatta och åtgärda symtom som kan påverka fatigue, såsom smärta, svårighet att sova och låga blodvärden. Behandlingen skräddarsys till varje patients individuella behov. Fysisk aktivitet är en åtgärd mot cancerrelaterad fatigue med dokumenterad effekt (518). För övrigt hänvisas till nationellt vårdprogram om cancerrehabilitering och Cancerfondens broschyr om trötthet vid cancer.

14.7.1 Egenvård

Råd till patienten:

- Försök att planera aktiviteter till den tid på dagen då du har som mest energi.
- Prioritera lustfyllda saker; spara energi till det du vill göra.
- Var fysiskt aktiv efter din egen förmåga.
- Om du behöver vila under dagen, försök att ta flera korta stunder i stället för en lång.

14.8 Nutrition

Rekommendationer

- Screena alla ovarialcancerpatienter i samband med in- och utskrivning på vårdavdelning eller i samband med mottagningsbesök för att bedöma risken för undernäring.
- Kontrollera om patienten har
  - ofrivillig viktförlust (räknas som kraftig om patienten har minskat > 5 % den senaste månaden eller > 10 % de senaste 6 månaderna)
  - undervikt, d.v.s. BMI < 20 för vuxna patienter upp till 70 år, < 22 för patienter äldre än 70 år (BMI, body mass index, anges som patientens vikt i kg delat på kvadraten på patientens längd i meter)
  - ätsvårigheter, t.ex. aptitlöshet, sväljnings- och tuggproblem, illamående.
- Om patienten har en av ovanstående faktorer är hon i riskzonen för undernäring och en åtgärdsplan ska snarast upprättas.
- Patienter med nutritionsproblem bör träffa en dietist.

Nutritionen har stor betydelse för patienters fysiska funktion och välmående men också för faktorer som hur väl man klarar av att hämta sig efter den medicinska behandlingen. Att minska snabbt i vikt, vilket kan vara fallet i samband med vissa cancerbehandlingar, kan bli ett svårt problem och leda till många komplikationer.

Patienter med ovarialcancer drabbas ofta av nutritionsproblem som nedsatt aptit, smakförändringar, illamående, diarré och förstoppning i samband med sjukdom och behandling. Detta leder till minskat matintag och viktförlust. Bakomliggande orsaker till näringsproblem kan även vara smärtor, nedsatt allmäntillstånd, behandlingsupplägg och psykiska faktorer. Orsaken måste utredas och behandlas. För att förebygga och förhindra undernäring är det viktigt att identifiera riskpatienter och sätta in åtgärder. Viktförlust över 10 % för vuxna eller över 5 % för äldre (över 65 år) under de senaste 6 månaderna ska alltid påkalla uppmärksamhet vad beträffar näringstillståndet.

Den ideella föreningen ”Dietister inom onkologi” har en webbplats med bra råd och information till personal, patienter och närstående.

http://www.dio-nutrition.se

14.9 Alopeci

Kontaktsjuksköterskan bör ordna att patienten får en perukremiss och informera om:

- var patienten kan beställa peruk
- att det kan göra ont i hårbotten när håret lossnar
- att raka av sig håret innan det börjar falla kan vara ett sätt att uppleva kontroll
- att håret växer ut efter avslutad behandling
- att håret kan få annan struktur och färg när det växer ut.

Hårförlust (alopeci) är för många kvinnor med ovarialcancer den svåraste och mest fruktade biverkan av cytostatikabehandlingen. Den vanligaste cytostatikaregimen vid ovarialcancer, kombinationen karboplatin-paklitaxel ger totalt håravfall på huvud, ögonbryn, ögonfransar och den övriga kroppen. Vanligen inträffar detta efter den andra behandlingen men det kan också ske gradvis 2–3 veckor efter den första behandlingen. Håravfallet är temporärt och efter avslutad cytostatikabehandling växer håret ut igen. Kontaktsjuksköterskan bör förbereda patienten på hårförlusten och ge stöd då hårförlusten kan upplevas som mycket traumatisk (519).

Det finns begränsat vetenskapligt underlag för att nedkylning av hårbotten kan minska hårförlust då taxaner ingår i behandlingen (520). Vid cytostatikabehandling utan taxaner är det vetenskapliga underlaget starkare för att nedkylning av hårbotten minskar håravfallet vid behandling av solida tumörer. Ytterligare studier av patientnytta, risker och kostnadseffektivitet behövs.

14.10 Påverkan på hud och naglar

Hudceller påverkas av cytostatika. Huden kan bli torr och ibland uppkommer utslag och eksem. Utslagen är ofta reversibla och är framför allt lokaliserade till händer och fötter, men de kan även förekomma på armar, ansikte och bröstkorg. Dessa utslag ger ofta upphov till klåda. Under behandlingens gång kan även naglarna påverkas med reversibla symtom, till exempel förändring av pigment, ömhet, smärta samt nagellossning i form av sköra och skiviga naglar.

14.10.1 Egenvård

Råd till patienten:

- Förändringar på hud och naglar kan uppkomma vid behandlingen.
- Undvik parfymerad, uttorkande tvål.
- Använd mjukgörande hudkräm och smörj in dig ofta. Dusch- eller badolja kan motverka att huden blir torr.
- Hud och naglar kan bli extra känsliga för solljus. Du bör undvika att utsätta sig för alltför mycket solljus under behandlingen.

14.11 PPE, hand-fotsyndromet

Rekommendationer

- Patienter som planeras få pegylerat liposomalt doxorubicin ska informeras om tidiga symtom och tecken på PPE samt betydelsen av att tidigt informera vårdgivaren vid symtom.
- Informera patienten om egenvård.
- Monitorera patienten avseende symtom och kliniska fynd på PPE.
- Vid PPE:
  - gör behandlingsuppehåll till symtomen klingat av
  - reducera dosen inför efterföljande behandling
  - vid återkommande PPE, ta ställning till att avsluta behandlingen
  - ordinera analgetika vid smärttillstånd
  - ge fortsatt understödjande behandling.

Palmoplantar erytrodysestesi (PPE), eller hand-fotsyndromet (HFS), är en relativt vanlig biverkan av cytostatika. Vid ovarialcancer är pegylerat liposomalt doxorubicin (PLD) de vanligaste cytostatika som kan ge PPE.

En histologisk undersökning visar en patologiskt förändrad hud, främst framkallad av en toxisk effekt på basala keratinocyter och den övre hudens mikrokärl. Cyclooxygenas 2 (COX-2) överuttryck är en potentiell mediator för att utveckla PPE. Toxiciteten kan också bli förstärkt genom transporten av PLD via svett. De första symtomen på PPE är dysestesi och stickningar i handflator, fingrar och fotsulor och erytem, som kan leda till brännande smärta med torrhet, sprickor, fjällning, sårbildning och ödem. Handflatorna drabbas oftare än fotsulorna. PPE uppträder oftast under de första 2–3 behandlingarna, på grund av dess kumulativa effekt, men kan även uppkomma senare. Några validerade riskfaktorer för att utveckla PPE finns ännu inte förutom dosintensitet, vilken kan modifieras genom dosreduktion eller förlängning av kurintervallet. Randomiserade studier har visat att en dosintensitet av PLD på 10 mg/m^2/vecka (motsvarande 40 mg/m^2 var fjärde vecka) är effektiv och tolereras väl; graden av PPE är oftast mild–måttlig (521).

Det effektivaste sättet att undvika svåra PPE-symtom är en välinformerad patient som vet hur hon kan förebygga PPE och vilka symtomen är så att de kan upptäckas tidigt. Om patienten får symtom i form av mild rodnad (grad 1) ges understödjande åtgärder, men vid mer uttalad rodnad eller svullnad (grad 2) eller allvarligare symtom skjuts behandlingen upp till dess att symtomen klingat av. Dosen av PLD ska därefter reduceras. Om PPE återkommer trots detta bör preparatet utsättas (521).

En systematisk översikt och metaanalys har utvärderat den kliniska effekten av preventiva strategier av PPE (522). Vare sig celecoxib (Cox hämmare), pyridoxin (vitamin B6) eller topikalt applicerad urea minskade risken för mild (grad 1) PPE. Däremot påvisades en signifikant riskreduktion av måttlig–svår (grad 2–3) PPE vid användning av celecoxib, medan pyridoxin och topikal urea inte påverkade risken. Antiperspirant behandling var inte heller effektiv.

Någon generell rekommendation för användandet av celecoxib kan i dagsläget inte ges. Preparatet är associerat med kardiovaskulära biverkningar och långtidseffekten är oklar. En större och blindad studie behöver konfirmera resultaten. Andra lovande förebyggande strategier inkluderar regional nedkylning vid PLD-infusion och lokalbehandling med kortikosteroider (522).

14.11.1 Egenvård

Råd till patienten:

- Undvik mekanisk friktion av händer och fötter.
- Undvik varmt vatten.
- Undvik åtsittande kläder och skor.
- Klä dig svalt.
- Använd diskhandskar vid tvätt och disk för hand.
- Håll huden mjuk och smidig med mild mjukgörande kräm.
- Kontakta den behandlande enheten om du känner symtom på PPE.
- Kalla hand- och fotbad kan förebygga och lindra besvär.

14.12 Kognitiv påverkan

Rekommendationer

Informera patienten och de närstående om att kognitiv påverkan kan vara en biverkan till cytostatikabehandling.

Studier har visat att 75 % av de patienter som behandlats med cytostatika upplevt kognitiva störningar under eller efter behandlingen (523). För 35 % kvarstod denna biverkan i månader eller år efter avslutad behandling. De kognitiva förändringarna i samband med cytostatikabehandling är ofta subtila och förekommer inom olika områden av kognitionen såsom:

- sämre förmåga att komma ihåg och bearbeta ny information, både muntlig och skriftlig
- sämre förmåga att planera
- minskad uthållighet
- svårigheter att fokusera
- lättare att distraheras av konkurrerande stimuli
- sämre reaktionsförmåga.

Den ökade frisättningen av cytokiner har en neurotoxisk effekt och förmodas vara en av de faktorer som leder till kognitiv påverkan (524). Även sänkta nivåer av östrogen påverkar kognitionen. Riskfaktorer för att utveckla kognitiva problem tros vara en genetiskt sämre förmåga att skydda cellerna mot giftiga ämnen och sämre förmåga att reparera DNA-skador.

Det har tidigare antagits att de flesta cytostatika inte passerar blod-hjärnbarriären. Senare studier med PET har dock visat att detekterbara halter av exempelvis cisplatin och paklitaxel fanns i hjärnan efter intravenös administrering.

Det finns ingen evidens för åtgärder som kan minska den kognitiva påverkan av cytostatika. Men rekommendationen är att patienten och de närstående informeras om att kognitiv påverkan kan vara en biverkan till cytostatika.

14.13 Sexuell funktion vid ovarialcancer

Sammanfattning och rekommendationer

- Minst hälften av patienterna upplever sexuell dysfunktion efter behandling för ovarialcancer.
- Riskfaktorer för sexuell dysfunktion efter behandling är inducerad prematur menopaus och sexuell dysfunktion sedan tidigare. Antidepressiva läkemedel i form av selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI) kan bidra till nedsatt sexuell funktion.
- Alla kontaktsjuksköterskor och behandlande läkare ska kunna samtala och undervisa enligt PLISSIT-modellens två första nivåer.
- Östrogen för lokal och systemisk behandling kan förskrivas vid ovarialcancer.
- Glidmedel och lokal östrogenbehandling kan lindra vid torrhet och smärta i vagina.
- Ändrad sexuell teknik och sexuella hjälpmedel kan minska smärtan och förbättra stimuleringen vid sex.

Bevarad sexuell funktion är en viktig del av livskvaliteten efter cancerbehandlingen (525, 526). Försämrad sexuell funktion är associerad med sämre livskvalitet hos canceröverlevare (527).

Det finns få studier som utvärderat sexuell funktion efter behandling för ovarialcancer. I den enda prospektiva studien med få patienter uppgav 55 % en försämrad sexuell funktion (528). I retrospektiva studier anges att fler än hälften behandlade för ovarialcancer upplever minskad tillfredställelse med sin sexualitet och försämrad sexuell funktion (529-531)). Kvinnorna rapporterade minskad sexuell lust, smärta vid samlag, vaginal torrhet, minskad känsla i slidan och nedsatt möjlighet att få orgasm. Yngre och gifta kvinnor rapporterade i högre grad en försämring. Lustproblem och gensvarsproblem ökade efter cytostatika, likaså om behandlingen resulterade i prematur menopaus. I en studie var sexuella besvär associerade till lägre östrogena nivåer, trots HRT-substitution (531).

Många kvinnor med ovarialcancer som har ett aktivt sexliv före sjukdomen återupptar det efter behandlingen (532). I en studie omfattande 232 kvinnor efter och under behandling för ovarialcancer hade 50 % varit sexuellt aktiva senaste månaden. Prediktorer för att återuppta sexuell aktivitet var yngre kvinna med partner efter avslutad behandling (530). Bland de som inte återupptog sexuell aktivitet var 44 % utan partner. Andra hämmande faktorer var nedsatt lust, fysiska problem, fatigue och partnerproblem.

14.13.1 Samtal om sexualitet

Det är viktigt att se kvinnan i sitt sociala sammanhang för att förstå vilka råd och vilken information hon kan bli hjälpt av. Samtalet kring sexualitet behöver inte vara svårt om man är van att ställa dessa frågor. Trots detta var det i en studie bara 25 % av läkarna och sköterskorna som diskuterade sexualiteten trots att de flesta trodde att behandlingen påverkade patienternas sexuella funktion (533).

Det är viktigt att inta en tillåtande och lyssnande inställning. Samtalet kan inledas med en diskussion om mindre känsliga områden för att successivt övergå till mer intima förhållanden. Vid ovarialcancer kan det t.ex. innebära att beskriva de gynekologiska organen och operationen. Inledningsvis bör frågorna vara öppna och så lite styrande som möjligt. ”Hur fungerar ditt sexliv? Många har haft frågor om/upplevt problem med sexualiteten när man haft ovarialcancer. Hur är det för dig?” Om patienten då berättar om sin partner kan behandlaren föreslå att han eller hon är med vid kommande samtal. Att tidigt i behandlingen visa en öppenhet kring frågor om sexuell funktion gör det lättare för patienten att vid senare dysfunktioner våga ta upp frågan (532).

14.13.2 Sexuell lust

Sexuell lust kan vid en cancerdiagnos påverkas av en mängd olika sociala, psykologiska och biologiska faktorer. Den sexuella lusten är en viktig del i den sexuella responscykeln där även partnerrelation och sexuellt gensvar samverkar (534).

Kroppsuppfattning och sexualitet hör ihop. Förändringar i kroppsuppfattningen innebär att kvinnan känner sig fysiskt eller psykiskt förändrad. Upplevelsen av förändringen vid cancer har stor betydelse för självkänslan. Fysiska förändringar är inte nödvändiga för att en kvinna med cancer ska uppleva en förändrad kroppsuppfattning. Samtal kan hjälpa kvinnan att återfå normala känslor och normal kroppsuppfattning (535).

Även ångest och depression är faktorer som vid cancerdiagnos och behandling kan hämma den sexuella lusten och gensvaret (536). Det bör samtidigt beaktas att vid antidepressiv medicinering med SSRI-preparat (selektiva serotoninåterupptagshämmare) rapporteras sexuell dysfunktion i 26–80 % omfattande minskad sexuell lust, gensvar och orgasm (537). Om lusten försvunnit eller har minskat kan det vara ett problem i relationen. Sexuella problem före cancerdiagnosen är en riskfaktor för sexuell dysfunktion efter behandling. Likaså om våld eller övergrepp förekommit.

14.13.3 Sexuellt gensvar och upphetsning

Det finns inga studier som objektivt mätt påverkan på sexuellt gensvar p.g.a. nervskada vid extensiv ovarialcancerkirurgi. Närmast till hands är att se på studier vid rektal-, cervix- och blåscancer hos kvinnor där det har utförts en extensiv bäckenkirurgi (538, 539). Vid dessa cancerdiagnoser tillkommer ofta preoperativ strålbehandling som förutom kirurgin kan skada de parasympatiska nervbanorna som styr genitalt blodflöde, upphetsning och gensvar. Omfattningen av kirurgi torde påverka risken för nervskada och därmed gensvarsproblematiken (540). Vid misstanke om nervskada som orsak till gensvarsproblem kan olika sexuella hjälpmedel, vibratorer, som ger bättre stimulering prövas. Det finns ännu inga studier där man prövat PDE-5-hämmare eller testosteron på gensvarsproblem hos kvinnor efter cancerbehandling.

14.13.4 Prematur menopaus

Kvinnor som hamnar i iatrogen menopaus efter sin behandling vid ovarialcancer kan p.g.a. östrogenbristsymtom få en försämrad sexuell funktion. Ofta blir de klimakteriella symtomen mer uttalade vid en hastig förändring av

könshormonerna. Klimakteriella besvär med svettningar och värmevallningar åtföljd av dålig sömnkvalitet kan sekundärt påverka den sexuella lusten via nedsatt stämningsläge (541). Östrogen anses inte direkt påverka den sexuella drivkraften. HRT kan rekommenderas till kvinnor med prematur menopaus efter ovarialcancer upp till naturlig menopausålder (498). Östrogenbrist kan leda till torrhetsproblem och smärta i vagina och därmed svårigheter vid samlag på grund av bristande lubrikation. Lokal östrogenbehandling kan avhjälpa dessa besvär och är inte kontraindicerade vid ovarialcancer.

Ovarierna producerar både östrogen och testosteron. Vid en utslagen ovarialfunktion sjunker testosteronnivåerna till cirka hälften (542) vilket kan vara associerat till sexuella problem och nedsatt psykologiskt välbefinnande (543). Testosteron är ett viktigt könshormon för det sexuella intresset och genitala gensvaret vid sexuell upphetsning (544). Symtomen vid testosteronbrist är bl.a. nedsatt sexuell lust och gensvar (545).

Huruvida testosteronbrist är en bidragande faktor till sexuell dysfunktion vid ovarialcancer är inte studerat. Ett flertal studier har däremot visat en förbättrad sexuell funktion med testosteronbehandling hos kvinnor med en sexuell dysfunktion men utan cancer (544). Testosteronbehandling är i dag enbart godkänt till kvinnor med symtom på testosteronbrist efter ooforektomi. I den enda randomiserade behandlingsstudien med testosteron efter cancer som finns fann man ingen förbättring vid behandling av 150 kvinnor jämfört med placebo avseende sexuell funktion. Dock var det en blandning av olika cancerpatienter och ej validerade frågeformulär. Ytterligare studier behövs inom området.

14.13.5 Infertilitet

Unga kvinnor utan barn som p.g.a. behandling för sin ovarialcancer hamnar i en prematur menopaus med infertilitet kan ha ökad risk för psykologisk belastning och sexuell dysfunktion (546).

14.13.6 Cytostatika

Cytostatika påverkar slemhinnan i vagina som kan bli torr och detta kan orsaka småblödningar vid samlag. Informera kvinnan om att ett glidmedel och lokal östrogenbehandling då ofta underlättar vid samlag (547). Svampinfektioner och herpes kan också blossa upp och behöva behandlas.

14.13.7 Dyspareuni – smärta vid samlag

Ytlig dyspareuni innebär smärta i yttre genitalia, vulva och vagina, vid penetration. Yttre dyspareuni kan orsakas av bristande lubrikation. Den sexuella tändningen medför en skyddsmekanism för smärta vid penetration. Sekretbildningen smörjer epitelet i slidmynningen vilket underlättar penetration. Lubrikationen i slidans väggar smörjer under det fortsatta samlaget. Vestibulit och vaginism är andra orsaker till ytlig dyspareuni. Ytlig dyspareuni är vanligt hos kvinnor som genomgått behandling för ovarialcancer. Vid behandling krävs ett förtroendefullt och nära samarbete med behandlaren. Glidmedel, lokal östrogenbehandling, råd kring sexuell teknik liksom kognitiv beteendeterapi kan hjälpa vid dessa besvär (548). Om operationen lett till en försnävning eller förkortning av vagina kan tänjningar med vaginalstav vara till hjälp. Om det inte går att genomföra

penetrerande samlag p.g.a. smärta eller förändrad anatomi kan man uppmuntra till icke-penetrerande stimulering.

Djup dyspareuni innebär smärtor på djupet vid samlag. Då penis stöter mot organen utlöses smärtan. Orsaken kan vara sjukdom, exempelvis inflammation eller fickbildningar på grovtarmen. Det kan också vara spänningstillstånd i bäckenets muskulatur. Vid djupa smärtor i lilla bäckenet finner man inte alltid någon förklaring. Smärttillstånd förekommer vid depression och som psykosomatiskt symtom. Behandlingen bör innehålla råd om anpassad sexuell teknik. Samlagsställningar där penis inte stöter mot lilla bäckenet kan prövas och som ger kvinnan möjlighet att styra penetrationsdjupet.

14.13.8 Samtalsmodell

En speciell modell för olika nivåer av intervention som kan hjälpa vid sexuella problem har utarbetats av läkaren och sexologen Annon (549). Denna modell kallad PLISSIT-modellen ska kunna användas av olika professioner utifrån kompetens och ge utrymme för en rad olika behandlingsalternativ. Problem som behöver en mindre åtgärd och de som behöver överlåtas till experter kan urskiljas. Modellen bygger på en hierarkisk ordning i olika nivåer. Meningen med PLISSIT-modellen är att kvinnor med sexuell dysfunktion till följd av behandlingen ska identifieras och erbjudas behandling (550).

Alla kontaktsjuksköterskor och behandlande läkare ska kunna samtala och undervisa enligt modellens två första nivåer.

Modellen PLISSIT står för:
P – permission, tillåtelse (nivå 1)
LI – limited information, begränsad information (nivå 2)
SS – specific suggestions, specifika förslag (nivå 3)
IT – intensive therapy, intensiv terapi (nivå 4)

Exempel på modellens användbarhet efter behandling av ovarialcancer:

14.13.8.1 Tillåtelse

Vid denna nivå visar behandlaren att det är tillåtet att diskutera sexuella funderingar. Den kan användas för en initial bedömning vid till exempel ett ankomstsamtal eller postoperativt samtal. Patienten som ska eller har opererat bort sina ovarier bör tillfrågas om tankar om eller oro för den framtida sexualiteten respektive om något förändrats efter ingreppet eller behandlingen. Behandlaren visar därmed att sexuella problem är tillåtet att ta upp. Patienten kan beredas möjlighet att utrycka sina känslor och olika aspekter av sin sexualitet. Som behandlare ska vi ge oss tillåtelse att inte vara expert på allt och kunna säga att vi inte har svar på en fråga. Känner sig behandlaren kompetent för nästa nivå fortsätter hon eller han till denna.

14.13.8.2 Begränsad information

Här lämnas information relaterad till patientens sexuella problem. Ofta går dessa två nivåer in i varandra, men kan också ges var för sig beroende på den professionellas kunskaper och vad som måste överlåtas till någon med mer

kunskap. Behandlaren kan lämna undervisningsmaterial, broschyrer om behandlingen och diskutera följderna av den. Bekymren kan variera från patient till patient. Behandlaren kan diskutera specifika problem och förväntade biverkningar, exempelvis sköra vaginala slemhinnor. Behandlaren kan ge enkla råd och exempelvis fråga om det skulle kännas bra att diskutera dessa eventuella frågor. Det är viktigt att ge begränsad information, bara så mycket som patienten klarar av att ta emot vid tillfället och som är relevant i förhållande till hennes problem.

14.13.8.3 Specifika förslag

Innan specifika förslag kan ges måste det finnas tillgång till relevant kunskap om patienten och hennes unika egenskaper. Det behövs en noggrann sexualanamnes. Här ges en detaljerad information till patienten, till exempel råd om att använda glidmedel vid torra slemhinnor, eller specifika samlagsställningar vid djup dyspareuni.

14.13.8.4 Intensiv terapi

Vid intensiv terapi hänvisar behandlaren till experter utifrån vilket sexuellt problem kvinnan har, exempelvis en sexolog eller psykoterapeut. Här kan hjälpen bestå av kognitiv beteendeterapi eller annan sexologisk psykoterapi med kvinnan enskilt, i grupp eller med fördel med paret, eller specifik medicinsk behandling.

14.14 Patientföreningar

Kontakt med en patientförening och kvinnor i samma situation kan vara till stort stöd. Det finns den nationella samarbetsorganisationen Gynsam och på vissa orter lokala patientföreningar. Notera att även närstående till patienten berörs och kan behöva rehabiliterande åtgärder. Närstående förväntas ju i dag vara närvarande vid patientens sida i vårdprocessen.

Länkar:

Nationellt vårdprogram cancerrehabilitering:
http://www.cancercentrum.se/sv/Vardprogram/Rehabilitering/

Cancerfondens broschyr om trötthet vid cancer:
http://www.cancerfonden.se/om-cancer/trotthet-vid-cancer

Patientorganisationen Gynsam: http://www.gynsam.se

Nätverket mot gynekologisk cancer: http://gyncancer.se

Webbadresser till rehabiliteringsenheter, rehabiliteringshem och rehabiliterings-kurser hittar du på: SWEPOS, Svensk förening för Psykosocial Onkologi och Rehabilitering http://www.swedpos.se

Curo är en medlemsstyrd ideell förening för cancerdrabbade och närstående
http://www.curo.nu

Nordisk cancerunion http://www.ncu.nu

15. UNDERLAG FÖR NIVÅSTRUKTURERING

Årligen diagnostiseras knappt 700 kvinnor i Sverige med ovarialcancer. De föreslagna utredningarna och behandlingarna i det nationella vårdprogrammet för ovarialcancer kräver högspecialiserad vård och kunskap om cancerformen för att ge möjlighet till ett förbättrat utfall för den drabbade kvinnan. Ett centrum för gynekologisk cancer med certifierade gynekologiska tumörkirurger och gynonkologer i nära samarbete med gynekologiskt kunniga patologer och bild-och funktionsmedicinare bör omhänderta alla kvinnor med ovarialcancer. Ett nära samarbete bör också vara etablerat med specialiserade kirurger som exempelvis kolorektal-, urolog-, lever-, endokrin- och sarkomkirurger eller motsvarande.

Vidare bör en kontinuerlig dialog föras med anestesiologer om den avancerade postoperativa vården efter den extensiva kirurgin eller avancerade laparoskopiska kirurgiska tekniken för att optimera omhändertagandet och vidareutveckla vården. Närhet till annan högspecialiserad kompetens såsom invärtesmedicinsk kompetens behövs för dialog avseende viss typ av medikamentell behandling.

Annan specialiserad personal som sjuksköterskor, undersköterskor, kuratorer, dietister och sjukgymnaster bör vara delaktiga i hela vårdkedjan och väl insatta i den rekommenderade behandlingen och dess risk för komplikationer. En väl fungerande kommunikation mellan universitetssjukhuset, länssjukhuset och primärvården bör finnas då den är väsentlig inom alla vårdkategorier för att optimera omhändertagandet av ovarialcancerpatienten. Vårdkedjan eller ovarialcancerprocessen bör vara grundad i ömsesidig respekt för respektive vårdnivå, enhet och yrkeskategori och det gemensamma målet bör vara patientens välbefinnande.

Forskning och utveckling bör vara etablerad och aktiv. Utbildning av tilltänkta gynekologiska tumörkirurger och gynonkologer bör finnas enligt de nationella rekommendationerna. Deltagande och aktivitet bör finnas i utformningen av regionala och nationella vårdprogram, det Svenska kvalitetsregistret för gynekologisk cancer samt internationella möten, dialoger och kongresser. För övrigt, se även avsnitt 9.2.6 Kvalitetskrav för utförande av ovarialcancerkirurgi.

Tabell 4 nedan visar de minimikriterier som ett gynekologiskt cancercentrum bör uppfylla och är rekommendationer för nivåstrukturering inom gynekologisk cancer inkluderande ovarialcancer.

Referenser:

www.esgo.org

För övriga referenser, se avsnitt 9.2.6 Kvalitetskrav för utförande av ovarialcancerkirurgi.

Tabell 4. Minimikriterier för ett gynekologiskt cancercentrum

KRITERIER Nivå-strukturering	**STRUKTUR**	**PROCESS**	**RESULTAT**
VÅRD	Befintlig specialkompetens: • Gyn. tumörkirurg • Gynonkolog • Gyn. kunnig bilddiagnostiker • Gyn. kunnig patolog/cytolog • Specialkunnig anestesiolog • Specialiserade kirurger • Specialiserade sjuksköterskor • Onkologi-sjuksköterskor • Kurator/psykolog • Dietist • Sjukgymnast med särskild kompetens, t.ex. lymfterapi • Stomiterapeut/ • -sjuksköterska • Postoperativ IMA-vård Tillgång till dessa resurser bör finnas varje vecka året runt	Befintliga fungerande processer: • Multidisciplinära konferenser (MDK) regelbundet året runt • Definierad och utvecklad vårdkedja kring gyncancerprocessen (hemsjukvård-länssjukhus-universitetssjukhus) • Öppenvårdssamarbete • Multidisciplinära operationer • Bakjourskompetent gyntumörkirurg i tjänst alla årets dagar dygnet runt • Endoskopisk kirurgi	• INCA-registrering i alla gyncancer-register med god täckningsgrad • Följsamhet till nationella vårdprogram • Europeisk standard på vårdresultat
KOMPETENS UT-BILDNING FORT-BILDNING	Minimum 2 st seniora läkare på enheten med gyn. tumörkirurgisk kompetens 2 st gyn. tumörkirurger i tjänst varje vecka året runt Subutbildningsmöjlighet Kontinuerlig vidareutbildning	Deltagande i vårdprograms-arbete lokalt, regionalt och nationellt Deltagande i INCA-arbetet lokalt och nationellt Ev. kursarrangör Certifierat utbildningscenter för tumörkirurgi och gynekologisk onkologi	Utbildning av nya subspecialister i gynekologisk tumörkirurgi med cancervård Utbildning av nya gynonkologer Arbete i Tumör-ARG, SOF
FORSKNING & UT-VECKLING	Akademiska tjänster (professur/lektorat) Utvecklings- och forskningsmiljö som genomsyrar verksamheten	Forskarutbildning Deltagande i nationella och internationella multicenterstudier	Forsknings-resultat publicerade Forsknings-anslag Disputerade läkare och sjuksköterskor

16. KVALITETSREGISTER

Svenska kvalitetsregistret för gynekologisk cancer består av delregister för olika gynekologiska cancersjukdomar. Det första delregistret omfattar ovarial-, tubar-peritonealcancer och cancer abdominis och inkluderar även borderlinetumörer, och startade med prospektiv registrering 2009-01-01. Alla regioner deltar i registreringen. Dokumentation inklusive styrdokument och blanketter finns på www.incanet.se. Registret är uppbyggt på INCA-plattformen.

När ett nytt fall av ovarialcancer anmäls i INCA via webben (www.incanet.se) tas informationen om hand av en monitor på RCC som identifierar och kontrollerar data och därefter kopplar till en post i cancerregistret. Om data saknas eller är felaktiga skickas uppgifterna tillbaka till respektive rapportör för komplettering. Rapportören är den gynekolog som utför den tumörkirurgiska operationen samt den gynonkolog som handlägger patienten. Sekreterarhjälp med cancerregistrering och uppföljning i INCA organiseras lokalt.

Via INCA-systemet görs täckningskontroll gentemot cancerregistret. Dataanalyser sker i samråd med statistisk expertis i första hand från Regionalt cancercentrum väst. Användare kan se avidentifierade data för landet och identifierade data för den egna enheten.

Det finns 5 blanketter i ovarialcancerregistret i INCA:

- Anmälningsblankett (cancerregistreringsblankett)
- Kirurgiblankett
- Onkologisk behandlingsblankett
- Recidivbehandlingsblankett
- Uppföljningsblankett

Rapportering sker enligt följande:

- Ovarialcancerfall anmäls direkt till INCA via webben på www.cancercentrum.se/INCA/

Vårdprogramgruppen för ovarialcancer har ett nära samarbete med styrgruppen för det svenska kvalitetsregistret för gynekologisk onkologi. Registret innehåller ännu inga patientrapporterade symtom och mätningar av tillfredsställelse, vilket är önskvärt inom de närmaste åren.

17. KVALITETSINDIKATORER OCH MÅLNIVÅER

De nationella kvalitetsindikatorerna ska stödja kvalitetsjämförelser, säkerhets- och förbättrings-arbete samt forskning och utveckling. Indikatorerna avspeglar de sex perspektiv som ryms inom begreppet god vård, det vill säga att vården ska vara kunskapsbaserad och ändamålsenlig, säker, patientfokuserad, effektiv, jämlik och ges i rimlig tid.

Vårdprogramgruppen har utgått från de övergripande indikatorer för cancersjukvården som definierats under arbetet med Socialstyrelsens nationella riktlinjer för cancersjukvården, men även identifierat ytterligare indikatorer specifika för ovarialcancer:

1. Täckningsgrad.
    a. Kvalitetsområde: Kunskapsbaserad och ändamålsenlig vård, effektiv vård, jämlik vård.
    b. Målnivå > 95 % inom 2 år.

2. Relativ 5-årsöverlevnad.
    a. Kvalitetsområde: Kunskapsbaserad och ändamålsenlig vård, effektiv vård, jämlik vård.
    b. Målnivå > 44 %. År 2012 var medelvärdet för riket 44 %.

3. A*n*del patienter som bedömts på multidisciplinär konferens, enligt nationellt vårdprogram.
    a. Kvalitetsområde: Effektiv vård, jämlik vård.
    b. Målnivå > 60 % inom 1 år och > 70 % inom 2 år.

4. Tid från remissutfärdande till första besök hos läkare på specialistmottagning.
    a. Kvalitetsområde: Vård i rimlig tid.
    b. Denna indikator finns inte i kvalitetsregistret.
    c. Vi mäter indikatorn *Tid från remissankomst till gynonkologisk enhet till första besök hos läkare på specialistmottagning på gynonkologisk enhet*.
    - Målnivå < 14 dagar, inom 1 år.

5. Tid från diagnostisk åtgärd till besked om diagnos.
    a. Kvalitetsområde: Vård i rimlig tid, patientfokuserad vård.
    b. Denna indikator finns inte i kvalitetsregistret
    c. Vi mäter indikatorn *Tid från diagnosdatum till datum för information till patienten om behandlingsbeslut rörande icke-kirurgisk behandling*.
    - Målnivå < 21 dagar, inom 1 år.

6. Tid från behandlingsbeslut till terapeutisk åtgärd vid nyupptäckt cancer.
    a. Kvalitetsområde: Vård i rimlig tid, patientfokuserad vård.
    b. Denna indikator finns inte i kvalitetsregistret.
    c. Vi mäter indikatorn *Tid från primärkirurgi till start av onkologisk behandling*.
    - Målnivå < 28 dagar, inom 2 år.

Utvecklingsindikatorer:

7. *Tillgång till kontaktsjuksköterska* med tydligt definierat uppdrag och koordinerande funktion inom respektive verksamhet.
    a. Kvalitetsområde: Patientfokuserad och effektiv vård.
    b. Indikatorn finns i dag inte i kvalitetsregistret men ingår i ett utvecklingsprojekt.

Kvalitetsindikatorer relaterat till det palliativa skedet och livets slutskede registreras inte i Svenska kvalitetsregistret för gynekologisk cancer utan i Svenska palliativregistret.

Ytterligare kvalitetsindikatorer för ovarialcancer:

8. Andel patienter som opererats med deltagande av tumörkirurg.
    a. Kvalitetsområde: Kunskapsbaserad och ändamålsenlig vård, säker vård.
    b. Målnivå 100 % för epitelial ovarialcancer FIGO-stadium ≥ IC.
9. Andel PAD bedömd av referenspatolog.
    a. Kvalitetsområde: Kunskapsbaserad och ändamålsenlig vård, säker vård.
    b. Målnivå > 90 % inom 2 år.
10. Väntetid från provtagning till svar från patologen.
    a. Kvalitetsområde: Vården ges i rimlig tid.
    b. Målnivå inom 14 dagar > 80 % inom 1 år och > 90 % inom 2 år.
11. Andel patienter där behandlingen planerats inom ramen för klinisk studie.
    a. Kvalitetsområde: Patientfokuserad vård.
    b. Målnivå ≥ 5 % inom 1 år och ≥ 10 % inom 3 år.
12. Andel patienter som avlidit i behandlingskomplikation.
    a. Kvalitetsområde: Säker vård.
    b. Målnivå < 3 %.
13. Andel patienter med stadium II–IV som är tumörfria efter primärbehandling (= responsbedömning).
    a. Kvalitetsområde: Kunskapsbaserad och ändamålsenlig vård.
    b. Målnivå > 75 % inom 2 år.
14. Andel patienter med tidig ovarialcancer (stadium I) som genomgått optimal stadieindelning inkluderande lymfkörtelutrymning och systematiska biopsier.
    a. Kvalitetsområde: Kunskapsbaserad och ändamålsenlig vård, säker vård.
    b. Målnivå > 80 % inom 2 år.
15. Andel primäropererade patienter med epitelial ovarialcancer stadium IIIC.
    a. Kvalitetsområde: Kunskapsbaserad och ändamålsenlig vård.
    b. Målnivå > 60 %.
16. Andel primäropererade patienter med epitelial ovarialcancer stadium IIIC opererade till makroskopisk tumörfrihet.
    a. Kvalitetsområde: Kunskapsbaserad och ändamålsenlig vård.
    b. Målnivå > 50 %.

18. FÖRSLAG PÅ FÖRDJUPNINGSLITTERATUR

Bower JE, Bak K, Berger A, Breitbart W, Escalante CP, Ganz PA et al. Screening, assessment, and management of fatigue in adult survivors of cancer: an American Society of Clinical oncology clinical practice guideline adaptation. J Clin Oncol. 2014 Jun 10;32(17):1840-50.

Arden-Close E, Gidron Y, Moss-Morris R. Psychological distress and its correlates in ovarian cancer: a systematic review. Psychooncology. 2008 Nov;17(11):1061-72.

Bloom JR, Petersen DM, Kang SH. Multi-dimensional quality of life among long-term (5 years) adult cancer survivors. Psychooncology 2007;16:691–706.

Fitch M I. Psychosocial management of patients with recurrent ovarian cancer: treating the whole patient to improve quality of live. Semin Oncol Nurs. 2003;19(3Suppl 1):40-53

Fitch MI, Turner F. Ovarian cancer. Can Nurse 2006;102:16-20

Hersch J, Juraskova I, Price M, Mullan B. Psychosocial interventions and quality of life in gynaecological cancer patients: a systematic review. Psychooncology. 2009 Aug;18(8):795-810.

Lammers SE, Schaefer KM, Ladd EC, Echenberg R. Caring for woman living with ovarian cancer: Recommendations for advanced practice nurses. J Obstet Gynecol Neonatal Nurs 2000;29:567-573.

Vivar CG, Canga N, Canga AD, Arantzamendi M. The psychosocial impact of recurrence on cancer survivors and family members: a narrative review. J Adv Nurs 2009;65:724-736.

www.cancercentrum.se/sv/Vardprogram/Rehabilitering/

Börjeson S, Hursti TJ, Peterson C, Fredikson M, Fürst CJ, Avall-Lundqvist E, et al. Similarities and differences in assessing nausea on a verbal category scale and a visual analogue scale. Cancer Nurs. 1997 Aug;20(4):260-6.

Herrstedt J. Antiemetics: an update and the MASCC guidelines applied in clinical practice. Nat Clin Pract Oncol. 2008 Jan;5(1):32-43.

Hesketh PJ. Comparative review of 5-HT3 receptor antagonists in the treatment of acute chemotherapy-induced nausea and vomiting. Cancer Invest. 2000;18(2):163-73.

Jordan K, Hinke A, Grothey A, Voigt W, Arnold D, Wolf HHet al. A meta-analysis comparing the efficacy of four 5-HT3-receptor antagonists for acute chemotherapy-induced emesis. Support Care Cancer. 2007 Sep;15(9):1023-33.

Patientbroschyr, Illamående och kräkningar vid cancersjukdom och behandling, utarbetad av Evidensgruppen vid verksamhetsområde onkologi, Sahlgrenska Universitetssjukhuset Göteborg, 1 september 2011.

Perwitasari DA, Gelderblom H, Atthobari J, Mustofa M, Dwiprahasto I, Nortier JWet al. Antiemetic drugs in oncology:pharmalogy and individulazion by pharmacogenetics. Int J Pharm. 2011 Feb;33(1):33-43.

Roila F, Warr D, Clark-Snow RA, Tonato M, Gralla RJ, Einhorn LHet al. Delayed emesis: moderately emetogenic chemotherapy. Support Care Cancer. 2005 Feb;13(2):104-8.

Argyriou AA, Koltzenburg M, Polychronopoulos P, Papapetropoulos S, Kalofonos HP. Peripheral nerve damage associated with administration of taxanes in patients with cancer.Crit Rev Oncol Hematol. 2008 Jun;66(3):218-28.

Argyriou AA, Zolota V, Kyriakopoulou O, Kalofonos HP.Toxic peripheral neuropathy associated with commonly used chemotherapeutic agents.J BUON. 2010 Jul-Sep;15(3):435-46.

Binner M, Ross D, Browner I. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: assessment of oncology nurses' knowledge and practice.Oncol Nurs Forum. 2011 Jul; 38 (4):448-54.

Pachman DR, Barton DL, Watson JC, Loprinzi CL.Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: prevention and treatment.Clin Pharmacol Ther. 2011 Sep;90(3):377-87.

Paice JA. Clinical challenges: chemotherapy-induced peripheral neuropathy.Semin Oncol Nurs. 2009 May;25(2 Suppl 1):S8-19.

Park SB et al Mechanisms underlying chemotherapy-induced neurotoxicity and the potential for neuroprotective strategies.Curr Med Chem. 2008;15(29):3081-94.

Ezzo J, Richardson MA, Vickers A, Allen C, Dibble S, Issell BF, Lao L, PearlM, Ramirez G, Roscoe JA, Shen J, Shivnan JC, Streitberger K, Treish I, Zhang G. Acupuncture-point stimulation for chemotherapy-induced nausea or vomiting. Cochrane Databaseof Systematic Reviews 2006, Issue 2. Art. No.: CD002285. DOI: 10.1002/14651858.CD002285.pub2.

Borsellino M, Young MM.Anticipatory coping: taking control of hair loss.Clin J Oncol Nurs. 2011 Jun 1;15(3):311-5.

Dougherty L. Using nursing diagnoses in prevention and management of chemotherapy-induced alopecia in the cancer patient.Int J Nurs Terminol Classif 2007 Oct-Dec;18(4):142-9

Janusch M, Fischer M, Marsch WCh, Holzhausen HJ, Kegel T, Helmbold P. The hand-foot syndrome – a frequent secondary manifestation in antineoplastic chemotherapy.Eur J Dermatol. 2006 Sep-Oct;16(5):494-9.

Lorusso D, Di Stefano A, Carone V, Fagotti A, Pisconti S, Scambia G.Pegylated liposomal doxorubicin-related palmar-plantar erythrodysesthesia ('hand-foot' syndrome).Ann Oncol. 2007 Jul;18(7):1159-64.

Webster-Gandy JD, How C, Harrold K. Palmar-plantar erythrodysesthesia (PPE): a literature review with commentary on experience in a cancer centre.Eur J Oncol Nurs. 2007 Jul;11(3):238-46.

Ahles TA, Saykin AJ.Candidate mechanisms for chemotherapy-induced cognitive changes. Nat Rev Cancer. 2007 Mar;7(3):192-201.

Myers JS, Sousa VD, Donovan HS. Predictors of self-reported memory problems in patients with ovarian cancer who have received chemotherapy. Oncol Nurs Forum. 2010 Sep;37(5):596-603

19. DEFINITIONER OCH STATISTISKA BEGREPP

Accuracy:	Hur nära ett uppmätt värde är till det sanna värdet.
Negativt prediktivt värde:	Andelen av dem som testats negativt som verkligen är friska.
Positivt prediktivt värde:	Andelen av dem som testats positivt som verkligen har en sjukdom.
Precision:	Hur nära upprepade mätningar under oförändrade förhållanden är till varandra.
Sensitivitet:	Andelen sjuka som identifieras med ett test (positivt test).
Specificitet:	Andelen friska som friskförklaras med ett test (negativt test). Ett test med hög specificitet friskförklarar den individ som är frisk.
Relativ överlevnad:	Kvoten mellan den observerade överlevnaden för cancerpatienterna och den förväntade överlevnaden hos en jämförbar grupp i den allmänna befolkningen.

20. FÖRKORTNINGAR

BEV:	Bevacizumab
BMI:	Body mass index
CA 125:	Cancerassocierat antigen 125
DT:	Datortomografi
DWI:	Diffusionsviktad imaging
EOC:	Epitelial ovarialcancer
ER	Estrogenreceptor
ESGO	European Society of Gynecologic Oncology
FIGO:	Federation Internationale de Gynecologie et d´Obstetrique
GCIG:	Gynecologic Cancer Intergroup
GTC:	Gynekologiskt tumörkirurgiskt centrum
HGSC	Höggradig serös cancer
HNPCC:	Hereditär nonpolyposis kolorektal cancer
HR:	Hazard ratio
HRT:	Hormon replacement therapy, hormonsubstitution
IHC:	Immunhistokemi
IVF:	In vitro-fertilisering
MMR:	Mismatch repair
MRT:	Magnetresonanstomografi
MSI:	Mikrosatellitinstabilitet
NPV:	Negativt prediktivt värde
OR:	Odds ratio
OS:	Overall survival, total överlevnad
PAD:	Patologisk anatomisk diagnos
PET:	Positronemissionstomografi
PFI:	Platinumfritt intervall
PFS:	Progressionsfri överlevnad
PMP	Pseudomyxoma peritonei
PPV:	Positivt prediktivt värde
PR	Progesteronreceptor
RCC:	Regionalt cancercentrum
RECIST:	Response Evaluation Criteria in Solid Tumor
RMI:	Risk of Malignancy Index
ROCA	Risk of ovarian cancer algorithm
ROC:	Receiver-operator-characteristics
SIR:	Standardiserad incidensratio
SOEB:	Bilateral salpingooforektomi
TVS:	Transvaginal ultrasonografi, transvaginalt ultraljud

21. REFERENSER

1. Socialstyrelsen. Cancerincidens i Sverige 2012. Stockholm. www.socialstyrelsen.se/publikationer2013/2013-12-17 (Hämtad 2014-01-20).

2. Corazziari I, Quinn M, Capocaccia R. Standard cancer patient population for age standardising survival ratios. European journal of cancer. 2004;40(15):2307-16.

3. Socialstyrelsen. Cancer i Sverige. Insjuknande och överlevnad utifrån regional och socioekonomisk indelning. Artikelnr 2011-3-26. Publicerad www.socialstyrelsen.se, mars 2011.

4. De Angelis R, Sant M, Coleman MP, Francisci S, Baili P, Pierannunzio D, et al. Cancer survival in Europe 1999-2007 by country and age: results of EUROCARE--5-a population-based study. The Lancet Oncology. 2014;15(1):23-34.

5. Akeson M, Jakobsen AM, Zetterqvist BM, Holmberg E, Brannstrom M, Horvath G. A population-based 5-year cohort study including all cases of epithelial ovarian cancer in western Sweden: 10-year survival and prognostic factors. International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society. 2009;19(1):116-23.

6. Akeson M, Zetterqvist BM, Dahllof K, Brannstrom M, Horvath G. Effect of adjuvant paclitaxel and carboplatin for advanced stage epithelial ovarian cancer: a population-based cohort study of all patients in western Sweden with long-term follow-up. Acta obstetricia et gynecologica Scandinavica. 2008;87(12):1343-52.

7. Weiderpass E, Oh JK, Algeri S, Bellocco R. Socioeconomic status and epithelial ovarian cancer survival in Sweden. Cancer causes & control : CCC. 2014;25(8):1063-73.

8. Callahan MJ, Crum CP, Medeiros F, Kindelberger DW, Elvin JA, Garber JE, et al. Primary fallopian tube malignancies in BRCA-positive women undergoing surgery for ovarian cancer risk reduction. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2007;25(25):3985-90.

9. Przybycin CG, Kurman RJ, Ronnett BM, Shih Ie M, Vang R. Are all pelvic (nonuterine) serous carcinomas of tubal origin? The American journal of surgical pathology. 2010;34(10):1407-16.

10. Ahmed AA, Etemadmoghadam D, Temple J, Lynch AG, Riad M, Sharma R, et al. Driver mutations in TP53 are ubiquitous in high grade serous carcinoma of the ovary. The Journal of pathology. 2010;221(1):49-56.

11. Cancer Genome Atlas Research N. Integrated genomic analyses of ovarian carcinoma. Nature. 2011;474(7353):609-15.

12. Martinek I, Haldar K, Gaitskell K, Bryant A, Nicum S, Kehoe S, et al. DNA-repair pathway inhibitors for the treatment of ovarian cancer. The Cochrane database of systematic reviews. 2010(6):CD007929.

13. McCluggage WG. Morphological subtypes of ovarian carcinoma: a review with emphasis on new developments and pathogenesis. Pathology. 2011;43(5):420-32.

14. Anglesio MS, Carey MS, Kobel M, Mackay H, Huntsman DG, Vancouver Ovarian Clear Cell Symposium S. Clear cell carcinoma of the ovary: a report from the first Ovarian Clear Cell Symposium, June 24th, 2010. Gynecologic oncology. 2011;121(2):407-15.

15. Brown J, Frumovitz M. Mucinous tumors of the ovary: current thoughts on diagnosis and management. Current oncology reports. 2014;16(6):389.

16. Anglesio MS, Kommoss S, Tolcher MC, Clarke B, Galletta L, Porter H, et al. Molecular characterization of mucinous ovarian tumours supports a stratified treatment approach with HER2 targeting in 19% of carcinomas. The Journal of pathology. 2013;229(1):111-20.

17. Kurman RJ. Origin and molecular pathogenesis of ovarian high-grade serous carcinoma. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO. 2013;24 Suppl 10:x16-21.

18. Purdie DM, Bain CJ, Siskind V, Webb PM, Green AC. Ovulation and risk of epithelial ovarian cancer. International journal of cancer Journal international du cancer. 2003;104(2):228-32.

19. Negri E, Pelucchi C, Franceschi S, Montella M, Conti E, Dal Maso L, et al. Family history of cancer and risk of ovarian cancer. European journal of cancer. 2003;39(4):505-10.

20. Ramus SJ, Gayther SA. The contribution of BRCA1 and BRCA2 to ovarian cancer. Molecular oncology. 2009;3(2):138-50.

21. Walsh T, Casadei S, Lee MK, Pennil CC, Nord AS, Thornton AM, et al. Mutations in 12 genes for inherited ovarian, fallopian tube, and peritoneal carcinoma identified by massively parallel sequencing. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 2011;108(44):18032-7.

22. Watson P, Vasen HF, Mecklin JP, Bernstein I, Aarnio M, Jarvinen HJ, et al. The risk of extra-colonic, extra-endometrial cancer in the Lynch syndrome. International journal of cancer Journal international du cancer. 2008;123(2):444-9.

23. Bowtell DD. The genesis and evolution of high-grade serous ovarian cancer. Nature reviews Cancer. 2010;10(11):803-8.

24. Charbonneau B, Block MS, Bamlet WR, Vierkant RA, Kalli KR, Fogarty Z, et al. Risk of ovarian cancer and the NF-kappaB pathway: genetic association with IL1A and TNFSF10. Cancer research. 2014;74(3):852-61.

25. Greiser CM, Greiser EM, Doren M. Menopausal hormone therapy and risk of ovarian cancer: systematic review and meta-analysis. Human reproduction update. 2007;13(5):453-63.

26. Zhou B, Sun Q, Cong R, Gu H, Tang N, Yang L, et al. Hormone replacement therapy and ovarian cancer risk: a meta-analysis. Gynecologic oncology. 2008;108(3):641-51.

27. Pearce CL, Chung K, Pike MC, Wu AH. Increased ovarian cancer risk associated with menopausal estrogen therapy is reduced by adding a progestin. Cancer. 2009;115(3):531-9.

28. Beral V, Million Women Study C, Bull D, Green J, Reeves G. Ovarian cancer and hormone replacement therapy in the Million Women Study. Lancet. 2007;369(9574):1703-10.

29. Morch LS, Lokkegaard E, Andreasen AH, Kruger-Kjaer S, Lidegaard O. Hormone therapy and ovarian cancer. Jama. 2009;302(3):298-305.

30. Jensen A, Sharif H, Olsen JH, Kjaer SK. Risk of breast cancer and gynecologic cancers in a large population of nearly 50,000 infertile Danish women. American journal of epidemiology. 2008;168(1):49-57.

31. Tworoger SS, Fairfield KM, Colditz GA, Rosner BA, Hankinson SE. Association of oral contraceptive use, other contraceptive methods, and infertility with ovarian cancer risk. American journal of epidemiology. 2007;166(8):894-901.

32. van Leeuwen FE, Klip H, Mooij TM, van de Swaluw AM, Lambalk CB, Kortman M, et al. Risk of borderline and invasive ovarian tumours after ovarian stimulation for in vitro fertilization in a large Dutch cohort. Human reproduction. 2011;26(12):3456-65.

33. Rizzuto I, Behrens RF, Smith LA. Risk of ovarian cancer in women treated with ovarian stimulating drugs for infertility. The Cochrane database of systematic reviews. 2013;8:CD008215.

34. Nezhat F, Datta MS, Hanson V, Pejovic T, Nezhat C, Nezhat C. The relationship of endometriosis and ovarian malignancy: a review. Fertility and sterility. 2008;90(5):1559-70.

35. Melin A, Sparen P, Bergqvist A. The risk of cancer and the role of parity among women with endometriosis. Human reproduction. 2007;22(11):3021-6.

36. Davis M, Rauh-Hain JA, Andrade C, Boruta DM, 2nd, Schorge JO, Horowitz NS, et al. Comparison of clinical outcomes of patients with clear cell and endometrioid ovarian cancer associated with endometriosis to papillary serous carcinoma of the ovary. Gynecologic oncology. 2014;132(3):760-6.

37. Wu AH, Pearce CL, Tseng CC, Templeman C, Pike MC. Markers of inflammation and risk of ovarian cancer in Los Angeles County. International journal of cancer Journal international du cancer. 2009;124(6):1409-15.

38. Whittemore AS, Harris R, Itnyre J. Characteristics relating to ovarian cancer risk: collaborative analysis of 12 US case-control studies. II. Invasive epithelial ovarian cancers in white women. Collaborative Ovarian Cancer Group. American journal of epidemiology. 1992;136(10):1184-203.

39. Adami HO, Hsieh CC, Lambe M, Trichopoulos D, Leon D, Persson I, et al. Parity, age at first childbirth, and risk of ovarian cancer. Lancet. 1994;344(8932):1250-4.

40. Sueblinvong T, Carney ME. Current understanding of risk factors for ovarian cancer. Current treatment options in oncology. 2009;10(1-2):67-81.

41. Hunn J, Rodriguez GC. Ovarian cancer: etiology, risk factors, and epidemiology. Clinical obstetrics and gynecology. 2012;55(1):3-23.

42. Chiaffarino F, Pelucchi C, Negri E, Parazzini F, Franceschi S, Talamini R, et al. Breastfeeding and the risk of epithelial ovarian cancer in an Italian population. Gynecologic oncology. 2005;98(2):304-8.

43. Danforth KN, Tworoger SS, Hecht JL, Rosner BA, Colditz GA, Hankinson SE. Breastfeeding and risk of ovarian cancer in two prospective cohorts. Cancer causes & control : CCC. 2007;18(5):517-23.

44. Luan NN, Wu QJ, Gong TT, Vogtmann E, Wang YL, Lin B. Breastfeeding and ovarian cancer risk: a meta-analysis of epidemiologic studies. The American journal of clinical nutrition. 2013;98(4):1020-31.

45. Jordan SJ, Siskind V, A CG, Whiteman DC, Webb PM. Breastfeeding and risk of epithelial ovarian cancer. Cancer causes & control : CCC. 2010;21(1):109-16.

46. Collaborative Group on Epidemiological Studies of Ovarian C, Beral V, Doll R, Hermon C, Peto R, Reeves G. Ovarian cancer and oral contraceptives: collaborative reanalysis of data from 45 epidemiological studies including 23,257 women with ovarian cancer and 87,303 controls. Lancet. 2008;371(9609):303-14.

47. McLaughlin JR, Risch HA, Lubinski J, Moller P, Ghadirian P, Lynch H, et al. Reproductive risk factors for ovarian cancer in carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations: a case-control study. The Lancet Oncology. 2007;8(1):26-34.

48. Havrilesky LJ, Gierisch JM, Moorman PG, Coeytaux RR, Urrutia RP, Lowery WJ, et al. Oral contraceptive use for the primary prevention of ovarian cancer. Evidence report/technology assessment. 2013(212):1-514.

49. Kjaer SK, Mellemkjaer L, Brinton LA, Johansen C, Gridley G, Olsen JH. Tubal sterilization and risk of ovarian, endometrial and cervical cancer. A Danish population-based follow-up study of more than 65 000 sterilized women. International journal of epidemiology. 2004;33(3):596-602.

50. Sieh W, Salvador S, McGuire V, Weber RP, Terry KL, Rossing MA, et al. Tubal ligation and risk of ovarian cancer subtypes: a pooled analysis of case-control studies. International journal of epidemiology. 2013;42(2):579-89.

51. Falconer H, Yin L, Grönberg H, Altman D. Ovarian cancer risk after salpingectomy: a nationwide population-based study. IGCS 2014 Melbourne.

52. Rice MS, Murphy MA, Vitonis AF, Cramer DW, Titus LJ, Tworoger SS, et al. Tubal ligation, hysterectomy and epithelial ovarian cancer in the New England Case-Control Study. International journal of cancer Journal international du cancer. 2013;133(10):2415-21.

53. McAlpine JN, Hanley GE, Woo MM, Tone AA, Rozenberg N, Swenerton KD, et al. Opportunistic salpingectomy: uptake, risks, and complications of a regional initiative for ovarian cancer prevention. American journal of obstetrics and gynecology. 2014;210(5):471 e1-11.

54. Wernli KJ, Newcomb PA, Hampton JM, Trentham-Dietz A, Egan KM. Inverse association of NSAID use and ovarian cancer in relation to oral contraceptive use and parity. British journal of cancer. 2008;98(11):1781-3.

55. Baandrup L, Faber MT, Christensen J, Jensen A, Andersen KK, Friis S, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and risk of ovarian cancer: systematic review and meta-analysis of observational studies. Acta obstetricia et gynecologica Scandinavica. 2013;92(3):245-55.

56. Prentice RL, Thomson CA, Caan B, Hubbell FA, Anderson GL, Beresford SA, et al. Low-fat dietary pattern and cancer incidence in the Women's Health Initiative Dietary Modification Randomized Controlled Trial. Journal of the National Cancer Institute. 2007;99(20):1534-43.

57. Crane TE, Khulpateea BR, Alberts DS, Basen-Engquist K, Thomson CA. Dietary intake and ovarian cancer risk: a systematic review. Cancer epidemiology,

biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology. 2014;23(2):255-73.

58. Merritt MA, Cramer DW, Missmer SA, Vitonis AF, Titus LJ, Terry KL. Dietary fat intake and risk of epithelial ovarian cancer by tumour histology. British journal of cancer. 2014;110(5):1392-401.

59. Prescott J, Bertrand KA, Poole EM, Rosner BA, Tworoger SS. Surrogates of long-term vitamin d exposure and ovarian cancer risk in two prospective cohort studies. Cancers. 2013;5(4):1577-600.

60. Redaniel MT, Gardner MP, Martin RM, Jeffreys M. The association of vitamin D supplementation with the risk of cancer in postmenopausal women. Cancer causes & control : CCC. 2014;25(2):267-71.

61. Olsen CM, Bain CJ, Jordan SJ, Nagle CM, Green AC, Whiteman DC, et al. Recreational physical activity and epithelial ovarian cancer: a case-control study, systematic review, and meta-analysis. Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology. 2007;16(11):2321-30.

62. Xiao Q, Yang HP, Wentzensen N, Hollenbeck A, Matthews CE. Physical activity in different periods of life, sedentary behavior, and the risk of ovarian cancer in the NIH-AARP diet and health study. Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology. 2013;22(11):2000-8.

63. Schouten LJ, Rivera C, Hunter DJ, Spiegelman D, Adami HO, Arslan A, et al. Height, body mass index, and ovarian cancer: a pooled analysis of 12 cohort studies. Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology. 2008;17(4):902-12.

64. Olsen CM, Nagle CM, Whiteman DC, Ness R, Pearce CL, Pike MC, et al. Obesity and risk of ovarian cancer subtypes: evidence from the Ovarian Cancer Association Consortium. Endocrine-related cancer. 2013;20(2):251-62.

65. Jordan SJ, Whiteman DC, Purdie DM, Green AC, Webb PM. Does smoking increase risk of ovarian cancer? A systematic review. Gynecologic oncology. 2006;103(3):1122-9.

66. Rota M, Pasquali E, Scotti L, Pelucchi C, Tramacere I, Islami F, et al. Alcohol drinking and epithelial ovarian cancer risk. a systematic review and meta-analysis. Gynecologic oncology. 2012;125(3):758-63.

67. Pharoah PD, Ponder BA. The genetics of ovarian cancer. Best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology. 2002;16(4):449-68.

68. Kauff ND, Satagopan JM, Robson ME, Scheuer L, Hensley M, Hudis CA, et al. Risk-reducing salpingo-oophorectomy in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. The New England journal of medicine. 2002;346(21):1609-15.

69. Prat J, Ribe A, Gallardo A. Hereditary ovarian cancer. Human pathology. 2005;36(8):861-70.

70. Berry DA, Parmigiani G, Sanchez J, Schildkraut J, Winer E. Probability of carrying a mutation of breast-ovarian cancer gene BRCA1 based on family history. Journal of the National Cancer Institute. 1997;89(3):227-38.

71. Parmigiani G, Berry D, Aguilar O. Determining carrier probabilities for breast cancer-susceptibility genes BRCA1 and BRCA2. American journal of human genetics. 1998;62(1):145-58.

72. Daniels MS, Babb SA, King RH, Urbauer DL, Batte BA, Brandt AC, et al. Underestimation of risk of a BRCA1 or BRCA2 mutation in women with high-grade serous ovarian cancer by BRCAPRO: a multi-institution study. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2014;32(12):1249-55.

73. Mutch D, Denny L, Quinn M, Oncology FCoG. Hereditary gynecologic cancers. International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics. 2014;124(3):189-92.

74. Tavtigian SV, Simard J, Rommens J, Couch F, Shattuck-Eidens D, Neuhausen S, et al. The complete BRCA2 gene and mutations in chromosome 13q-linked kindreds. Nature genetics. 1996;12(3):333-7.

75. Risch HA, McLaughlin JR, Cole DE, Rosen B, Bradley L, Kwan E, et al. Prevalence and penetrance of germline BRCA1 and BRCA2 mutations in a population series of 649 women with ovarian cancer. American journal of human genetics. 2001;68(3):700-10.

76. Antoniou A, Pharoah PD, Narod S, Risch HA, Eyfjord JE, Hopper JL, et al. Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case Series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies. American journal of human genetics. 2003;72(5):1117-30.

77. Thompson D, Easton DF, Breast Cancer Linkage C. Cancer Incidence in BRCA1 mutation carriers. Journal of the National Cancer Institute. 2002;94(18):1358-65.

78. Alsop K, Fereday S, Meldrum C, deFazio A, Emmanuel C, George J, et al. BRCA mutation frequency and patterns of treatment response in BRCA mutation-positive women with ovarian cancer: a report from the Australian Ovarian Cancer Study Group. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2012;30(21):2654-63.

79. Werness BA, Ramus SJ, Whittemore AS, Garlinghouse-Jones K, Oakley-Girvan I, Dicioccio RA, et al. Histopathology of familial ovarian tumors in women from families with and without germline BRCA1 mutations. Human pathology. 2000;31(11):1420-4.

80. Gotlieb WH, Chetrit A, Menczer J, Hirsh-Yechezkel G, Lubin F, Friedman E, et al. Demographic and genetic characteristics of patients with borderline ovarian tumors as compared to early stage invasive ovarian cancer. Gynecologic oncology. 2005;97(3):780-3.

81. Bolton KL, Chenevix-Trench G, Goh C, Sadetzki S, Ramus SJ, Karlan BY, et al. Association between BRCA1 and BRCA2 mutations and survival in women with invasive epithelial ovarian cancer. Jama. 2012;307(4):382-90.

82. Fong PC, Boss DS, Yap TA, Tutt A, Wu P, Mergui-Roelvink M, et al. Inhibition of poly(ADP-ribose) polymerase in tumors from BRCA mutation carriers. The New England journal of medicine. 2009;361(2):123-34.

83. Aarnio M, Mecklin JP, Aaltonen LA, Nystrom-Lahti M, Jarvinen HJ. Lifetime risk of different cancers in hereditary non-polyposis colorectal cancer (HNPCC) syndrome. International journal of cancer Journal international du cancer. 1995;64(6):430-3.

84. Watson P, Butzow R, Lynch HT, Mecklin JP, Jarvinen HJ, Vasen HF, et al. The clinical features of ovarian cancer in hereditary nonpolyposis colorectal cancer. Gynecologic oncology. 2001;82(2):223-8.

85. Pal T, Permuth-Wey J, Kumar A, Sellers TA. Systematic review and meta-analysis of ovarian cancers: estimation of microsatellite-high frequency and characterization of mismatch repair deficient tumor histology. Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research. 2008;14(21):6847-54.

86. Ketabi Z, Bartuma K, Bernstein I, Malander S, Gronberg H, Bjorck E, et al. Ovarian cancer linked to Lynch syndrome typically presents as early-onset, non-serous epithelial tumors. Gynecologic oncology. 2011;121(3):462-5.

87. Woods MO, Williams P, Careen A, Edwards L, Bartlett S, McLaughlin JR, et al. A new variant database for mismatch repair genes associated with Lynch syndrome. Human mutation. 2007;28(7):669-73.

88. Antoniou AC, Gayther SA, Stratton JF, Ponder BA, Easton DF. Risk models for familial ovarian and breast cancer. Genetic epidemiology. 2000;18(2):173-90.

89. Erkko H, Xia B, Nikkila J, Schleutker J, Syrjakoski K, Mannermaa A, et al. A recurrent mutation in PALB2 in Finnish cancer families. Nature. 2007;446(7133):316-9.

90. Soegaard M, Jensen A, Hogdall E, Christensen L, Hogdall C, Blaakaer J, et al. Different risk factor profiles for mucinous and nonmucinous ovarian cancer: results from the Danish MALOVA study. Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology. 2007;16(6):1160-6.

91. Gaarenstroom KN, van der Hiel B, Tollenaar RA, Vink GR, Jansen FW, van Asperen CJ, et al. Efficacy of screening women at high risk of hereditary ovarian cancer: results of an 11-year cohort study. International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society. 2006;16 Suppl 1:54-9.

92. van der Velde NM, Mourits MJ, Arts HJ, de Vries J, Leegte BK, Dijkhuis G, et al. Time to stop ovarian cancer screening in BRCA1/2 mutation carriers? International journal of cancer Journal international du cancer. 2009;124(4):919-23.

93. Schenberg T, Mitchell G. Prophylactic bilateral salpingectomy as a prevention strategy in women at high-risk of ovarian cancer: a mini-review. Frontiers in oncology. 2014;4:21.

94. Renkonen-Sinisalo L, Butzow R, Leminen A, Lehtovirta P, Mecklin JP, Jarvinen HJ. Surveillance for endometrial cancer in hereditary nonpolyposis

colorectal cancer syndrome. International journal of cancer Journal international du cancer. 2007;120(4):821-4.

95. Auranen A, Joutsiniemi T. A systematic review of gynecological cancer surveillance in women belonging to hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome) families. Acta obstetricia et gynecologica Scandinavica. 2011;90(5):437-44.

96. Finch AP, Lubinski J, Moller P, Singer CF, Karlan B, Senter L, et al. Impact of oophorectomy on cancer incidence and mortality in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2014;32(15):1547-53.

97. Casey MJ, Synder C, Bewtra C, Narod SA, Watson P, Lynch HT. Intra-abdominal carcinomatosis after prophylactic oophorectomy in women of hereditary breast ovarian cancer syndrome kindreds associated with BRCA1 and BRCA2 mutations. Gynecologic oncology. 2005;97(2):457-67.

98. Domchek SM, Friebel TM, Singer CF, Evans DG, Lynch HT, Isaacs C, et al. Association of risk-reducing surgery in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers with cancer risk and mortality. Jama. 2010;304(9):967-75.

99. Rebbeck TR, Lynch HT, Neuhausen SL, Narod SA, Van't Veer L, Garber JE, et al. Prophylactic oophorectomy in carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations. The New England journal of medicine. 2002;346(21):1616-22.

100. Eisen A, Lubinski J, Klijn J, Moller P, Lynch HT, Offit K, et al. Breast cancer risk following bilateral oophorectomy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: an international case-control study. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2005;23(30):7491-6.

101. Rebbeck TR, Friebel T, Wagner T, Lynch HT, Garber JE, Daly MB, et al. Effect of short-term hormone replacement therapy on breast cancer risk reduction after bilateral prophylactic oophorectomy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: the PROSE Study Group. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2005;23(31):7804-10.

102. Schmeler KM, Lynch HT, Chen LM, Munsell MF, Soliman PT, Clark MB, et al. Prophylactic surgery to reduce the risk of gynecologic cancers in the Lynch syndrome. The New England journal of medicine. 2006;354(3):261-9.

103. Rebbeck TR, Levin AM, Eisen A, Snyder C, Watson P, Cannon-Albright L, et al. Breast cancer risk after bilateral prophylactic oophorectomy in BRCA1 mutation carriers. Journal of the National Cancer Institute. 1999;91(17):1475-9.

104. Parker WH, Broder MS, Liu Z, Shoupe D, Farquhar C, Berek JS. Ovarian conservation at the time of hysterectomy for benign disease. Clinical obstetrics and gynecology. 2007;50(2):354-61.

105. Cohen JV, Chiel L, Boghossian L, Jones M, Stopfer JE, Powers J, et al. Non-cancer endpoints in BRCA1/2 carriers after risk-reducing salpingo-oophorectomy. Familial cancer. 2012;11(1):69-75.

106. Whittemore AS, Balise RR, Pharoah PD, Dicioccio RA, Oakley-Girvan I, Ramus SJ, et al. Oral contraceptive use and ovarian cancer risk among carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations. British journal of cancer. 2004;91(11):1911-5.

107. Iodice S, Barile M, Rotmensz N, Feroce I, Bonanni B, Radice P, et al. Oral contraceptive use and breast or ovarian cancer risk in BRCA1/2 carriers: a meta-analysis. European journal of cancer. 2010;46(12):2275-84.

108. Brohet RM, Goldgar DE, Easton DF, Antoniou AC, Andrieu N, Chang-Claude J, et al. Oral contraceptives and breast cancer risk in the international BRCA1/2 carrier cohort study: a report from EMBRACE, GENEPSO, GEO-HEBON, and the IBCCS Collaborating Group. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2007;25(25):3831-6.

109. Cibula D, Zikan M, Dusek L, Majek O. Oral contraceptives and risk of ovarian and breast cancers in BRCA mutation carriers: a meta-analysis. Expert review of anticancer therapy. 2011;11(8):1197-207.

110. Pinsky PF, Zhu C, Skates SJ, Black A, Partridge E, Buys SS, et al. Potential effect of the risk of ovarian cancer algorithm (ROCA) on the mortality outcome of the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) trial. International journal of cancer Journal international du cancer. 2013;132(9):2127-33.

111. Menon U, Gentry-Maharaj A, Hallett R, Ryan A, Burnell M, Sharma A, et al. Sensitivity and specificity of multimodal and ultrasound screening for ovarian cancer, and stage distribution of detected cancers: results of the prevalence screen of the UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS). The Lancet Oncology. 2009;10(4):327-40.

112. Reade CJ, Riva JJ, Busse JW, Goldsmith CH, Elit L. Risks and benefits of screening asymptomatic women for ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis. Gynecologic oncology. 2013;130(3):674-81.

113. Nolen BM, Lokshin AE. Biomarker testing for ovarian cancer: clinical utility of multiplex assays. Molecular diagnosis & therapy. 2013;17(3):139-46.

114. Zhang Z, Chan DW. The road from discovery to clinical diagnostics: lessons learned from the first FDA-cleared in vitro diagnostic multivariate index assay of proteomic biomarkers. Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology. 2010;19(12):2995-9.

115. Mai PL, Wentzensen N, Greene MH. Challenges related to developing serum-based biomarkers for early ovarian cancer detection. Cancer prevention research. 2011;4(3):303-6.

116. Rosenthal AN. Ovarian cancer screening in the high-risk population--the UK Familial Ovarian Cancer Screening Study (UKFOCSS). International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society. 2012;22 Suppl 1:S27-8.

117. Rosenthal AN, Fraser L, Manchanda R, Badman P, Philpott S, Mozersky J, et al. Results of annual screening in phase I of the United Kingdom familial ovarian cancer screening study highlight the need for strict adherence to screening schedule. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2013;31(1):49-57.

118. Bankhead CR, Collins C, Stokes-Lampard H, Rose P, Wilson S, Clements A, et al. Identifying symptoms of ovarian cancer: a qualitative and quantitative study. BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology. 2008;115(8):1008-14.

119. Goff BA, Mandel L, Muntz HG, Melancon CH. Ovarian carcinoma diagnosis. Cancer. 2000;89(10):2068-75.

120. Bankhead CR, Kehoe ST, Austoker J. Symptoms associated with diagnosis of ovarian cancer: a systematic review. BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology. 2005;112(7):857-65.

121. Hamilton W, Peters TJ, Bankhead C, Sharp D. Risk of ovarian cancer in women with symptoms in primary care: population based case-control study. Bmj. 2009;339:b2998.

122. Rossing MA, Wicklund KG, Cushing-Haugen KL, Weiss NS. Predictive value of symptoms for early detection of ovarian cancer. Journal of the National Cancer Institute. 2010;102(4):222-9.

123. NICE clinical guideline. Ovarian cancer: the recognition and initial management of ovarian cancer. Full guideline april 2011. Published by the National Collaborating Centre for Cancer at Velindre NHS Trust, Cardiff, Wales. ISBN 978-0-9558265-5-9.

124. Goff BA, Mandel LS, Drescher CW, Urban N, Gough S, Schurman KM, et al. Development of an ovarian cancer symptom index: possibilities for earlier detection. Cancer. 2007;109(2):221-7.

125. Morice P, Joulie F, Camatte S, Atallah D, Rouzier R, Pautier P, et al. Lymph node involvement in epithelial ovarian cancer: analysis of 276 pelvic and paraaortic lymphadenectomies and surgical implications. Journal of the American College of Surgeons. 2003;197(2):198-205.

126. Tan E, Gouvas N, Nicholls RJ, Ziprin P, Xynos E, Tekkis PP. Diagnostic precision of carcinoembryonic antigen in the detection of recurrence of colorectal cancer. Surgical oncology. 2009;18(1):15-24.

127. Jacobs I, Oram D, Fairbanks J, Turner J, Frost C, Grudzinskas JG. A risk of malignancy index incorporating CA 125, ultrasound and menopausal status for the accurate preoperative diagnosis of ovarian cancer. British journal of obstetrics and gynaecology. 1990;97(10):922-9.

128. Tingulstad S, Hagen B, Skjeldestad FE, Onsrud M, Kiserud T, Halvorsen T, et al. Evaluation of a risk of malignancy index based on serum CA125, ultrasound findings and menopausal status in the pre-operative diagnosis of pelvic masses. British journal of obstetrics and gynaecology. 1996;103(8):826-31.

129. Geomini P, Kruitwagen R, Bremer GL, Cnossen J, Mol BW. The accuracy of risk scores in predicting ovarian malignancy: a systematic review. Obstetrics and gynecology. 2009;113(2 Pt 1):384-94.

130. Fung ET. A recipe for proteomics diagnostic test development: the OVA1 test, from biomarker discovery to FDA clearance. Clinical chemistry. 2010;56(2):327-9.

131. Zhang Z. An In Vitro Diagnostic Multivariate Index Assay (IVDMIA) for Ovarian Cancer: Harvesting the Power of Multiple Biomarkers. Reviews in obstetrics & gynecology. 2012;5(1):35-41.

132. Ueland FR, Desimone CP, Seamon LG, Miller RA, Goodrich S, Podzielinski I, et al. Effectiveness of a multivariate index assay in the preoperative assessment of ovarian tumors. Obstetrics and gynecology. 2011;117(6):1289-97.

133. Longoria TC, Ueland FR, Zhang Z, Chan DW, Smith A, Fung ET, et al. Clinical performance of a multivariate index assay for detecting early-stage ovarian cancer. American journal of obstetrics and gynecology. 2014;210(1):78 e1-9.

134. Geerts I, Vergote I, Neven P, Billen J. The role of inhibins B and antimullerian hormone for diagnosis and follow-up of granulosa cell tumors. International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society. 2009;19(5):847-55.

135. Griffiths P, Richardson A, Blackwell R. Outcomes sensitive to nursing service quality in ambulatory cancer chemotherapy: Systematic scoping review. European journal of oncology nursing : the official journal of European Oncology Nursing Society. 2012;16(3):238-46.

136. Spencer JA, Swift SE, Wilkinson N, Boon AP, Lane G, Perren TJ. Peritoneal carcinomatosis: image-guided peritoneal core biopsy for tumor type and patient care. Radiology. 2001;221(1):173-7.

137. Spencer JA, Weston MJ, Saidi SA, Wilkinson N, Hall GD. Clinical utility of image-guided peritoneal and omental biopsy. Nature reviews Clinical oncology. 2010;7(11):623-31.

138. Bharwani N, Reznek RH, Rockall AG. Ovarian Cancer Management: the role of imaging and diagnostic challenges. European journal of radiology. 2011;78(1):41-51.

139. Vergote I, De Brabanter J, Fyles A, Bertelsen K, Einhorn N, Sevelda P, et al. Prognostic importance of degree of differentiation and cyst rupture in stage I invasive epithelial ovarian carcinoma. Lancet. 2001;357(9251):176-82.

140. Valentin L, Ameye L, Savelli L, Fruscio R, Leone FP, Czekierdowski A, et al. Adnexal masses difficult to classify as benign or malignant using subjective assessment of gray-scale and Doppler ultrasound findings: logistic regression models do not help. Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. 2011;38(4):456-65.

141. Timmerman D, Testa AC, Bourne T, Ferrazzi E, Ameye L, Konstantinovic ML, et al. Logistic regression model to distinguish between the benign and malignant adnexal mass before surgery: a multicenter study by the International Ovarian Tumor Analysis Group. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2005;23(34):8794-801.

142. Timmerman D, Ameye L, Fischerova D, Epstein E, Melis GB, Guerriero S, et al. Simple ultrasound rules to distinguish between benign and malignant adnexal masses before surgery: prospective validation by IOTA group. Bmj. 2010;341:c6839.

143. Ameye L, Timmerman D, Valentin L, Paladini D, Zhang J, Van Holsbeke C, et al. Clinically oriented three-step strategy for assessment of adnexal pathology. Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. 2012;40(5):582-91.

144. Sayasneh A, Wynants L, Preisler J, Kaijser J, Johnson S, Stalder C, et al. Multicentre external validation of IOTA prediction models and RMI by operators with varied training. British journal of cancer. 2013;108(12):2448-54.

145. Timmers PJ, Zwinderman K, Coens C, Vergote I, Trimbos JB. Lymph node sampling and taking of blind biopsies are important elements of the surgical staging of early ovarian cancer. International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society. 2010;20(7):1142-7.

146. Valentin L, Skoog L, Epstein E. Frequency and type of adnexal lesions in autopsy material from postmenopausal women: ultrasound study with histological correlation. Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. 2003;22(3):284-9.

147. Zikan M, Fischerova D, Pinkavova I, Dundr P, Cibula D. Ultrasound-guided tru-cut biopsy of abdominal and pelvic tumors in gynecology. Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. 2010;36(6):767-72.

148. Griffin N, Grant LA, Sala E. Adnexal masses: characterization and imaging strategies. Seminars in ultrasound, CT, and MR. 2010;31(5):330-46.

149. Medeiros LR, Freitas LB, Rosa DD, Silva FR, Silva LS, Birtencourt LT, et al. Accuracy of magnetic resonance imaging in ovarian tumor: a systematic quantitative review. American journal of obstetrics and gynecology. 2011;204(1):67 e1-10.

150. Thomassin-Naggara I, Darai E, Cuenod CA, Fournier L, Toussaint I, Marsault C, et al. Contribution of diffusion-weighted MR imaging for predicting benignity of complex adnexal masses. European radiology. 2009;19(6):1544-52.

151. Moyle P, Addley HC, Sala E. Radiological staging of ovarian carcinoma. Seminars in ultrasound, CT, and MR. 2010;31(5):388-98.

152. Kyriazi S, Collins DJ, Messiou C, Pennert K, Davidson RL, Giles SL, et al. Metastatic ovarian and primary peritoneal cancer: assessing chemotherapy response with diffusion-weighted MR imaging--value of histogram analysis of apparent diffusion coefficients. Radiology. 2011;261(1):182-92.

153. Yuan Y, Gu ZX, Tao XF, Liu SY. Computer tomography, magnetic resonance imaging, and positron emission tomography or positron emission tomography/computer tomography for detection of metastatic lymph nodes in patients with ovarian cancer: a meta-analysis. European journal of radiology. 2012;81(5):1002-6.

154. Nam EJ, Yun MJ, Oh YT, Kim JW, Kim JH, Kim S, et al. Diagnosis and staging of primary ovarian cancer: correlation between PET/CT, Doppler US, and CT or MRI. Gynecologic oncology. 2010;116(3):389-94.

155. Risum S, Hogdall C, Loft A, Berthelsen AK, Hogdall E, Nedergaard L, et al. Does the use of diagnostic PET/CT cause stage migration in patients with primary advanced ovarian cancer? Gynecologic oncology. 2010;116(3):395-8.

156. Risum S, Hogdall C, Loft A, Berthelsen AK, Hogdall E, Nedergaard L, et al. Prediction of suboptimal primary cytoreduction in primary ovarian cancer with combined positron emission tomography/computed tomography--a prospective study. Gynecologic oncology. 2008;108(2):265-70.

157. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). European journal of cancer. 2009;45(2):228-47.

158. Pados G, Tsolakidis D, Bontis J. Laparoscopic management of the adnexal mass. Annals of the New York Academy of Sciences. 2006;1092:211-28.

159. Spencer JA, Forstner R, Cunha TM, Kinkel K, Sub-Committee EFI. ESUR guidelines for MR imaging of the sonographically indeterminate adnexal mass: an algorithmic approach. European radiology. 2010;20(1):25-35.

160. Acs G. Intraoperative consultation in gynecologic pathology. Seminars in diagnostic pathology. 2002;19(4):237-54.

161. Akrivos N, Thomakos N, Sotiropoulou M, Rodolakis A, Antsaklis A. Intraoperative consultation in ovarian pathology. Gynecologic and obstetric investigation. 2010;70(3):193-9.

162. Cross PA, Naik R, Patel A, Nayar AG, Hemming JD, Williamson SL, et al. Intra-operative frozen section analysis for suspected early-stage ovarian cancer: 11 years of Gateshead Cancer Centre experience. BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology. 2012;119(2):194-201.

163. Shih KK, Garg K, Soslow RA, Chi DS, Abu-Rustum NR, Barakat RR. Accuracy of frozen section diagnosis of ovarian borderline tumor. Gynecologic oncology. 2011;123(3):517-21.

164. Bige O, Demir A, Saygili U, Gode F, Uslu T, Koyuncuoglu M. Frozen section diagnoses of 578 ovarian tumors made by pathologists with and without expertise on gynecologic pathology. Gynecologic oncology. 2011;123(1):43-6.

165. Jones CM, Ashrafian H, Darzi A, Athanasiou T. Guidelines for diagnostic tests and diagnostic accuracy in surgical research. Journal of investigative surgery : the official journal of the Academy of Surgical Research. 2010;23(1):57-65.

166. Hayes DF, Bast RC, Desch CE, Fritsche H, Jr., Kemeny NE, Jessup JM, et al. Tumor marker utility grading system: a framework to evaluate clinical utility of tumor markers. Journal of the National Cancer Institute. 1996;88(20):1456-66.

167. Duffy MJ, Bonfrer JM, Kulpa J, Rustin GJ, Soletormos G, Torre GC, et al. CA125 in ovarian cancer: European Group on Tumor Markers guidelines for clinical use. International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society. 2005;15(5):679-91.

168. Sturgeon CM, Duffy MJ, Stenman UH, Lilja H, Brunner N, Chan DW, et al. National Academy of Clinical Biochemistry laboratory medicine practice guidelines for use of tumor markers in testicular, prostate, colorectal, breast, and ovarian cancers. Clinical chemistry. 2008;54(12):e11-79.

169. Tuxen MK, Soletormos G, Rustin GJ, Nelstrop AE, Dombernowsky P. Biological variation and analytical imprecision of CA 125 in patients with ovarian cancer. Scandinavian journal of clinical and laboratory investigation. 2000;60(8):713-21.

170. Abdel-Azeez HA, Labib HA, Sharaf SM, Refai AN. HE4 and mesothelin: novel biomarkers of ovarian carcinoma in patients with pelvic masses. Asian Pacific journal of cancer prevention : APJCP. 2010;11(1):111-6.

171. Huhtinen K, Suvitie P, Hiissa J, Junnila J, Huvila J, Kujari H, et al. Serum HE4 concentration differentiates malignant ovarian tumours from ovarian endometriotic cysts. British journal of cancer. 2009;100(8):1315-9.

172. Moore RG, Brown AK, Miller MC, Skates S, Allard WJ, Verch T, et al. The use of multiple novel tumor biomarkers for the detection of ovarian carcinoma in patients with a pelvic mass. Gynecologic oncology. 2008;108(2):402-8.

173. Nolen B, Velikokhatnaya L, Marrangoni A, De Geest K, Lomakin A, Bast RC, Jr., et al. Serum biomarker panels for the discrimination of benign from malignant cases in patients with an adnexal mass. Gynecologic oncology. 2010;117(3):440-5.

174. Shah CA, Lowe KA, Paley P, Wallace E, Anderson GL, McIntosh MW, et al. Influence of ovarian cancer risk status on the diagnostic performance of the serum biomarkers mesothelin, HE4, and CA125. Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology. 2009;18(5):1365-72.

175. Moore RG, McMeekin DS, Brown AK, DiSilvestro P, Miller MC, Allard WJ, et al. A novel multiple marker bioassay utilizing HE4 and CA125 for the prediction of ovarian cancer in patients with a pelvic mass. Gynecologic oncology. 2009;112(1):40-6.

176. Van Gorp T, Cadron I, Despierre E, Daemen A, Leunen K, Amant F, et al. HE4 and CA125 as a diagnostic test in ovarian cancer: prospective validation of the Risk of Ovarian Malignancy Algorithm. British journal of cancer. 2011;104(5):863-70.

177. Moore RG, Jabre-Raughley M, Brown AK, Robison KM, Miller MC, Allard WJ, et al. Comparison of a novel multiple marker assay vs the Risk of Malignancy Index for the prediction of epithelial ovarian cancer in patients with a pelvic mass. American journal of obstetrics and gynecology. 2010;203(3):228 e1-6.

178. NICE clinical guidelines nr 122; ovarian cancer: the recognition and initial management of ovarian cancer 2011.

179. Keshaviah A, Dellapasqua S, Rotmensz N, Lindtner J, Crivellari D, Collins J, et al. CA15-3 and alkaline phosphatase as predictors for breast cancer recurrence: a combined analysis of seven International Breast Cancer Study Group trials. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO. 2007;18(4):701-8.

180. Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington CS, Young RH, eds. World Health Organization classification of Tumours of female reproductive organs Lyon: IARC Press; 2014. ISBN 978-92-832-2435-8. .

181. Kurman RJ, Ellenson LH, Ronnett BM eds.: Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract. 6th edition. Springer Verlag 2011. ISBN: 978-1-4419-0488-1.

182. Lee Y, Medeiros F, Kindelberger D, Callahan MJ, Muto MG, Crum CP. Advances in the recognition of tubal intraepithelial carcinoma: applications to cancer screening and the pathogenesis of ovarian cancer. Advances in anatomic pathology. 2006;13(1):1-7.

183. Rabban JT, Krasik E, Chen LM, Powell CB, Crawford B, Zaloudek CJ. Multistep level sections to detect occult fallopian tube carcinoma in risk-reducing salpingo-oophorectomies from women with BRCA mutations: implications for defining an optimal specimen dissection protocol. The American journal of surgical pathology. 2009;33(12):1878-85.

184. Usubutun A, Ozseker HS, Himmetoglu C, Balci S, Ayhan A. Omentectomy for gynecologic cancer: how much sampling is adequate for microscopic examination? Archives of pathology & laboratory medicine. 2007;131(10):1578-81.

185. Niemann TH, Yilmaz AG, Marsh WL, Jr., Lucas JG. A half a node or a whole node: a comparison of methods for submitting lymph nodes. American journal of clinical pathology. 1998;109(5):571-6.

186. Nucci MR, Oliva E (eds.) Gynecologic pathology. Churchill Livingstone 2009 ISBN 978-0-443-06920-8.

187. Prat J, De Nictolis M. Serous borderline tumors of the ovary: a long-term follow-up study of 137 cases, including 18 with a micropapillary pattern and 20 with microinvasion. The American journal of surgical pathology. 2002;26(9):1111-28.

188. Fadare O. Recent developments on the significance and pathogenesis of lymph node involvement in ovarian serous tumors of low malignant potential (borderline tumors). International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society. 2009;19(1):103-8.

189. Bell KA, Smith Sehdev AE, Kurman RJ. Refined diagnostic criteria for implants associated with ovarian atypical proliferative serous tumors (borderline) and micropapillary serous carcinomas. The American journal of surgical pathology. 2001;25(4):419-32.

190. Seidman JD, Soslow RA, Vang R, Berman JJ, Stoler MH, Sherman ME, et al. Borderline ovarian tumors: diverse contemporary viewpoints on terminology and diagnostic criteria with illustrative images. Human pathology. 2004;35(8):918-33.

191. Soslow RA. Histologic subtypes of ovarian carcinoma: an overview. International journal of gynecological pathology : official journal of the International Society of Gynecological Pathologists. 2008;27(2):161-74.

192. Silverberg SG. Histopathologic grading of ovarian carcinoma: a review and proposal. International journal of gynecological pathology : official journal of the International Society of Gynecological Pathologists. 2000;19(1):7-15.

193. Malpica A, Deavers MT, Lu K, Bodurka DC, Atkinson EN, Gershenson DM, et al. Grading ovarian serous carcinoma using a two-tier system. The American journal of surgical pathology. 2004;28(4):496-504.

194. Malpica A, Deavers MT, Tornos C, Kurman RJ, Soslow R, Seidman JD, et al. Interobserver and intraobserver variability of a two-tier system for grading ovarian serous carcinoma. The American journal of surgical pathology. 2007;31(8):1168-74.

195. Heintz AP, Odicino F, Maisonneuve P, Quinn MA, Benedet JL, Creasman WT, et al. Carcinoma of the ovary. FIGO 26th Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer. International journal of gynaecology and

obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics. 2006;95 Suppl 1:S161-92.

196. Prat J, Oncology FCoG. Staging classification for cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum. International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics. 2014;124(1):1-5.

197. Ahmed FY, Wiltshaw E, A'Hern RP, Nicol B, Shepherd J, Blake P, et al. Natural history and prognosis of untreated stage I epithelial ovarian carcinoma. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 1996;14(11):2968-75.

198. Young RC, Walton LA, Ellenberg SS, Homesley HD, Wilbanks GD, Decker DG, et al. Adjuvant therapy in stage I and stage II epithelial ovarian cancer. Results of two prospective randomized trials. The New England journal of medicine. 1990;322(15):1021-7.

199. Cliby WA, Aletti GD, Wilson TO, Podratz KC. Is it justified to classify patients to Stage IIIC epithelial ovarian cancer based on nodal involvement only? Gynecologic oncology. 2006;103(3):797-801.

200. Mahdi H, Thrall M, Kumar S, Hanna R, Seward S, Lockhart D, et al. The prognostic impact of the ratio of positive lymph nodes on survival of epithelial ovarian cancer patients. Journal of surgical oncology. 2011;103(7):724-9.

201. Berek JS. Lymph node-positive stage IIIC ovarian cancer: a separate entity? International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society. 2009;19 Suppl 2:S18-20.

202. Chan JK, Urban R, Hu JM, Shin JY, Husain A, Teng NN, et al. The potential therapeutic role of lymph node resection in epithelial ovarian cancer: a study of 13918 patients. British journal of cancer. 2007;96(12):1817-22.

203. Pereira A, Perez-Medina T, Magrina JF, Magtibay PM, Millan I, Iglesias E. The role of lymphadenectomy in node-positive epithelial ovarian cancer. International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society. 2012;22(6):987-92.

204. Panici PB, Maggioni A, Hacker N, Landoni F, Ackermann S, Campagnutta E, et al. Systematic aortic and pelvic lymphadenectomy versus resection of bulky nodes only in optimally debulked advanced ovarian cancer: a randomized clinical trial. Journal of the National Cancer Institute. 2005;97(8):560-6.

205. du Bois A, Reuss A, Harter P, Pujade-Lauraine E, Ray-Coquard I, Pfisterer J, et al. Potential role of lymphadenectomy in advanced ovarian cancer: a combined exploratory analysis of three prospectively randomized phase III multicenter trials. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2010;28(10):1733-9.

206. Chan JK, Urban R, Cheung MK, Osann K, Shin JY, Husain A, et al. Ovarian cancer in younger vs older women: a population-based analysis. British journal of cancer. 2006;95(10):1314-20.

207. Blumenfeld D, Braly PS, Ben-Ezra J, Klevecz RR. Tumor DNA content as a prognostic feature in advanced epithelial ovarian carcinoma. Gynecologic oncology. 1987;27(3):389-402.

208. Friedlander ML, Hedley DW, Swanson C, Russell P. Prediction of long-term survival by flow cytometric analysis of cellular DNA content in patients with advanced ovarian cancer. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 1988;6(2):282-90.

209. Trope C, Kaern J, Hogberg T, Abeler V, Hagen B, Kristensen G, et al. Randomized study on adjuvant chemotherapy in stage I high-risk ovarian cancer with evaluation of DNA-ploidy as prognostic instrument. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO. 2000;11(3):281-8.

210. Barnabei VM, Miller DS, Bauer KD, Murad TM, Rademaker AW, Lurain JR. Flow cytometric evaluation of epithelial ovarian cancer. American journal of obstetrics and gynecology. 1990;162(6):1584-90; discussion 90-2.

211. Pfisterer J, Kommoss F, Sauerbrei W, Renz H, du Bois A, Kiechle-Schwarz M, et al. Cellular DNA content and survival in advanced ovarian carcinoma. Cancer. 1994;74(9):2509-15.

212. Coley HM, Sargent JM, Titley J, Taylor CG. Lack of prognostic significance of ploidy and S-phase measurements in advanced ovarian cancer. Anticancer research. 1999;19(3A):2111-6.

213. Veerman MM, van der Wurff AA, van de Water M, Kruitwagen RF, Feijen HW, Vos MC. Clinical value of morphometric and DNA flow cytometric variables as independent predictors of survival in epithelial ovarian carcinoma: a 5-year follow-up study. International journal of gynecological pathology : official journal of the International Society of Gynecological Pathologists. 2009;28(5):432-41.

214. Hannibal CG, Vang R, Junge J, Kjaerbye-Thygesen A, Kurman RJ, Kjaer SK. A binary histologic grading system for ovarian serous carcinoma is an independent prognostic factor: a population-based study of 4317 women diagnosed in Denmark 1978-2006. Gynecologic oncology. 2012;125(3):655-60.

215. Chan JK, Teoh D, Hu JM, Shin JY, Osann K, Kapp DS. Do clear cell ovarian carcinomas have poorer prognosis compared to other epithelial cell types? A study of 1411 clear cell ovarian cancers. Gynecologic oncology. 2008;109(3):370-6.

216. Takano M, Kikuchi Y, Yaegashi N, Kuzuya K, Ueki M, Tsuda H, et al. Clear cell carcinoma of the ovary: a retrospective multicentre experience of 254 patients with complete surgical staging. British journal of cancer. 2006;94(10):1369-74.

217. Tan DS, Kaye S. Ovarian clear cell adenocarcinoma: a continuing enigma. Journal of clinical pathology. 2007;60(4):355-60.

218. Harrison ML, Jameson C, Gore ME. Mucinous ovarian cancer. International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society. 2008;18(2):209-14.

219. Kleppe M, Wang T, Van Gorp T, Slangen BF, Kruse AJ, Kruitwagen RF. Lymph node metastasis in stages I and II ovarian cancer: a review. Gynecologic oncology. 2011;123(3):610-4.

220. Kim HS, Ahn JH, Chung HH, Kim JW, Park NH, Song YS, et al. Impact of intraoperative rupture of the ovarian capsule on prognosis in patients with early-

stage epithelial ovarian cancer: a meta-analysis. European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology. 2013;39(3):279-89.

221. Bristow RE, Tomacruz RS, Armstrong DK, Trimble EL, Montz FJ. Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era: a meta-analysis. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2002;20(5):1248-59.

222. Winter WE, 3rd, Maxwell GL, Tian C, Sundborg MJ, Rose GS, Rose PG, et al. Tumor residual after surgical cytoreduction in prediction of clinical outcome in stage IV epithelial ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group Study. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2008;26(1):83-9.

223. du Bois A, Reuss A, Pujade-Lauraine E, Harter P, Ray-Coquard I, Pfisterer J. Role of surgical outcome as prognostic factor in advanced epithelial ovarian cancer: a combined exploratory analysis of 3 prospectively randomized phase 3 multicenter trials: by the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Studiengruppe Ovarialkarzinom (AGO-OVAR) and the Groupe d'Investigateurs Nationaux Pour les Etudes des Cancers de l'Ovaire (GINECO). Cancer. 2009;115(6):1234-44.

224. Mackay HJ, Brady MF, Oza AM, Reuss A, Pujade-Lauraine E, Swart AM, et al. Prognostic relevance of uncommon ovarian histology in women with stage III/IV epithelial ovarian cancer. International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society. 2010;20(6):945-52.

225. Wimberger P, Wehling M, Lehmann N, Kimmig R, Schmalfeldt B, Burges A, et al. Influence of residual tumor on outcome in ovarian cancer patients with FIGO stage IV disease: an exploratory analysis of the AGO-OVAR (Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Ovarian Cancer Study Group). Annals of surgical oncology. 2010;17(6):1642-8.

226. Sorbe B. Consolidation treatment of advanced ovarian carcinoma with radiotherapy after induction chemotherapy. International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society. 2003;13 Suppl 2:192-5.

227. Hofstetter G, Concin N, Braicu I, Chekerov R, Sehouli J, Cadron I, et al. The time interval from surgery to start of chemotherapy significantly impacts prognosis in patients with advanced serous ovarian carcinoma - analysis of patient data in the prospective OVCAD study. Gynecologic oncology. 2013;131(1):15-20.

228. Mahner S, Eulenburg C, Staehle A, Wegscheider K, Reuss A, Pujade-Lauraine E, et al. Prognostic impact of the time interval between surgery and chemotherapy in advanced ovarian cancer: analysis of prospective randomised phase III trials. European journal of cancer. 2013;49(1):142-9.

229. Sieh W, Kobel M, Longacre TA, Bowtell DD, deFazio A, Goodman MT, et al. Hormone-receptor expression and ovarian cancer survival: an Ovarian Tumor Tissue Analysis consortium study. The Lancet Oncology. 2013;14(9):853-62.

230. Altman DG, Lyman GH. Methodological challenges in the evaluation of prognostic factors in breast cancer. Breast cancer research and treatment. 1998;52(1-3):289-303.

231. Hayes DF, Trock B, Harris AL. Assessing the clinical impact of prognostic factors: when is "statistically significant" clinically useful? Breast cancer research and treatment. 1998;52(1-3):305-19.

232. McShane LM, Altman DG, Sauerbrei W, Taube SE, Gion M, Clark GM, et al. REporting recommendations for tumour MARKer prognostic studies (REMARK). European journal of cancer. 2005;41(12):1690-6.

233. Horvath LE, Yordan E, Malhotra D, Leyva I, Bortel K, Schalk D, et al. Multidisciplinary care in the oncology setting: historical perspective and data from lung and gynecology multidisciplinary clinics. Journal of oncology practice / American Society of Clinical Oncology. 2010;6(6):e21-6.

234. Gatcliffe TA, Coleman RL. Tumor board: more than treatment planning--a 1-year prospective survey. Journal of cancer education : the official journal of the American Association for Cancer Education. 2008;23(4):235-7.

235. Greer HO, Frederick PJ, Falls NM, Tapley EB, Samples KL, Kimball KJ, et al. Impact of a weekly multidisciplinary tumor board conference on the management of women with gynecologic malignancies. International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society. 2010;20(8):1321-5.

236. Lamb BW, Brown KF, Nagpal K, Vincent C, Green JS, Sevdalis N. Quality of care management decisions by multidisciplinary cancer teams: a systematic review. Annals of surgical oncology. 2011;18(8):2116-25.

237. Lamb BW, Green JS, Benn J, Brown KF, Vincent CA, Sevdalis N. Improving decision making in multidisciplinary tumor boards: prospective longitudinal evaluation of a multicomponent intervention for 1,421 patients. Journal of the American College of Surgeons. 2013;217(3):412-20.

238. SOU 2009:11, En nationell cancerstrategi för framtiden.

239. Lagen om ändring i hälso- och sjukvårdslagen (1982;763). SFS 2010:243.

www.lagboken.se/dokument/Andrings-SFS/621596/SFS-2010_243-Lag-om-andring-ihalso--och-sjukvardslagen-1982_763?id=50519

240. Insatser för fler kontaktsjuksköterskor inom cancervården, slutrapport 2012. (2012). Ett utvecklingsarbete inom ännu bättre cancervård. Sveriges kommuner och landsting.

www.skl.se/MediaBinaryLoader.axd?MediaArchive_FileID=904e4109-b384-4b99-b6897bcde56973c1&FileName=Delrapport+8+Kontaktsjuksk%c3%b6terskor+1310131.pdf.

241. Trimbos JB, Vergote I, Bolis G, Vermorken JB, Mangioni C, Madronal C, et al. Impact of adjuvant chemotherapy and surgical staging in early-stage ovarian carcinoma: European Organisation for Research and Treatment of Cancer-Adjuvant ChemoTherapy in Ovarian Neoplasm trial. Journal of the National Cancer Institute. 2003;95(2):113-25.

242. Maggioni A, Benedetti Panici P, Dell'Anna T, Landoni F, Lissoni A, Pellegrino A, et al. Randomised study of systematic lymphadenectomy in patients with epithelial ovarian cancer macroscopically confined to the pelvis. British journal of cancer. 2006;95(6):699-704.

243. Powless CA, Aletti GD, Bakkum-Gamez JN, Cliby WA. Risk factors for lymph node metastasis in apparent early-stage epithelial ovarian cancer: implications for surgical staging. Gynecologic oncology. 2011;122(3):536-40.

244. Schilder JM, Thompson AM, DePriest PD, Ueland FR, Cibull ML, Kryscio RJ, et al. Outcome of reproductive age women with stage IA or IC invasive epithelial ovarian cancer treated with fertility-sparing therapy. Gynecologic oncology. 2002;87(1):1-7.

245. Park JY, Kim DY, Suh DS, Kim JH, Kim YM, Kim YT, et al. Outcomes of fertility-sparing surgery for invasive epithelial ovarian cancer: oncologic safety and reproductive outcomes. Gynecologic oncology. 2008;110(3):345-53.

246. Kajiyama H, Shibata K, Mizuno M, Umezu T, Suzuki S, Nawa A, et al. Long-term survival of young women receiving fertility-sparing surgery for ovarian cancer in comparison with those undergoing radical surgery. British journal of cancer. 2011;105(9):1288-94.

247. Satoh T, Hatae M, Watanabe Y, Yaegashi N, Ishiko O, Kodama S, et al. Outcomes of fertility-sparing surgery for stage I epithelial ovarian cancer: a proposal for patient selection. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2010;28(10):1727-32.

248. du Bois A, Heitz F, Harter P. Fertility-sparing surgery in ovarian cancer: a systematic review. Onkologie. 2013;36(7-8):436-43.

249. Morice P, Denschlag D, Rodolakis A, Reed N, Schneider A, Kesic V, et al. Recommendations of the Fertility Task Force of the European Society of Gynecologic Oncology about the conservative management of ovarian malignant tumors. International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society. 2011;21(5):951-63.

250. Medeiros LR, Rosa DD, Bozzetti MC, Rosa MI, Edelweiss MI, Stein AT, et al. Laparoscopy versus laparotomy for FIGO Stage I ovarian cancer. The Cochrane database of systematic reviews. 2008(4):CD005344.

251. Colomer AT, Jimenez AM, Bover Barcelo MI. Laparoscopic treatment and staging of early ovarian cancer. Journal of minimally invasive gynecology. 2008;15(4):414-9.

252. Jung US, Lee JH, Kyung MS, Choi JS. Feasibility and efficacy of laparoscopic management of ovarian cancer. The journal of obstetrics and gynaecology research. 2009;35(1):113-8.

253. Nezhat FR, Ezzati M, Chuang L, Shamshirsaz AA, Rahaman J, Gretz H. Laparoscopic management of early ovarian and fallopian tube cancers: surgical and survival outcome. American journal of obstetrics and gynecology. 2009;200(1):83 e1-6.

254. Iglesias DA, Ramirez PT. Role of minimally invasive surgery in staging of ovarian cancer. Current treatment options in oncology. 2011;12(3):217-29.

255. Zivanovic O, Sonoda Y, Diaz JP, Levine DA, Brown CL, Chi DS, et al. The rate of port-site metastases after 2251 laparoscopic procedures in women with underlying malignant disease. Gynecologic oncology. 2008;111(3):431-7.

256. Chi DS, Eisenhauer EL, Lang J, Huh J, Haddad L, Abu-Rustum NR, et al. What is the optimal goal of primary cytoreductive surgery for bulky stage IIIC epithelial ovarian carcinoma (EOC)? Gynecologic oncology. 2006;103(2):559-64.

257. Chi DS, Eisenhauer EL, Zivanovic O, Sonoda Y, Abu-Rustum NR, Levine DA, et al. Improved progression-free and overall survival in advanced ovarian cancer as a result of a change in surgical paradigm. Gynecologic oncology. 2009;114(1):26-31.

258. du Bois A, Rochon J, Pfisterer J, Hoskins WJ. Variations in institutional infrastructure, physician specialization and experience, and outcome in ovarian cancer: a systematic review. Gynecologic oncology. 2009;112(2):422-36.

259. Sehouli J, Savvatis K, Braicu EI, Schmidt SC, Lichtenegger W, Fotopoulou C. Primary versus interval debulking surgery in advanced ovarian cancer: results from a systematic single-center analysis. International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society. 2010;20(8):1331-40.

260. Ang C, Chan KK, Bryant A, Naik R, Dickinson HO. Ultra-radical (extensive) surgery versus standard surgery for the primary cytoreduction of advanced epithelial ovarian cancer. The Cochrane database of systematic reviews. 2011(4):CD007697.

261. Elattar A, Bryant A, Winter-Roach BA, Hatem M, Naik R. Optimal primary surgical treatment for advanced epithelial ovarian cancer. The Cochrane database of systematic reviews. 2011(8):CD007565.

262. Chang SJ, Hodeib M, Chang J, Bristow RE. Survival impact of complete cytoreduction to no gross residual disease for advanced-stage ovarian cancer: a meta-analysis. Gynecologic oncology. 2013;130(3):493-8.

263. Harter P, Muallem ZM, Buhrmann C, Lorenz D, Kaub C, Hils R, et al. Impact of a structured quality management program on surgical outcome in primary advanced ovarian cancer. Gynecologic oncology. 2011;121(3):615-9.

264. Vergote I, Amant F, Kristensen G, Ehlen T, Reed NS, Casado A. Primary surgery or neoadjuvant chemotherapy followed by interval debulking surgery in advanced ovarian cancer. European journal of cancer. 2011;47 Suppl 3:S88-92.

265. Aletti GD, Dowdy SC, Gostout BS, Jones MB, Stanhope CR, Wilson TO, et al. Aggressive surgical effort and improved survival in advanced-stage ovarian cancer. Obstetrics and gynecology. 2006;107(1):77-85.

266. Verleye L, Ottevanger PB, van der Graaf W, Reed NS, Vergote I, Gynaecological Cancer Group of European Organisation for R, et al. EORTC-GCG process quality indicators for ovarian cancer surgery. European journal of cancer. 2009;45(4):517-26.

267. Paulsen T, Kjaerheim K, Kaern J, Tretli S, Trope C. Improved short-term survival for advanced ovarian, tubal, and peritoneal cancer patients operated at teaching hospitals. International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society. 2006;16 Suppl 1:11-7.

268. Aune G, Torp SH, Syversen U, Hagen B, Tingulstad S. Ten years' experience with centralized surgery of ovarian cancer in one health region in Norway. International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society. 2012;22(2):226-31.

269. Marx C, Bendixen A, Hogdall C, Ottosen C, Kehlet H, Ottesen B. Organisation and quality of primary surgical intervention for ovarian cancer in Denmark. Acta obstetricia et gynecologica Scandinavica. 2007;86(12):1496-502.

270. Fago-Olsen CL, Hogdall C, Kehlet H, Christensen IJ, Ottesen B. Centralized treatment of advanced stages of ovarian cancer improves survival: a nationwide Danish survey. Acta obstetricia et gynecologica Scandinavica. 2011;90(3):273-9.

271. Høgdall CK, Nielsen MLS, Taaning L. Årsrapport 2008– Dansk Gynækologisk Cancer Database. Landsdækkende klinisk database for kræft i æggestokke, livmoder og livmoderhals. ISSN 1902-7877 (papir);1903-0223 (online). København 2010. .

272. Vergote I, Trope CG, Amant F, Kristensen GB, Ehlen T, Johnson N, et al. Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIC or IV ovarian cancer. The New England journal of medicine. 2010;363(10):943-53.

273. Morrison J, Haldar K, Kehoe S, Lawrie TA. Chemotherapy versus surgery for initial treatment in advanced ovarian epithelial cancer. The Cochrane database of systematic reviews. 2012;8:CD005343.

274. Greimel E, Kristensen GB, van der Burg ME, Coronado P, Rustin G, del Rio AS, et al. Quality of life of advanced ovarian cancer patients in the randomized phase III study comparing primary debulking surgery versus neo-adjuvant chemotherapy. Gynecologic oncology. 2013;131(2):437-44.

275. Bristow RE, Chi DS. Platinum-based neoadjuvant chemotherapy and interval surgical cytoreduction for advanced ovarian cancer: a meta-analysis. Gynecologic oncology. 2006;103(3):1070-6.

276. Ibeanu OA, Bristow RE. Predicting the outcome of cytoreductive surgery for advanced ovarian cancer: a review. International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society. 2010;20 Suppl 1:S1-11.

277. Rutten MJ, Leeflang MM, Kenter GG, Mol BW, Buist M. Laparoscopy for diagnosing resectability of disease in patients with advanced ovarian cancer. The Cochrane database of systematic reviews. 2014;2:CD009786.

278. Tangjitgamol S, Manusirivithaya S, Laopaiboon M, Lumbiganon P, Bryant A. Interval debulking surgery for advanced epithelial ovarian cancer. The Cochrane database of systematic reviews. 2013;4:CD006014.

279. van der Burg ME, van Lent M, Buyse M, Kobierska A, Colombo N, Favalli G, et al. The effect of debulking surgery after induction chemotherapy on the prognosis in advanced epithelial ovarian cancer. Gynecological Cancer Cooperative Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. The New England journal of medicine. 1995;332(10):629-34.

280. Rose PG, Nerenstone S, Brady MF, Clarke-Pearson D, Olt G, Rubin SC, et al. Secondary surgical cytoreduction for advanced ovarian carcinoma. The New England journal of medicine. 2004;351(24):2489-97.

281. Aletti GD, Santillan A, Eisenhauer EL, Hu J, Aletti G, Podratz KC, et al. A new frontier for quality of care in gynecologic oncology surgery: multi-institutional assessment of short-term outcomes for ovarian cancer using a risk-adjusted model. Gynecologic oncology. 2007;107(1):99-106.

282. Kumpulainen S, Kuoppala T, Leminen A, Penttinen J, Puistola U, Pukkala E, et al. Surgical treatment of ovarian cancer in different hospital categories--a

prospective nation-wide study in Finland. European journal of cancer. 2006;42(3):388-95.

283. Engelen MJ, Kos HE, Willemse PH, Aalders JG, de Vries EG, Schaapveld M, et al. Surgery by consultant gynecologic oncologists improves survival in patients with ovarian carcinoma. Cancer. 2006;106(3):589-98.

284. Vernooij F, Heintz P, Witteveen E, van der Graaf Y. The outcomes of ovarian cancer treatment are better when provided by gynecologic oncologists and in specialized hospitals: a systematic review. Gynecologic oncology. 2007;105(3):801-12.

285. Bristow RE, Berek JS. Surgery for ovarian cancer: how to improve survival. Lancet. 2006;367(9522):1558-60.

286. Vernooij F, Heintz AP, Coebergh JW, Massuger LF, Witteveen PO, van der Graaf Y. Specialized and high-volume care leads to better outcomes of ovarian cancer treatment in the Netherlands. Gynecologic oncology. 2009;112(3):455-61.

287. Bristow RE, Chang J, Ziogas A, Randall LM, Anton-Culver H. High-volume ovarian cancer care: survival impact and disparities in access for advanced-stage disease. Gynecologic oncology. 2014;132(2):403-10.

288. Cibula et al. ww.esgo.org/Education/Documents/ Training_in_Bowel_and_Upper_Abdominal_Surgery_in.99691.pdf.

289. Tingulstad S, Skjeldestad FE, Hagen B. The effect of centralization of primary surgery on survival in ovarian cancer patients. Obstetrics and gynecology. 2003;102(3):499-505.

290. Kumpulainen S, Sankila R, Leminen A, Kuoppala T, Komulainen M, Puistola U, et al. The effect of hospital operative volume, residual tumor and first-line chemotherapy on survival of ovarian cancer - a prospective nation-wide study in Finland. Gynecologic oncology. 2009;115(2):199-203.

291. Wright JD, Herzog TJ, Siddiq Z, Arend R, Neugut AI, Burke WM, et al. Failure to rescue as a source of variation in hospital mortality for ovarian cancer. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2012;30(32):3976-82.

292. Abu-Rustum NR, Chi DS, Sonoda Y, DiClemente MJ, Bekker G, Gemignani M, et al. Transperitoneal laparoscopic pelvic and para-aortic lymph node dissection using the argon-beam coagulator and monopolar instruments: an 8-year study and description of technique. Gynecologic oncology. 2003;89(3):504-13.

293. Kohler C, Klemm P, Schau A, Possover M, Krause N, Tozzi R, et al. Introduction of transperitoneal lymphadenectomy in a gynecologic oncology center: analysis of 650 laparoscopic pelvic and/or paraaortic transperitoneal lymphadenectomies. Gynecologic oncology. 2004;95(1):52-61.

294. Abu-Rustum NR, Alektiar K, Iasonos A, Lev G, Sonoda Y, Aghajanian C, et al. The incidence of symptomatic lower-extremity lymphedema following treatment of uterine corpus malignancies: a 12-year experience at Memorial Sloan-Kettering Cancer Center. Gynecologic oncology. 2006;103(2):714-8.

295. Tada H, Teramukai S, Fukushima M, Sasaki H. Risk factors for lower limb lymphedema after lymph node dissection in patients with ovarian and uterine carcinoma. BMC cancer. 2009;9:47.

296. Chi DS, Zivanovic O, Levinson KL, Kolev V, Huh J, Dottino J, et al. The incidence of major complications after the performance of extensive upper abdominal surgical procedures during primary cytoreduction of advanced ovarian, tubal, and peritoneal carcinomas. Gynecologic oncology. 2010;119(1):38-42.

297. Zapardiel I, Peiretti M, Zanagnolo V, Biffi R, Bocciolone L, Landoni F, et al. Diaphragmatic surgery during primary cytoreduction for advanced ovarian cancer: peritoneal stripping versus diaphragmatic resection. International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society. 2011;21(9):1698-703.

298. Stashwick C, Post MD, Arruda JS, Spillman MA, Behbakht K, Davidson SA, et al. Surgical risk score predicts suboptimal debulking or a major perioperative complication in patients with advanced epithelial ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer. International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society. 2011;21(8):1422-7.

299. Obermair A, Hagenauer S, Tamandl D, Clayton RD, Nicklin JL, Perrin LC, et al. Safety and efficacy of low anterior en bloc resection as part of cytoreductive surgery for patients with ovarian cancer. Gynecologic oncology. 2001;83(1):115-20.

300. Mourton SM, Temple LK, Abu-Rustum NR, Gemignani ML, Sonoda Y, Bochner BH, et al. Morbidity of rectosigmoid resection and primary anastomosis in patients undergoing primary cytoreductive surgery for advanced epithelial ovarian cancer. Gynecologic oncology. 2005;99(3):608-14.

301. Peiretti M, Bristow RE, Zapardiel I, Gerardi M, Zanagnolo V, Biffi R, et al. Rectosigmoid resection at the time of primary cytoreduction for advanced ovarian cancer. A multi-center analysis of surgical and oncological outcomes. Gynecologic oncology. 2012;126(2):220-3.

302. Kalogera E, Dowdy SC, Mariani A, Aletti G, Bakkum-Gamez JN, Cliby WA. Utility of closed suction pelvic drains at time of large bowel resection for ovarian cancer. Gynecologic oncology. 2012;126(3):391-6.

303. Winter-Roach BA, Kitchener HC, Lawrie TA. Adjuvant (post-surgery) chemotherapy for early stage epithelial ovarian cancer. The Cochrane database of systematic reviews. 2012;3:CD004706.

304. Bell J, Brady MF, Young RC, Lage J, Walker JL, Look KY, et al. Randomized phase III trial of three versus six cycles of adjuvant carboplatin and paclitaxel in early stage epithelial ovarian carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. Gynecologic oncology. 2006;102(3):432-9.

305. Chan JK, Tian C, Fleming GF, Monk BJ, Herzog TJ, Kapp DS, et al. The potential benefit of 6 vs. 3 cycles of chemotherapy in subsets of women with early-stage high-risk epithelial ovarian cancer: an exploratory analysis of a Gynecologic Oncology Group study. Gynecologic oncology. 2010;116(3):301-6.

306. Travis LB, Holowaty EJ, Bergfeldt K, Lynch CF, Kohler BA, Wiklund T, et al. Risk of leukemia after platinum-based chemotherapy for ovarian cancer. The New England journal of medicine. 1999;340(5):351-7.

307. Wenzel LB, Donnelly JP, Fowler JM, Habbal R, Taylor TH, Aziz N, et al. Resilience, reflection, and residual stress in ovarian cancer survivorship: a gynecologic oncology group study. Psycho-oncology. 2002;11(2):142-53.

308. Matulonis UA, Kornblith A, Lee H, Bryan J, Gibson C, Wells C, et al. Long-term adjustment of early-stage ovarian cancer survivors. International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society. 2008;18(6):1183-93.

309. Mirabeau-Beale KL, Kornblith AB, Penson RT, Lee H, Goodman A, Campos SM, et al. Comparison of the quality of life of early and advanced stage ovarian cancer survivors. Gynecologic oncology. 2009;114(2):353-9.

310. Bertelsen K, Jakobsen A, Andersen JE, Ahrons S, Pedersen PH, Kiaer H, et al. A randomized study of cyclophosphamide and cis-platinum with or without doxorubicin in advanced ovarian carcinoma. Gynecologic oncology. 1987;28(2):161-9.

311. Omura GA, Bundy BN, Berek JS, Curry S, Delgado G, Mortel R. Randomized trial of cyclophosphamide plus cisplatin with or without doxorubicin in ovarian carcinoma: a Gynecologic Oncology Group Study. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 1989;7(4):457-65.

312. McGuire WP, Hoskins WJ, Brady MF, Kucera PR, Partridge EE, Look KY, et al. Cyclophosphamide and cisplatin versus paclitaxel and cisplatin: a phase III randomized trial in patients with suboptimal stage III/IV ovarian cancer (from the Gynecologic Oncology Group). Seminars in oncology. 1996;23(5 Suppl 12):40-7.

313. Piccart MJ, Bertelsen K, James K, Cassidy J, Mangioni C, Simonsen E, et al. Randomized intergroup trial of cisplatin-paclitaxel versus cisplatin-cyclophosphamide in women with advanced epithelial ovarian cancer: three-year results. Journal of the National Cancer Institute. 2000;92(9):699-708.

314. 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. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2003;21(17):3194-200.

315. du Bois A, Luck HJ, Meier W, Adams HP, Mobus V, Costa S, et al. A randomized clinical trial of cisplatin/paclitaxel versus carboplatin/paclitaxel as first-line treatment of ovarian cancer. Journal of the National Cancer Institute. 2003;95(17):1320-9.

316. Collins IM, Roberts-Thomson R, Faulkner D, Rischin D, Friedlander M, Mileshkin L. Carboplatin dosing in ovarian cancer: problems and pitfalls. International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society. 2011;21(7):1213-8.

317. Jakobsen A, Bertelsen K, Andersen JE, Havsteen H, Jakobsen P, Moeller KA, et al. Dose-effect study of carboplatin in ovarian cancer: a Danish Ovarian Cancer Group study. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 1997;15(1):193-8.

318. Gore M, Mainwaring P, A'Hern R, MacFarlane V, Slevin M, Harper P, et al. Randomized trial of dose-intensity with single-agent carboplatin in patients with epithelial ovarian cancer. London Gynaecological Oncology Group. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 1998;16(7):2426-34.

319. Kaye SB, Vasey P, Rustin G, Pledge S, Williams C, Gabra H, et al. Randomized trial of intrapatient dose escalation of single agent carboplatin as first-line treatment for advanced ovarian cancer: An SGCTG study (SCOTROC 4). J Clin Oncol 2009; 27, No 15S (May 20 Supplement), abstrakt 5537. .

320. Hakes TB, Chalas E, Hoskins WJ, Jones WB, Markman M, Rubin SC, et al. Randomized prospective trial of 5 versus 10 cycles of cyclophosphamide, doxorubicin, and cisplatin in advanced ovarian carcinoma. Gynecologic oncology. 1992;45(3):284-9.

321. Bertelsen K, Jakobsen A, Stroyer J, Nielsen K, Sandberg E, Andersen JE, et al. A prospective randomized comparison of 6 and 12 cycles of cyclophosphamide, adriamycin, and cisplatin in advanced epithelial ovarian cancer: a Danish Ovarian Study Group trial (DACOVA). Gynecologic oncology. 1993;49(1):30-6.

322. Greimel ER, Bjelic-Radisic V, Pfisterer J, Hilpert F, Daghofer F, du Bois A, et al. Randomized study of the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Ovarian Cancer Study Group comparing quality of life in patients with ovarian cancer treated with cisplatin/paclitaxel versus carboplatin/paclitaxel. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2006;24(4):579-86.

323. du Bois A, Herrstedt J, Hardy-Bessard AC, Muller HH, Harter P, Kristensen G, et al. Phase III trial of carboplatin plus paclitaxel with or without gemcitabine in first-line treatment of epithelial ovarian cancer. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2010;28(27):4162-9.

324. Vasey PA, Jayson GC, Gordon A, Gabra H, Coleman R, Atkinson R, et al. Phase III randomized trial of docetaxel-carboplatin versus paclitaxel-carboplatin as first-line chemotherapy for ovarian carcinoma. Journal of the National Cancer Institute. 2004;96(22):1682-91.

325. Pignata S, Scambia G, Ferrandina G, Savarese A, Sorio R, Breda E, et al. Carboplatin plus paclitaxel versus carboplatin plus pegylated liposomal doxorubicin as first-line treatment for patients with ovarian cancer: the MITO-2 randomized phase III trial. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2011;29(27):3628-35.

326. du Bois A, Weber B, Rochon J, Meier W, Goupil A, Olbricht S, et al. Addition of epirubicin as a third drug to carboplatin-paclitaxel in first-line treatment of advanced ovarian cancer: a prospectively randomized gynecologic cancer intergroup trial by the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Ovarian Cancer Study Group and the Groupe d'Investigateurs Nationaux pour l'Etude des Cancers Ovariens. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2006;24(7):1127-35.

327. Bookman MA, Brady MF, McGuire WP, Harper PG, Alberts DS, Friedlander M, et al. Evaluation of new platinum-based treatment regimens in

advanced-stage ovarian cancer: a Phase III Trial of the Gynecologic Cancer Intergroup. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2009;27(9):1419-25.

328. Pfisterer J, Weber B, Reuss A, Kimmig R, du Bois A, Wagner U, et al. Randomized phase III trial of topotecan following carboplatin and paclitaxel in first-line treatment of advanced ovarian cancer: a gynecologic cancer intergroup trial of the AGO-OVAR and GINECO. Journal of the National Cancer Institute. 2006;98(15):1036-45.

329. Hoskins P, Vergote I, Cervantes A, Tu D, Stuart G, Zola P, et al. Advanced ovarian cancer: phase III randomized study of sequential cisplatin-topotecan and carboplatin-paclitaxel vs carboplatin-paclitaxel. Journal of the National Cancer Institute. 2010;102(20):1547-56.

330. Mobus V, Wandt H, Frickhofen N, Bengala C, Champion K, Kimmig R, et al. Phase III trial of high-dose sequential chemotherapy with peripheral blood stem cell support compared with standard dose chemotherapy for first-line treatment of advanced ovarian cancer: intergroup trial of the AGO-Ovar/AIO and EBMT. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2007;25(27):4187-93.

331. Markman M, Liu PY, Wilczynski S, Monk B, Copeland LJ, Alvarez RD, et al. Phase III randomized trial of 12 versus 3 months of maintenance paclitaxel in patients with advanced ovarian cancer after complete response to platinum and paclitaxel-based chemotherapy: a Southwest Oncology Group and Gynecologic Oncology Group trial. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2003;21(13):2460-5.

332. Katsumata N, Yasuda M, Isonishi S, Takahashi F, Michimae H, Kimura E, et al. Long-term results of dose-dense paclitaxel and carboplatin versus conventional paclitaxel and carboplatin for treatment of advanced epithelial ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer (JGOG 3016): a randomised, controlled, open-label trial. The Lancet Oncology. 2013;14(10):1020-6.

333. Pignata S, Scambia G, Katsaros D, Gallo C, Pujade-Lauraine E, De Placido S, et al. Carboplatin plus paclitaxel once a week versus every 3 weeks in patients with advanced ovarian cancer (MITO-7): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. The Lancet Oncology. 2014;15(4):396-405.

334. Elit L, Oliver TK, Covens A, Kwon J, Fung MF, Hirte HW, et al. Intraperitoneal chemotherapy in the first-line treatment of women with stage III epithelial ovarian cancer: a systematic review with metaanalyses. Cancer. 2007;109(4):692-702.

335. Swart AM, Burdett S, Ledermann J, Mook P, Parmar MK. Why i.p. therapy cannot yet be considered as a standard of care for the first-line treatment of ovarian cancer: a systematic review. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO. 2008;19(4):688-95.

336. Jaaback K, Johnson N, Lawrie TA. Intraperitoneal chemotherapy for the initial management of primary epithelial ovarian cancer. The Cochrane database of systematic reviews. 2011(11):CD005340.

337. Armstrong DK, Bundy B, Wenzel L, Huang HQ, Baergen R, Lele S, et al. Intraperitoneal cisplatin and paclitaxel in ovarian cancer. The New England journal of medicine. 2006;354(1):34-43.

338. Wenzel LB, Huang HQ, Armstrong DK, Walker JL, Cella D, Gynecologic Oncology G. Health-related quality of life during and after intraperitoneal versus intravenous chemotherapy for optimally debulked ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group Study. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2007;25(4):437-43.

339. Gaitskell K, Martinek I, Bryant A, Kehoe S, Nicum S, Morrison J. Angiogenesis inhibitors for the treatment of ovarian cancer. The Cochrane database of systematic reviews. 2011(9):CD007930.

340. Burger RA, Brady MF, Bookman MA, Fleming GF, Monk BJ, Huang H, et al. Incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer. The New England journal of medicine. 2011;365(26):2473-83.

341. Perren TJ, Swart AM, Pfisterer J, Ledermann JA, Pujade-Lauraine E, Kristensen G, et al. A phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer. The New England journal of medicine. 2011;365(26):2484-96.

342. Burger RA, Brady MF, Rhee J, Sovak MA, Kong G, Nguyen HP, et al. Independent radiologic review of the Gynecologic Oncology Group Study 0218, a phase III trial of bevacizumab in the primary treatment of advanced epithelial ovarian, primary peritoneal, or fallopian tube cancer. Gynecologic oncology. 2013;131(1):21-6.

343. Oza A, Perren TJ, Swart AM, Schröder W, Pujade-Lauraine E, Havsteen H, et al. LATE BREAKING ABSTRACT: ICON7: Final overall survival results in the GCIG phase III randomized trial of bevacizumab in women with newly diagnosed ovarian cancer. The European Cancer Congress 2013 (ECCO17_ESMO38_ESTRO32). Abstract number 6.

344. TLV. Avastin (bevacizumab) Hälsoekonomiskt kunskapsunderlag. December 2013. Diarienummer: 3676/2012.

345. NLT-gruppens yttrande till landstingen gällande bevacizumab (Avastin®).

Hallberg A. 2014-06-16. Sveriges kommuner och landsting

346. Stark D, Nankivell M, Pujade-Lauraine E, Kristensen G, Elit L, Stockler M, et al. Standard chemotherapy with or without bevacizumab in advanced ovarian cancer: quality-of-life outcomes from the International Collaboration on Ovarian Neoplasms (ICON7) phase 3 randomised trial. The Lancet Oncology. 2013;14(3):236-43.

347. Monk BJ, Huang HQ, Burger RA, Mannel RS, Homesley HD, Fowler J, et al. Patient reported outcomes of a randomized, placebo-controlled trial of bevacizumab in the front-line treatment of ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group Study. Gynecologic oncology. 2013;128(3):573-8.

348. du Bois A, Ewald-Riegler N, de Gregorio N, Reuss A, Mahner S, Fotopoulou C, et al. Borderline tumours of the ovary: A cohort study of the Arbeitsgmeinschaft Gynakologische Onkologie (AGO) Study Group. European journal of cancer. 2013;49(8):1905-14.

349. du Bois A, Floquet A, Kim JW, Rau J, del Campo JM, Friedlander M, et al. Incorporation of pazopanib in maintenance therapy of ovarian cancer. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2014;32(30):3374-82.

350. Ledermann J, Harter P, Gourley C, Friedlander M, Vergote I, Rustin G, et al. Olaparib maintenance therapy in platinum-sensitive relapsed ovarian cancer. The New England journal of medicine. 2012;366(15):1382-92.

351. Ledermann J, Harter P, Gourley C, Friedlander M, Vergote I, Rustin G, et al. Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer: a preplanned retrospective analysis of outcomes by BRCA status in a randomised phase 2 trial. The Lancet Oncology. 2014;15(8):852-61.

352. Kaye SB, Lubinski J, Matulonis U, Ang JE, Gourley C, Karlan BY, et al. Phase II, open-label, randomized, multicenter study comparing the efficacy and safety of olaparib, a poly (ADP-ribose) polymerase inhibitor, and pegylated liposomal doxorubicin in patients with BRCA1 or BRCA2 mutations and recurrent ovarian cancer. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2012;30(4):372-9.

353. Penson RT, Whalen C, Lasonde B, Krasner CN, Konstantinopoulos P, Stallings TE, et al. A phase II trial of iniparib (BSI-201) in combination with gemcitabine/ carboplatin (GC) in patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer. J Clin Oncol 29: 2011 (suppl; abstr 5004).

354. Harter P, Mahner S, Hilpert F, Runnebaum I, Ortmann O, Mustea A, et al. Statement by the Kommission OVAR of the AGO Study Group on the Use of HIPEC (Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy) to Treat Primary and Recurrent Ovarian Cancer. Geburtshilfe und Frauenheilkunde. 2013;73(3):221-3.

355. Elias A, Woodward M, Rowe CC. Management Impact of FDG-PET in Dementia: Results from a Tertiary Center Memory Clinic. Journal of Alzheimer's disease : JAD. 2014;42(3):885-92.

356. Bijelic L, Jonson A, Sugarbaker PH. Systematic review of cytoreductive surgery and heated intraoperative intraperitoneal chemotherapy for treatment of peritoneal carcinomatosis in primary and recurrent ovarian cancer. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO. 2007;18(12):1943-50.

357. 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.

358. Corn BW, Lanciano RM, Boente M, Hunter WM, Ladazack J, Ozols RF. Recurrent ovarian cancer. Effective radiotherapeutic palliation after chemotherapy failure. Cancer. 1994;74(11):2979-83.

359. Tinger A, Waldron T, Peluso N, Katin MJ, Dosoretz DE, Blitzer PH, et al. Effective palliative radiation therapy in advanced and recurrent ovarian carcinoma. International journal of radiation oncology, biology, physics. 2001;51(5):1256-63.

360. Leffers N, Daemen T, Helfrich W, Boezen HM, Cohlen BJ, Melief K, et al. Antigen-specific active immunotherapy for ovarian cancer. The Cochrane database of systematic reviews. 2010(1):CD007287.

361. Berek J, Taylor P, McGuire W, Smith LM, Schultes B, Nicodemus CF. Oregovomab maintenance monoimmunotherapy does not improve outcomes in

advanced ovarian cancer. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2009;27(3):418-25.

362. Berek JS, Taylor PT, Gordon A, Cunningham MJ, Finkler N, Orr J, Jr., et al. Randomized, placebo-controlled study of oregovomab for consolidation of clinical remission in patients with advanced ovarian cancer. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2004;22(17):3507-16.

363. Pfisterer J, Berek JS, Casado A, Cwiertka K, Pinter T, Pluzanska A, et al.Randomized double-blind placebo-controlled international trial of abago-vomab maintenance therapy in patients with advanced ovarian cancer after complete response to first-line chemotherapy: The Monoclonal Antibody Immunotherapy for Malignancies of the Ovary by Subcutaneous Abago-vomab (MIMOSA) trial.J Clin Oncol 29: 2011 (suppl; abstrakt LBA5002).

364. Kandalaft LE, Powell DJ, Jr., Singh N, Coukos G. Immunotherapy for ovarian cancer: what's next? Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2011;29(7):925-33.

365. Rustin GJ, Nelstrop AE, Tuxen MK, Lambert HE. Defining progression of ovarian carcinoma during follow-up according to CA 125: a North Thames Ovary Group Study. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO. 1996;7(4):361-4.

366. Rustin GJ, Marples M, Nelstrop AE, Mahmoudi M, Meyer T. Use of CA-125 to define progression of ovarian cancer in patients with persistently elevated levels. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2001;19(20):4054-7.

367. Prakash P, Cronin CG, Blake MA. Role of PET/CT in ovarian cancer. AJR American journal of roentgenology. 2010;194(6):W464-70.

368. Miller RE, Rustin GJ. How to follow-up patients with epithelial ovarian cancer. Current opinion in oncology. 2010;22(5):498-502.

369. Bristow RE, del Carmen MG, Pannu HK, Cohade C, Zahurak ML, Fishman EK, et al. Clinically occult recurrent ovarian cancer: patient selection for secondary cytoreductive surgery using combined PET/CT. Gynecologic oncology. 2003;90(3):519-28.

370. Palomar A, Nanni C, Castellucci P, Ambrosini V, Montini GC, Allegri V, et al. Value of FDG PET/CT in patients with treated ovarian cancer and raised CA125 serum levels. Molecular imaging and biology : MIB : the official publication of the Academy of Molecular Imaging. 2012;14(1):123-9.

371. Fulham MJ, Carter J, Baldey A, Hicks RJ, Ramshaw JE, Gibson M. The impact of PET-CT in suspected recurrent ovarian cancer: A prospective multi-centre study as part of the Australian PET Data Collection Project. Gynecologic oncology. 2009;112(3):462-8.

372. Blackledge G, Lawton F, Redman C, Kelly K. Response of patients in phase II studies of chemotherapy in ovarian cancer: implications for patient treatment and the design of phase II trials. British journal of cancer. 1989;59(4):650-3.

373. Gore ME, Fryatt I, Wiltshaw E, Dawson T. Treatment of relapsed carcinoma of the ovary with cisplatin or carboplatin following initial treatment with these compounds. Gynecologic oncology. 1990;36(2):207-11.

374. Markman M, Rothman R, Hakes T, Reichman B, Hoskins W, Rubin S, et al. Second-line platinum therapy in patients with ovarian cancer previously treated with cisplatin. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 1991;9(3):389-93.

375. Hurteau JA, Brady MF, Darcy KM, McGuire WP, Edmonds P, Pearl ML, et al. Randomized phase III trial of tamoxifen versus thalidomide in women with biochemical-recurrent-only epithelial ovarian, fallopian tube or primary peritoneal carcinoma after a complete response to first-line platinum/taxane chemotherapy with an evaluation of serum vascular endothelial growth factor (VEGF): A Gynecologic Oncology Group Study. Gynecologic oncology. 2010;119(3):444-50.

376. Boente MP, Chi DS, Hoskins WJ. The role of surgery in the management of ovarian cancer: primary and interval cytoreductive surgery. Seminars in oncology. 1998;25(3):326-34.

377. Eisenkop SM, Friedman RL, Spirtos NM. The role of secondary cytoreductive surgery in the treatment of patients with recurrent epithelial ovarian carcinoma. Cancer. 2000;88(1):144-53.

378. Munkarah AR, Coleman RL. Critical evaluation of secondary cytoreduction in recurrent ovarian cancer. Gynecologic oncology. 2004;95(2):273-80.

379. Tebes SJ, Sayer RA, Palmer JM, Tebes CC, Martino MA, Hoffman MS. Cytoreductive surgery for patients with recurrent epithelial ovarian carcinoma. Gynecologic oncology. 2007;106(3):482-7.

380. Parmar MK, Ledermann JA, Colombo N, du Bois A, Delaloye JF, Kristensen GB, et al. Paclitaxel plus platinum-based chemotherapy versus conventional platinum-based chemotherapy in women with relapsed ovarian cancer: the ICON4/AGO-OVAR-2.2 trial. Lancet. 2003;361(9375):2099-106.

381. Galaal K, Naik R, Bristow RE, Patel A, Bryant A, Dickinson HO. Cytoreductive surgery plus chemotherapy versus chemotherapy alone for recurrent epithelial ovarian cancer. The Cochrane database of systematic reviews. 2010(6):CD007822.

382. Bristow RE, Puri I, Chi DS. Cytoreductive surgery for recurrent ovarian cancer: a meta-analysis. Gynecologic oncology. 2009;112(1):265-74.

383. Zang RY, Harter P, Chi DS, Sehouli J, Jiang R, Trope CG, et al. Predictors of survival in patients with recurrent ovarian cancer undergoing secondary cytoreductive surgery based on the pooled analysis of an international collaborative cohort. British journal of cancer. 2011;105(7):890-6.

384. Harter P, Sehouli J, Reuss A, Hasenburg A, Scambia G, Cibula D, et al. Prospective validation study of a predictive score for operability of recurrent ovarian cancer: the Multicenter Intergroup Study DESKTOP II. A project of the AGO Kommission OVAR, AGO Study Group, NOGGO, AGO-Austria, and MITO. International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society. 2011;21(2):289-95.

385. van de Laar R, Zusterzeel PL, Van Gorp T, Buist MR, van Driel WJ, Gaarenstroom KN, et al. Cytoreductive surgery followed by chemotherapy versus chemotherapy alone for recurrent platinum-sensitive epithelial ovarian cancer (SOCceR trial): a multicenter randomised controlled study. BMC cancer. 2014;14:22.

386. Kolomainen DF, A'Hern R, Coxon FY, Fisher C, King DM, Blake PR, et al. Can patients with relapsed, previously untreated, stage I epithelial ovarian cancer be successfully treated with salvage therapy? Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2003;21(16):3113-8.

387. Chan JK, Tian C, Teoh D, Monk BJ, Herzog T, Kapp DS, et al. Survival after recurrence in early-stage high-risk epithelial ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study. Gynecologic oncology. 2010;116(3):307-11.

388. Gordon AN, Fleagle JT, Guthrie D, Parkin DE, Gore ME, Lacave AJ. Recurrent epithelial ovarian carcinoma: a randomized phase III study of pegylated liposomal doxorubicin versus topotecan. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2001;19(14):3312-22.

389. Mutch DG, Orlando M, Goss T, Teneriello MG, Gordon AN, McMeekin SD, et al. Randomized phase III trial of gemcitabine compared with pegylated liposomal doxorubicin in patients with platinum-resistant ovarian cancer. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2007;25(19):2811-8.

390. Ferrandina G, Ludovisi M, Lorusso D, Pignata S, Breda E, Savarese A, et al. Phase III trial of gemcitabine compared with pegylated liposomal doxorubicin in progressive or recurrent ovarian cancer. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2008;26(6):890-6.

391. Sehouli J, Stengel D, Oskay-Oezcelik G, Zeimet AG, Sommer H, Klare P, et al. Nonplatinum topotecan combinations versus topotecan alone for recurrent ovarian cancer: results of a phase III study of the North-Eastern German Society of Gynecological Oncology Ovarian Cancer Study Group. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2008;26(19):3176-82.

392. ten Bokkel Huinink W, Gore M, Carmichael J, Gordon A, Malfetano J, Hudson I, et al. Topotecan versus paclitaxel for the treatment of recurrent epithelial ovarian cancer. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 1997;15(6):2183-93.

393. Rosenberg P, Andersson H, Boman K, Ridderheim M, Sorbe B, Puistola U, et al. Randomized trial of single agent paclitaxel given weekly versus every three weeks and with peroral versus intravenous steroid premedication to patients with ovarian cancer previously treated with platinum. Acta oncologica. 2002;41(5):418-24.

394. Baird RD, Tan DS, Kaye SB. Weekly paclitaxel in the treatment of recurrent ovarian cancer. Nature reviews Clinical oncology. 2010;7(10):575-82.

395. Pujade-Lauraine E, Hilpert F, Weber B, Reuss A, Poveda A, Kristensen G, et al. Bevacizumab combined with chemotherapy for platinum-resistant recurrent ovarian cancer: The AURELIA open-label randomized phase III trial. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2014;32(13):1302-8.

396. Pfisterer J, Plante M, Vergote I, du Bois A, Hirte H, Lacave AJ, et al. Gemcitabine plus carboplatin compared with carboplatin in patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer: an intergroup trial of the AGO-OVAR, the NCIC CTG, and the EORTC GCG. Journal of clinical oncology :

official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2006;24(29):4699-707.

397. Pujade-Lauraine E, Wagner U, Aavall-Lundqvist E, Gebski V, Heywood M, Vasey PA, et al. Pegylated liposomal Doxorubicin and Carboplatin compared with Paclitaxel and Carboplatin for patients with platinum-sensitive ovarian cancer in late relapse. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2010;28(20):3323-9.

398. Monk BJ, Herzog TJ, Kaye SB, Krasner CN, Vermorken JB, Muggia FM, et al. Trabectedin plus pegylated liposomal Doxorubicin in recurrent ovarian cancer. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2010;28(19):3107-14.

399. Williams C, Simera I, Bryant A. Tamoxifen for relapse of ovarian cancer. The Cochrane database of systematic reviews. 2010(3):CD001034.

400. Kristensen G, Kaern J, Baekelandt M, Skeie-Jensensen T, dePont Christensen R, Åvall-Lundqvist E, et al. Chemotherapy versus hormonal treatment in patients with platinum and taxane resistant ovarian cancer: A NSGO study. J Clin Oncol 26: 2008 (May 20 suppl; abstr 5508).

401. Aghajanian C, Blank SV, Goff BA, Judson PL, Teneriello MG, Husain A, et al. OCEANS: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent epithelial ovarian, primary peritoneal, or fallopian tube cancer. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2012;30(17):2039-45.

402. Stockler MR, Hilpert F, Friedlander M, King MT, Wenzel L, Lee CK, et al. Patient-reported outcome results from the open-label phase III AURELIA trial evaluating bevacizumab-containing therapy for platinum-resistant ovarian cancer. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2014;32(13):1309-16.

403. NRPV. Palliativguiden. Stockholm: Nationella Rådet för Palliativ Vård.; 2010

404. Chan R, Webster J. End-of-life care pathways for improving outcomes in caring for the dying. The Cochrane database of systematic reviews. 2010(1):CD008006.

405. Temel JS, Greer JA, Muzikansky A, Gallagher ER, Admane S, Jackson VA, et al. Early palliative care for patients with metastatic non-small-cell lung cancer. The New England journal of medicine. 2010;363(8):733-42.

406. Zech DF, Grond S, Lynch J, Hertel D, Lehmann KA. Validation of World Health Organization Guidelines for cancer pain relief: a 10-year prospective study. Pain. 1995;63(1):65-76.

407. Wiffen PJ, McQuay HJ. Oral morphine for cancer pain. The Cochrane database of systematic reviews. 2007(4):CD003868.

408. Strang P, Beck-Friis B. Palliativ medicin och vård (under tryckning). 4e rev. upplagan ed. Stockholm: Liber; 2012.

409. Strang P. Cancerrelaterad smärta. Onkologiska och palliativa aspekter. Lund: Studentlitteratur; 2003.

410. Davis MP, Hallerberg G, Palliative Medicine Study Group of the Multinational Association of Supportive Care in C. A systematic review of the treatment of nausea and/or vomiting in cancer unrelated to chemotherapy or radiation. Journal of pain and symptom management. 2010;39(4):756-67.

411. Glare P, Pereira G, Kristjanson LJ, Stockler M, Tattersall M. Systematic review of the efficacy of antiemetics in the treatment of nausea in patients with far-advanced cancer. Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer. 2004;12(6):432-40.

412. Mystakidou K, Befon S, Liossi C, Vlachos L. Comparison of the efficacy and safety of tropisetron, metoclopramide, and chlorpromazine in the treatment of emesis associated with far advanced cancer. Cancer. 1998;83(6):1214-23.

413. Tuca A, Roca R, Sala C, Porta J, Serrano G, Gonzalez-Barboteo J, et al. Efficacy of granisetron in the antiemetic control of nonsurgical intestinal obstruction in advanced cancer: a phase II clinical trial. Journal of pain and symptom management. 2009;37(2):259-70.

414. Bruera E, Moyano JR, Sala R, Rico MA, Bosnjak S, Bertolino M, et al. Dexamethasone in addition to metoclopramide for chronic nausea in patients with advanced cancer: a randomized controlled trial. Journal of pain and symptom management. 2004;28(4):381-8.

415. Feuer DJ, Broadley KE. Systematic review and meta-analysis of corticosteroids for the resolution of malignant bowel obstruction in advanced gynaecological and gastrointestinal cancers. Systematic Review Steering Committee. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO. 1999;10(9):1035-41.

416. Tunca JC, Buchler DA, Mack EA, Ruzicka FF, Crowley JJ, Carr WF. The management of ovarian-cancer-caused bowel obstruction. Gynecologic oncology. 1981;12(2 Pt 1):186-92.

417. Sartori E, Chiudinelli F, Pasinetti B, Maggino T. Bowel obstruction and survival in patients with advanced ovarian cancer: analysis of prognostic variables. International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society. 2009;19(1):54-7.

418. Pothuri B, Montemarano M, Gerardi M, Shike M, Ben-Porat L, Sabbatini P, et al. Percutaneous endoscopic gastrostomy tube placement in patients with malignant bowel obstruction due to ovarian carcinoma. Gynecologic oncology. 2005;96(2):330-4.

419. Dolan EA. Malignant bowel obstruction: a review of current treatment strategies. The American journal of hospice & palliative care. 2011;28(8):576-82.

420. Kucukmetin A, Naik R, Galaal K, Bryant A, Dickinson HO. Palliative surgery versus medical management for bowel obstruction in ovarian cancer. The Cochrane database of systematic reviews. 2010(7):CD007792.

421. Krebs HB, Goplerud DR. The role of intestinal intubation in obstruction of the small intestine due to carcinoma of the ovary. Surgery, gynecology & obstetrics. 1984;158(5):467-71.

422. Hope JM, Pothuri B. The role of palliative surgery in gynecologic cancer cases. The oncologist. 2013;18(1):73-9.

423. Good P, Cavenagh J, Mather M, Ravenscroft P. Medically assisted hydration for palliative care patients. The Cochrane database of systematic reviews. 2008(2):CD006273.

424. Good P, Cavenagh J, Mather M, Ravenscroft P. Medically assisted nutrition for palliative care in adult patients. The Cochrane database of systematic reviews. 2008(4):CD006274.

425. Fearon K, Strasser F, Anker SD, Bosaeus I, Bruera E, Fainsinger RL, et al. Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. The Lancet Oncology. 2011;12(5):489-95.

426. Woopen H, Sehouli J. Current and future options in the treatment of malignant ascites in ovarian cancer. Anticancer research. 2009;29(8):3353-9.

427. Link KH, Roitman M, Holtappels M, Runnebaum I, Urbanzyk H, Leder G, et al. Intraperitoneal chemotherapy with mitoxantrone in malignant ascites. Surgical oncology clinics of North America. 2003;12(3):865-72, xvi-xvii.

428. Marinaccio M, Mele E, De Marino E, Catacchio R, Pellegrino C, Sozzi F, S. Schonauer S. Intraperitoneal mitoxantrone in the treatment of recurrent ascites from progressive epithelial ovarian cancer.J Clin Oncol 28:15s, 2010 (suppl; abstr 5051).

429. Heiss MM, Murawa P, Koralewski P, Kutarska E, Kolesnik OO, Ivanchenko VV, et al. The trifunctional antibody catumaxomab for the treatment of malignant ascites due to epithelial cancer: Results of a prospective randomized phase II/III trial. International journal of cancer Journal international du cancer. 2010;127(9):2209-21.

430. Shih Ie M, Kurman RJ. Ovarian tumorigenesis: a proposed model based on morphological and molecular genetic analysis. The American journal of pathology. 2004;164(5):1511-8.

431. Singer G, Stohr R, Cope L, Dehari R, Hartmann A, Cao DF, et al. Patterns of p53 mutations separate ovarian serous borderline tumors and low- and high-grade carcinomas and provide support for a new model of ovarian carcinogenesis: a mutational analysis with immunohistochemical correlation. The American journal of surgical pathology. 2005;29(2):218-24.

432. Skirnisdottir I, Garmo H, Wilander E, Holmberg L. Borderline ovarian tumors in Sweden 1960-2005: trends in incidence and age at diagnosis compared to ovarian cancer. International journal of cancer Journal international du cancer. 2008;123(8):1897-901.

433. Yarandi F, Eftekhar Z, Izadi-Mood N, Shojaei H. Accuracy of intraoperative frozen section in the diagnosis of ovarian tumors. The Australian & New Zealand journal of obstetrics & gynaecology. 2008;48(4):438-41.

434. Akeson M, Zetterqvist BM, Dahllof K, Jakobsen AM, Brannstrom M, Horvath G. Population-based cohort follow-up study of all patients operated for borderline ovarian tumor in western Sweden during an 11-year period. International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society. 2008;18(3):453-9.

435. Seidman JD, Kurman RJ. Ovarian serous borderline tumors: a critical review of the literature with emphasis on prognostic indicators. Human pathology. 2000;31(5):539-57.

436. Ren J, Peng Z, Yang K. A clinicopathologic multivariate analysis affecting recurrence of borderline ovarian tumors. Gynecologic oncology. 2008;110(2):162-7.

437. Lenhard MS, Mitterer S, Kumper C, Stieber P, Mayr D, Ditsch N, et al. Long-term follow-up after ovarian borderline tumor: relapse and survival in a large patient cohort. European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology. 2009;145(2):189-94.

438. Longacre TA, McKenney JK, Tazelaar HD, Kempson RL, Hendrickson MR. Ovarian serous tumors of low malignant potential (borderline tumors): outcome-based study of 276 patients with long-term (> or =5-year) follow-up. The American journal of surgical pathology. 2005;29(6):707-23.

439. Trillsch F, Mahner S, Ruetzel J, Harter P, Ewald-Riegler N, Jaenicke F, et al. Clinical management of borderline ovarian tumors. Expert review of anticancer therapy. 2010;10(7):1115-24.

440. du Bois A, Ewald-Riegler N, du Bois O, Harter P. Borderline tumors of the ovary – a systematic review [German]. Geburtsh Frauenheilk 2009;69, 807–833. .

441. Zanetta G, Rota S, Chiari S, Bonazzi C, Bratina G, Mangioni C. Behavior of borderline tumors with particular interest to persistence, recurrence, and progression to invasive carcinoma: a prospective study. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2001;19(10):2658-64.

442. Kaern J, Trope CG, Kristensen GB, Abeler VM, Pettersen EO. DNA ploidy; the most important prognostic factor in patients with borderline tumors of the ovary. International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society. 1993;3(6):349-58.

443. Trope C, Davidson B, Paulsen T, Abeler VM, Kaern J. Diagnosis and treatment of borderline ovarian neoplasms "the state of the art". European journal of gynaecological oncology. 2009;30(5):471-82.

444. Verbruggen MB, van Diest PJ, Baak JP, Broeckaert MA, Kenemans P, Verheijen RH. The prognostic and clinical value of morphometry and DNA cytometry in borderline ovarian tumors: a prospective study. International journal of gynecological pathology : official journal of the International Society of Gynecological Pathologists. 2009;28(1):35-40.

445. Cadron I, Leunen K, Van Gorp T, Amant F, Neven P, Vergote I. Management of borderline ovarian neoplasms. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2007;25(20):2928-37.

446. Faluyi O, Mackean M, Gourley C, Bryant A, Dickinson HO. Interventions for the treatment of borderline ovarian tumours. The Cochrane database of systematic reviews. 2010(9):CD007696.

447. Fischerova D, Zikan M, Dundr P, Cibula D. Diagnosis, treatment, and follow-up of borderline ovarian tumors. The oncologist. 2012;17(12):1515-33.

448. Sherman ME, Mink PJ, Curtis R, Cote TR, Brooks S, Hartge P, et al. Survival among women with borderline ovarian tumors and ovarian carcinoma: a population-based analysis. Cancer. 2004;100(5):1045-52.

449. Song T, Hun Choi C, Lee YY, Kim TJ, Lee JW, Bae DS, et al. Oncologic and reproductive outcomes of cystectomy compared with oophorectomy as a treatment for borderline ovarian tumours. Human reproduction. 2011;26(8):2008-14.

450. Einhorn N. Kemoterapi och effekter på gonaderna; Hormonell ovarialstimulering för infertilitetsbehandling och risk för ovarialcancer. Högberg T., Larsson B (red.). Cancer, graviditet och fertilitet. ARG-rapport nr 41. Stockholm: Svensk förening för obstetrik och gynekologi 1999.

451. Pentheroudakis G, Orecchia R, Hoekstra HJ, Pavlidis N, Group EGW. Cancer, fertility and pregnancy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO. 2010;21 Suppl 5:v266-73.

452. Koyama H, Wada T, Nishizawa Y, Iwanaga T, Aoki Y. Cyclophosphamide-induced ovarian failure and its therapeutic significance in patients with breast cancer. Cancer. 1977;39(4):1403-9.

453. Del Mastro L, Ceppi M, Poggio F, Bighin C, Peccatori F, Demeestere I, et al. Gonadotropin-releasing hormone analogues for the prevention of chemotherapy-induced premature ovarian failure in cancer women: systematic review and meta-analysis of randomized trials. Cancer treatment reviews. 2014;40(5):675-83.

454. Brynhildsen J, Wikström I. Preventivmedel och cancer. Information från Läkemedelsverket 2: 2014. .

455. Wong M, O'Neill S, Walsh G, Smith IE. Goserelin with chemotherapy to preserve ovarian function in pre-menopausal women with early breast cancer: menstruation and pregnancy outcomes. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO. 2013;24(1):133-8.

456. Valentin J. (red.). Pregnancy and medical radiation. Annals of the ICRP 2000;30:1–43. Oxford, Pergamon press.

457. Nyman U, Bajc M, Eriksson H, Geijer H, Gunnarsson M, Hellgren M, et al. [Diagnosis of pulmonary embolism in pregnant women. Scintigraphy or computer tomography?]. Lakartidningen. 2010;107(15):989-94.

458. Lindqvist PG, Leidner B, Aspelin P. [Diagnosis of suspected pulmonary embolism in pregnant women. We recommend CT of pulmonary arteries before scintigraphy]. Lakartidningen. 2010;107(40):2413-4; discussion 5-6.

459. Webb JA, Thomsen HS, Morcos SK, Members of Contrast Media Safety Committee of European Society of Urogenital R. The use of iodinated and gadolinium contrast media during pregnancy and lactation. European radiology. 2005;15(6):1234-40.

460. Pavlidis NA. Coexistence of pregnancy and malignancy. The oncologist. 2002;7(4):279-87.

461. Bernhard LM, Klebba PK, Gray DL, Mutch DG. Predictors of persistence of adnexal masses in pregnancy. Obstetrics and gynecology. 1999;93(4):585-9.

462. Giuntoli RL, 2nd, Vang RS, Bristow RE. Evaluation and management of adnexal masses during pregnancy. Clinical obstetrics and gynecology. 2006;49(3):492-505.

463. Peccatori FA, Azim HA, Jr., Orecchia R, Hoekstra HJ, Pavlidis N, Kesic V, et al. Cancer, pregnancy and fertility: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO. 2013;24 Suppl 6:vi160-70.

464. Han SN, Lotgerink A, Gziri MM, Van Calsteren K, Hanssens M, Amant F. Physiologic variations of serum tumor markers in gynecological malignancies during pregnancy: a systematic review. BMC medicine. 2012;10:86.

465. Leiserowitz GS. Managing ovarian masses during pregnancy. Obstetrical & gynecological survey. 2006;61(7):463-70.

466. Amant F, Van Calsteren K, Halaska MJ, Beijnen J, Lagae L, Hanssens M, et al. Gynecologic cancers in pregnancy: guidelines of an international consensus meeting. International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society. 2009;19 Suppl 1:S1-12.

467. Cohen-Kerem R, Railton C, Oren D, Lishner M, Koren G. Pregnancy outcome following non-obstetric surgical intervention. American journal of surgery. 2005;190(3):467-73.

468. Marret H, Lhomme C, Lecuru F, Canis M, Leveque J, Golfier F, et al. Guidelines for the management of ovarian cancer during pregnancy. European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology. 2010;149(1):18-21.

469. Jansen FW, Kolkman W, Bakkum EA, de Kroon CD, Trimbos-Kemper TC, Trimbos JB. Complications of laparoscopy: an inquiry about closed- versus open-entry technique. American journal of obstetrics and gynecology. 2004;190(3):634-8.

470. Childers JM, Brzechffa PR, Surwit EA. Laparoscopy using the left upper quadrant as the primary trocar site. Gynecologic oncology. 1993;50(2):221-5.

471. Ngu SF, Cheung VY, Pun TC. Left upper quadrant approach in gynecologic laparoscopic surgery. Acta obstetricia et gynecologica Scandinavica. 2011;90(12):1406-9.

472. Fauvet R, Brzakowski M, Morice P, Resch B, Marret H, Graesslin O, et al. Borderline ovarian tumors diagnosed during pregnancy exhibit a high incidence of aggressive features: results of a French multicenter study. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO. 2012;23(6):1481-7.

473. Van Calsteren K, Heyns L, De Smet F, Van Eycken L, Gziri MM, Van Gemert W, et al. Cancer during pregnancy: an analysis of 215 patients emphasizing the obstetrical and the neonatal outcomes. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2010;28(4):683-9.

474. Dekrem J, Van Calsteren K, Amant F. Effects of fetal exposure to maternal chemotherapy. Paediatric drugs. 2013;15(5):329-34.

475. Lindmark G. Läkemedelsbehandling under graviditet. I Obstetrisk öppenvård. Red. Marsal, Grennert Liber 2004; 91-101.

476. Tholander B. Cancer och graviditet. I Obstetrisk öppenvård. Red. Marsal, Grennert Liber 2004; 161-172.

477. Calsteren KV, Verbesselt R, Devlieger R, De Catte L, Chai DC, Van Bree R, et al. Transplacental transfer of paclitaxel, docetaxel, carboplatin, and trastuzumab in a baboon model. International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society. 2010;20(9):1456-64.

478. Berveiller P, Veyrie N, Rouzier R, Carbonne B, Mir O. Anti-cancer agents for breast cancer treatment during pregnancy. Journal of surgical oncology. 2011;104(5):560; author reply 59.

479. Raffles A, Williams J, Costeloe K, Clark P. Transplacental effects of maternal cancer chemotherapy. Case report. British journal of obstetrics and gynaecology. 1989;96(9):1099-100.

480. Mir O, Berveiller P, Goffinet F, Treluyer JM, Serreau R, Goldwasser F, et al. Taxanes for breast cancer during pregnancy: a systematic review. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO. 2010;21(2):425-6.

481. Amant F, Van Calsteren K, Halaska MJ, Gziri MM, Hui W, Lagae L, et al. Long-term cognitive and cardiac outcomes after prenatal exposure to chemotherapy in children aged 18 months or older: an observational study. The Lancet Oncology. 2012;13(3):256-64.

482. Van Calsteren K, Berteloot P, Hanssens M, Vergote I, Amant F, Ganame J, et al. In utero exposure to chemotherapy: effect on cardiac and neurologic outcome. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2006;24(12):e16-7.

483. Ring AE, Smith IE, Jones A, Shannon C, Galani E, Ellis PA. Chemotherapy for breast cancer during pregnancy: an 18-year experience from five London teaching hospitals. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2005;23(18):4192-7.

484. Kew F, Galaal K, Bryant A, Naik R. Evaluation of follow-up strategies for patients with epithelial ovarian cancer following completion of primary treatment. The Cochrane database of systematic reviews. 2011(6):CD006119.

485. Rustin GJ, van der Burg ME, Griffin CL, Guthrie D, Lamont A, Jayson GC, et al. Early versus delayed treatment of relapsed ovarian cancer (MRC OV05/EORTC 55955): a randomised trial. Lancet. 2010;376(9747):1155-63.

486. Aebi S, Castiglione M, Group EGW. Epithelial ovarian carcinoma: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO. 2008;19 Suppl 2:ii14-6.

487. Gadducci A, Fuso L, Cosio S, Landoni F, Maggino T, Perotto S, et al. Are surveillance procedures of clinical benefit for patients treated for ovarian cancer?: A retrospective Italian multicentric study. International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society. 2009;19(3):367-74.

488. Geurts SM, van Altena AM, de Vegt F, Tjan-Heijnen VC, Massuger LF, van Dijck JA, et al. No supportive evidence for clinical benefit of routine follow-up in ovarian cancer: a Dutch multicenter study. International journal of gynecological

cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society. 2011;21(4):647-53.

489. Forstner R, Sala E, Kinkel K, Spencer JA, European Society of Urogenital R. ESUR guidelines: ovarian cancer staging and follow-up. European radiology. 2010;20(12):2773-80.

490. Kew FM, Galaal K, Manderville H. Patients' views of follow-up after treatment for gynaecological cancer. Journal of obstetrics and gynaecology : the journal of the Institute of Obstetrics and Gynaecology. 2009;29(2):135-42.

491. Papagrigoriadis S, Heyman B. Patients' views on follow up of colorectal cancer: implications for risk communication and decision making. Postgraduate medical journal. 2003;79(933):403-7.

492. Vistad I, Cvancarova M, Salvesen HB. Follow-up of gynecological cancer patients after treatment - the views of European experts in gynecologic oncology. Acta obstetricia et gynecologica Scandinavica. 2012;91(11):1286-92.

493. Cox A, Bull E, Cockle-Hearne J, Knibb W, Potter C, Faithfull S. Nurse led telephone follow up in ovarian cancer: a psychosocial perspective. European journal of oncology nursing : the official journal of European Oncology Nursing Society. 2008;12(5):412-7.

494. Anchezar JP, Sardi J, Soderini A. Long-term follow-up results of fertility sparing surgery in patients with epithelial ovarian cancer. Journal of surgical oncology. 2009;100(1):55-8.

495. Borgfeldt C, Iosif C, Masback A. Fertility-sparing surgery and outcome in fertile women with ovarian borderline tumors and epithelial invasive ovarian cancer. European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology. 2007;134(1):110-4.

496. Schlaerth AC, Chi DS, Poynor EA, Barakat RR, Brown CL. Long-term survival after fertility-sparing surgery for epithelial ovarian cancer. International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society. 2009;19(7):1199-204.

497. www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp.

498. King J, Wynne CH, Assersohn L, Jones A. Hormone replacement therapy and women with premature menopause--a cancer survivorship issue. European journal of cancer. 2011;47(11):1623-32.

499. Jacoby VL, Grady D, Sawaya GF. Oophorectomy as a risk factor for coronary heart disease. American journal of obstetrics and gynecology. 2009;200(2):140 e1-9.

500. Rivera CM, Grossardt BR, Rhodes DJ, Brown RD, Jr., Roger VL, Melton LJ, 3rd, et al. Increased cardiovascular mortality after early bilateral oophorectomy. Menopause. 2009;16(1):15-23.

501. Hopkins ML, Fung MF, Le T, Shorr R. Ovarian cancer patients and hormone replacement therapy: a systematic review. Gynecologic oncology. 2004;92(3):827-32.

502. Guidozzi F, Daponte A. Estrogen replacement therapy for ovarian carcinoma survivors: A randomized controlled trial. Cancer. 1999;86(6):1013-8.

503. Eeles RA, Tan S, Wiltshaw E, Fryatt I, A'Hern RP, Shepherd JH, et al. Hormone replacement therapy and survival after surgery for ovarian cancer. Bmj. 1991;302(6771):259-62.

504. Mascarenhas C, Lambe M, Bellocco R, Bergfeldt K, Riman T, Persson I, et al. Use of hormone replacement therapy before and after ovarian cancer diagnosis and ovarian cancer survival. International journal of cancer Journal international du cancer. 2006;119(12):2907-15.

505. Loprinzi CL, Barton DL, Qin R. Nonestrogenic management of hot flashes. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2011;29(29):3842-6.

506. Dodin S, Blanchet C, Marc I, Ernst E, Wu T, Vaillancourt C, et al. Acupuncture for menopausal hot flushes. The Cochrane database of systematic reviews. 2013;7:CD007410.

507. Daley A, Stokes-Lampard H, Macarthur C. Exercise for vasomotor menopausal symptoms. The Cochrane database of systematic reviews. 2011(5):CD006108.

508. Ramos SM, O'Donnell LS, Knight G. Edema volume, not timing, is the key to success in lymphedema treatment. American journal of surgery. 1999;178(4):311-5.

509. McNeely ML, Peddle CJ, Yurick JL, Dayes IS, Mackey JR. Conservative and dietary interventions for cancer-related lymphedema: a systematic review and meta-analysis. Cancer. 2011;117(6):1136-48.

510. Rodrick JR, Poage E, Wanchai A, Stewart BR, Cormier JN, Armer JM. Complementary, alternative, and other noncomplete decongestive therapy treatment methods in the management of lymphedema: a systematic search and review. PM & R : the journal of injury, function, and rehabilitation. 2014;6(3):250-74; quiz 74.

511. McLaughlin SA, Wright MJ, Morris KT, Sampson MR, Brockway JP, Hurley KE, et al. Prevalence of lymphedema in women with breast cancer 5 years after sentinel lymph node biopsy or axillary dissection: patient perceptions and precautionary behaviors. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2008;26(32):5220-6.

512. Speck RM, Courneya KS, Masse LC, Duval S, Schmitz KH. An update of controlled physical activity trials in cancer survivors: a systematic review and meta-analysis. Journal of cancer survivorship : research and practice. 2010;4(2):87-100.

513. Kwan Ml, Cohn JC, Armer JM et al. Exercise in patients with lymphoedema. a systematic review of the contemporary literature. J Cancer Surviv.2011;5(4):320-336.

514. Brorsson AC, Lundqvist M, Sethson I, Jonsson BH. GuHCl and NaCl-dependent hydrogen exchange in MerP reveals a well-defined core with an unusual exchange pattern. Journal of molecular biology. 2006;357(5):1634-46.

515. Hershman DL, Lacchetti C, Dworkin RH, Lavoie Smith EM, Bleeker J, Cavaletti G, et al. Prevention and management of chemotherapy-induced peripheral neuropathy in survivors of adult cancers: American Society of Clinical

Oncology clinical practice guideline. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2014;32(18):1941-67.

516. Smith EM, Pang H, Cirrincione C, Fleishman S, Paskett ED, Ahles T, et al. Effect of duloxetine on pain, function, and quality of life among patients with chemotherapy-induced painful peripheral neuropathy: a randomized clinical trial. Jama. 2013;309(13):1359-67.

517. Sekse RJ, Hufthammer KO, Vika ME. Fatigue and quality of life in women treated for various types of gynaecological cancers: a cross-sectional study. Journal of clinical nursing. 2014.

518. Mishra SI, Scherer RW, Snyder C, Geigle PM, Berlanstein DR, Topaloglu O. Exercise interventions on health-related quality of life for people with cancer during active treatment. The Cochrane database of systematic reviews. 2012;8:CD008465.

519. Jayde V, Boughton M, Blomfield P. The experience of chemotherapy-induced alopecia for Australian women with ovarian cancer. European journal of cancer care. 2013;22(4):503-12.

520. SBU. Nedkylning av hårbotten för att förhindra håravfall i samband med cytostatikabehandling. Stockholm: Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU); 2005. SBU Alert-rapport nr 2005-06. ISSN 1652-7151

521. von Moos R, Thuerlimann BJ, Aapro M, Rayson D, Harrold K, Sehouli J, et al. Pegylated liposomal doxorubicin-associated hand-foot syndrome: recommendations of an international panel of experts. European journal of cancer. 2008;44(6):781-90.

522. Macedo LT, Lima JP, dos Santos LV, Sasse AD. Prevention strategies for chemotherapy-induced hand-foot syndrome: a systematic review and meta-analysis of prospective randomised trials. Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer. 2014;22(6):1585-93.

523. Janelsins MC, Kohli S, Mohile SG, Usuki K, Ahles TA, Morrow GR. An update on cancer- and chemotherapy-related cognitive dysfunction: current status. Seminars in oncology. 2011;38(3):431-8.

524. Seruga B, Zhang H, Bernstein LJ, Tannock IF. Cytokines and their relationship to the symptoms and outcome of cancer. Nature reviews Cancer. 2008;8(11):887-99.

525. Basson R. Sexual function of women with chronic illness and cancer. Women's health. 2010;6(3):407-29.

526. Ratner ES, Foran KA, Schwartz PE, Minkin MJ. Sexuality and intimacy after gynecological cancer. Maturitas. 2010;66(1):23-6.

527. Bloom JR, Petersen DM, Kang SH. Multi-dimensional quality of life among long-term (5+ years) adult cancer survivors. Psycho-oncology. 2007;16(8):691-706.

528. Pilger A, Richter R, Fotopoulou C, Beteta C, Klapp C, Sehouli J. Quality of life and sexuality of patients after treatment for gynaecological malignancies: results of a prospective study in 55 patients. Anticancer research. 2012;32(11):5045-9.

529. Stewart DE, Wong F, Duff S, Melancon CH, Cheung AM. "What doesn't kill you makes you stronger": an ovarian cancer survivor survey. Gynecologic oncology. 2001;83(3):537-42.

530. Carmack Taylor CL, Basen-Engquist K, Shinn EH, Bodurka DC. Predictors of sexual functioning in ovarian cancer patients. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2004;22(5):881-9.

531. Liavaag AH, Dorum A, Bjoro T, Oksefjell H, Fossa SD, Trope C, et al. A controlled study of sexual activity and functioning in epithelial ovarian cancer survivors. A therapeutic approach. Gynecologic oncology. 2008;108(2):348-54.

532. Bodurka DC, Sun CC. Sexual function after gynecologic cancer. Obstetrics and gynecology clinics of North America. 2006;33(4):621-30, ix.

533. Stead ML, Brown JM, Fallowfield L, Selby P. Lack of communication between healthcare professionals and women with ovarian cancer about sexual issues. British journal of cancer. 2003;88(5):666-71.

534. Basson R. Using a different model for female sexual response to address women's problematic low sexual desire. Journal of sex & marital therapy. 2001;27(5):395-403.

535. Gilbert E, Ussher JM, Perz J. Sexuality after gynaecological cancer: a review of the material, intrapsychic, and discursive aspects of treatment on women's sexual-wellbeing. Maturitas. 2011;70(1):42-57.

536. Morreale MK. The impact of cancer on sexual function. Balon R (ed):sexual dysfunction:beyond the brain-body connection. Adv Psychosom Med. Basel,Karger,2011.vol 31:72-82.

537. Serretti A and Chiesa A. Treatment-emergent sexual dysfunction retlated to antidepressants. A meta –analysis. J Clin Psychopharmacology 2009;vol 29, 3: 259-266. .

538. Salonia A, Briganti A, Deho F, Zanni G, Rigatti P, Montorsi F. Women's sexual dysfunction: a review of the "surgical landscape". European urology. 2006;50(1):44-52.

539. Havenga K, Maas CP, DeRuiter MC, Welvaart K, Trimbos JB. Avoiding long-term disturbance to bladder and sexual function in pelvic surgery, particularly with rectal cancer. Seminars in surgical oncology. 2000;18(3):235-43.

540. Maas CP, ter Kuile MM, Laan E, Tuijnman CC, Weijenborg PT, Trimbos JB, et al. Objective assessment of sexual arousal in women with a history of hysterectomy. BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology. 2004;111(5):456-62.

541. Ibeanu O, Modesitt SC, Ducie J, von Gruenigen V, Agueh M, Fader AN. Hormone replacement therapy in gynecologic cancer survivors: why not? Gynecologic oncology. 2011;122(2):447-54.

542. Davison SL, Bell R, Donath S, Montalto JG, Davis SR. Androgen levels in adult females: changes with age, menopause, and oophorectomy. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2005;90(7):3847-53.

543. Nathorst-Boos J, von Schoultz B. Psychological reactions and sexual life after hysterectomy with and without oophorectomy. Gynecologic and obstetric investigation. 1992;34(2):97-101.

544. Davis SR. Androgen use for low sexual desire in midlife women. Menopause. 2013;20(7):795-7.

545. Bachmann G, Bancroft J, Braunstein G, Burger H, Davis S, Dennerstein L, et al. Female androgen insufficiency: the Princeton consensus statement on definition, classification, and assessment. Fertility and sterility. 2002;77(4):660-5.

546. Carter J, Chi DS, Brown CL, Abu-Rustum NR, Sonoda Y, Aghajanian C, et al. Cancer-related infertility in survivorship. International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society. 2010;20(1):2-8.

547. Carter J, Goldfrank D, Schover LR. Simple strategies for vaginal health promotion in cancer survivors. The journal of sexual medicine. 2011;8(2):549-59.

548. Audette C, Waterman J. The sexual health of women after gynecologic malignancy. Journal of midwifery & women's health. 2010;55(4):357-62.

549. Annon J. The PLISSIT model: a proposed conceptual scheme for the behavioural treatment of sexual problems. J Sex Edu Ther. 1976;2:1-15.

550. Lamont J, Society of O, Gynaecologists of C. Female sexual health consensus clinical guidelines. Journal of obstetrics and gynaecology Canada : JOGC = Journal d'obstetrique et gynecologie du Canada : JOGC. 2012;34(8):769-83.

551. Rustin GJ, Quinn M, Thigpen T, du Bois A, Pujade-Lauraine E, Jakobsen A, et al. Re: New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors (ovarian cancer). Journal of the National Cancer Institute. 2004;96(6):487-8.

552. Rustin GJ, Vergote I, Eisenhauer E, Pujade-Lauraine E, Quinn M, Thigpen T, et al. Definitions for response and progression in ovarian cancer clinical trials incorporating RECIST 1.1 and CA 125 agreed by the Gynecological Cancer Intergroup (GCIG). International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society. 2011;21(2):419-23.

BILAGA 1. HÖGSPECIALISERAT ULTRALJUD

Vid beskrivning av adnextumörer bör man använda sig av etablerade kriterier och definitioner enligt IOTA (International Ovarian Tumor Analysis) (141, 142).

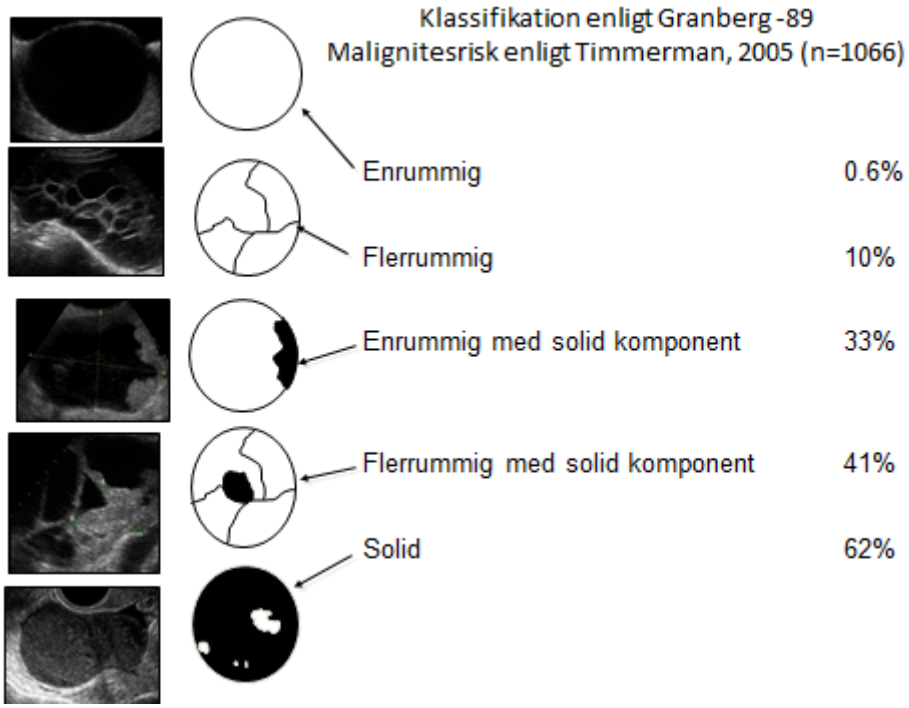
Man bör ange:

- Tumörens storlek i tre mot varandra vinkelräta plan.
- Tumörens sannolika ursprung (ovarium, tuba, peritoneum etc.)
- Är expansiviteten enrummig eller flerrummig? Ange antalet hålrum.
- Är expansiviteten solid eller finns det solida partier eller papillära projektioner (ska vara > 3 mm för att räknas)? Hur stort är det största solida partiet? Hur många papillära projektioner finns?
- Förekommer oregelbundenheter i cystväggen (cystiska expansiviteter) eller konturen (solida expansiviteter)?
- Cystvätskans utseende: anekoisk (till exempel follikelcysta), lågekogen (till exempel mucinöst cystadenom), ”frostat” glas (till exempel endometriom), blandad (till exempel dermoid).
- Skatta vaskulariseringen i septa/solida partier/papillära projektioner: inget, litet, måttligt, rikligt blodflöde.
- Beskriv om tumören är mobil eller fixerad mot omgivningen.
- Förekomst av vätska i Douglasii, ascites upptill, nedtill i buken. Mät vätskans anterioposteriora diameter i Douglasii.
- Förekomst av peritoneal karcinos i bäckenet, omentkaka, hydroenfos eller andra tecken till spridd tumör.
- Rutinerad undersökare i second opinion-funktion anger malignitetspotentialen som: benign, sannolikt benign, oklar malignitetspotential/malignitet kan ej uteslutas, sannolikt malign, med största sannolikhet malign.

Man bör ha en ultraljudsapparat av hög kvalitet med mycket god upplösning och känslig färgdoppler hos både den vaginala och den abdominella proben. Undersökningen bör utföras såväl transvaginalt som transabdominellt. Målet är att både beskriva själva tumören noggrant och leta efter tecken till metastasering och ascites. Undersökningen bör utföras av läkare med hög kompetens i gynekologiskt ultraljud och helst med specifik kompetens i gynekologisk tumördiagnostik. Adnexexpansiviteter kan indelas i 5 kategorier, se bild:

- **Enrummig**: Inga septa, solida partier eller papillära projektioner. Risk för cancer: 0,6 %.
- **Enrummig med solid komponent**: Enkelrummig, med ett solitt parti eller en papillär projektion. Risk för cancer: 33 %.
- **Flerrummig**: Expansivitet med minst ett septum, det vill säga minst två hålrum, utan solida partier. Risk för cancer: 10 %.
- **Flerrummig med solid komponent**: Flerrummig expansivitet med minst ett solitt parti eller en papillär projektion. Risk för cancer: 41 %.
- **Solid**: Om den solida komponenten utgör minst 80 % av expansiviteten. Risk för cancer: 62 %.

Bild som illustrerar klassificering av adnexexpansiviteter.



BILAGA 2. TILLSTÅND MED FÖRHÖJT CA 125

Tillstånd med förhöjda CA 125-nivåer i serum	Frekvens (%)	CA 125 (enh/ml)	Anmärkning
Epitelial ovarialcancer	80–85	35–25 000	
Stadium I	30–65	35–500	Ascites, cystruptur
Lokal sjukdom (stadium I–IIA)	60–75	35–1 000	ger högsta värden
Avancerad sjd (stadium IIB–IV)	> 85	35–25 000	Mucinösa har lägre värden
Icke-mucinös typ	> 85	35–25 000	Klarcelliga kan ha lägre värden
Mucinös typ	30–40	35–250	
Borderlinetumörer	30–60	35– > 500	
Övriga maligna ovarialtumörer	30–75	35– > 500	
Övrig gynekologisk cancer			
Tubarcancer	50–80	35– > 500	Liknar mycket ovarialcancer
Endometriecancer (avancerad sjd)	20–80	35– > 500	Spridning ger högre värden
Cervixcancer (adenokarcinom)	30–80	35– > 500	Avancerad sjukdom
Uterussarkom	50	35– > 500	
Annan cancer			
Primär serös cancer peritonei, SSPC	> 50	35– > 500	Ekvivalent till ovarialcancer!
Gastrointestinal cancer	20–30	35– > 500	Avancerad sjd
Bröstcancer	12–40	35– > 500	Avancerad sjd
Pankreascancer	30–60	35– > 500	Avancerad sjd
Lungcancer, mesoteliom	30	35– > 500	Avancerad sjd
Benign gynekologisk sjukdom			
Palpabel benign bäckenresistens	15–20	35–250	
Dito med ascites (Meigs syndrom)	> 50	35– > 500	
Endometrios	20–50	35–300	Avancerad sjd ger högre värden
Ovarialkystom, adenofibrom etc.	5–15	35–100	Stora med symtom
Torkverade adnextumörer	?	35–65	Cirkulationspåverkade
Myom, stora	5–15	35–65	
Salpingit, ovarialabscess, PID	20–40	35– > 500	Klara symtom!
Andra benigna tillstånd			
Leversjukdom, mera uttalad	15–50	35–10 000	Ascites ger högsta värden
Peritonit, pankreatit	50?	35– > 500	Allvarliga tillstånd
Hjärtsvikt med pleuravätska	50?	35–250?	Knepig diff-diagnos!
Pleurit, inflammatorisk genes	?	35–?	Knepig diff-diagnos!
Reumatoid artrit, psoriasisartrit	?	35–65?	Knepig diff-diagnos!
Njurinsufficiens, mera uttalad	?	35–?	Sällan problem
Ascites oavsett orsak	Ofta!	35–10 000	Risk för feltolkning!
Fysiologiska tillstånd			
Pågående menstruation OBS!	5–10	35–75?	Fr.a. adenomyos/endometrios
Graviditet	30	35–75	Första trimestern
Referensnivå CA 125 i serum, friska kvinnor	-	< 35	
Förhöjd CA 125, friska kvinnor			
Symtomfria, fertila kvinnor	6	35–75	
Symtomfria, postmenopausala	1	35–65	

BILAGA 3. SNOMEDKODER

Topografikoder

T 80000	Vulva
T 81000	Vagina
T 82000	Uterus (alltid vid hysterektomipreparat)
T 83000	Portio, cervix
T 84000	Endometrium (vid biopsier, skrap m.m.)
T 85000	Myometrium (t.ex. vid lokal resektion av myom, adenomyos m.m.)
T 86000	Tuba
T 87000	Ovarium
T 63850	Oment
T 08000	Lymfkörtlar (alt. T08600 pelvina lgl m.m.)
TY 4100	Region buk
TY 4220	Region navel
TY 4500	Peritoneum
TY 4600	Retroperitoneum

Morfologikoder

M 72000	Hyperplasi
M 69720	Cylindercellsatypi
M 7400 (+ 6, 7)	Skivepiteldysplasi – lätt, måttlig
M 73000	Metaplasi
M 765	Endometrios
M 7651	Adenomyos

Cancer:
Alternativ 5:e siffran: 1 misstanke om cancer alternativt borderline, 2 in situ, 6 metastas av, 7 recidiv, 8 cancer med metastas. 6:e siffran för differentieringsgrad

M 80703	Skivepitelcancer
M 81403	Adenokarcinom
M 83803	Endometrioitt adenokarcinom
M 84413	Seröst (cyst)adenokarcinom
M 84803	Mucinös cancer
M 83103	Klarcellscancer
M 80203	Odifferentierad cancer
M 89803	Karcinosarkom
M 80413	Småcellig cancer
(M 83233	Blandat (mixed) adenokarcinom – alla har inte denna kod, alt. 83203)

BILAGA 4. ICD-10-KODER

ICD-10-koder används i Svenska kvalitetsregistret. Observera att vissa tumörer är anmälningspliktiga men kommer inte inkluderas i kvalitetsregistret, t.ex. benigna tumörer i ovariet.

Registret omfattar patienter med följande diagnoser och tillhörande ICD-10-koder:

Tumörer i äggstockarna – diagnoskoder

D27	Benign anmälningspliktig tumör i äggstocken
D39.1	Borderlinetumör i äggstocken
C56	Malign tumör i äggstocken (inbegriper också t.ex. sarkom)

Tumörer i äggledarna – diagnoskoder

D07.3	Cancer in situ i äggledaren
C57.0	Malign tumör i äggledaren (inbegriper också t.ex. sarkom)

Dåligt definierade tumörer – diagnoskoder

C48.1	Peritonealcancer med ovarialcancerliknande histologi, med specificerad lokalisation (t.ex. oment)
C48.2	Peritonealcancer med ovarialcancerliknande histologi, utan specificerad lokalisation (UNS)
C76.2	Malign tumör i buken
C76.3	Malign tumör i bäckenet

En cancer med den histologiska bilden av en serös ovarialcancer men enbart ytväxt på äggstocken eller enbart med peritoneal utbredning och morfologisk verifikation av frånvaro av växt på äggstocken (ibland benämnt ”serous surface papillary carcinoma; SSPC”) kodas under C48.1 om man kan specificera en

särskild lokalisation eller C48.2 (peritonealcancer UNS med ovarialcancerliknande histologi). Om utgångspunkten är osäker används cancer abdominis (C76.2) eller cancer pelvis (C76.3). Observera att resultatet av senare kirurgi kan medföra att diagnosen ska ändras till cancer ovarii, om detta morfologiskt verifieras. En ny anmälningsblankett ska då registreras.

- Tumör i livmodern eller äggstocken med oklar utgångspunkt (carcinoma corporis uteri et ovarii) kodas, om det inte av anamnesen och kliniska undersökningsfynd går att göra sannolikt vilken av lokalerna som är primär, under malign tumör i de kvinnliga könsorganen med övergripande växt (C57.8). Ska inte registreras i kvalitetsregistret.
- Krukenbergtumör är alltid metastas i äggstocken (oftast från ventrikel) och kodas under C79.6 (sekundär tumör i äggstocken). Ska inte registreras i kvalitetsregistret.
- Benigna tekom ska anmälas till cancerregistret, men inte registreras i kvalitetsregistret.

BILAGA 5 PERFORMANCE STATUS

Performance status enligt ECOG/WHO/Zubrod

0 – Asymtomatisk (fullt aktiv, kan utföra alla aktiviteter som innan sjukdomen debuterade, utan restriktioner).

1 – Symtomatisk men fullt rörlig (begränsningar i fysiskt krävande aktiviteter men rörlig och kan utföra lättare arbeten, till exempel lättare hushållsarbete, kontorsarbete).

2 – Symtomatisk, tillbringar mindre än 50 % av tiden i sängen under dagtid (rörlig och kan ta hand om sig själv men inte utföra något arbete. Är uppegående mer än 50 % under dagtid).

3 – Symtomatisk, är inte sängbunden men tillbringar mer än 50 % av tiden till sängs (kapabel till begränsad självskötsel, ligger till sängs eller sitter i stol 50 % eller mer under dagtid).

4 – Sängbunden (kan inte utföra någon självskötsel).

5 – Avliden.

BILAGA 6. RECIST VERSION 1.1

I regel används DT thorax och buk som underlag för tumörutvärdering av respons. DT thorax och buk bör därför ha utförts före start av antitumoral behandling och tumörlesioner/lymfkörtlar kategoriseras som mätbara eller icke-mätbara enligt följande:

Mätbara
Tumörlesioner (längsta diametern) med ett minimimått på:

- 10 mm vid DT-undersökning
- 20 mm vid lungröntgen
- 10 mm vid klinisk undersökning

Maligna lymfkörtlar

- Lymfkörtlar med korta axeln ≥ 15 mm vid DT-undersökning (lymfkörtlar vars korta axel krymper till < 10 mm anses normala).

Icke-mätbara
Alla andra lesioner inkluderande patologiska lymfkörtlar med korta axeln ≥ 10 till < 15 mm. Därutöver kategoriseras ascites, pleural eller perikardiell vätska och karcinos som icke-mätbara lesioner.

Dokumentation av mätbara (target lesions) och icke-mätbara (non-target lesions) mållesioner
För att bedöma objektiv respons eller progress är det nödvändigt att uppskatta den totala tumörbördan före start av antitumoral behandling och använda denna för jämförelse vid uppföljande undersökningar. RECIST 1.1 anger att dokumentation av maximalt totalt 5 lesioner och maximalt 2 lesioner per organ selekteras (target lesions) före start av antitumoral behandling, och att dessa bedöms vid uppföljande undersökningar. Selektionen görs på basen av tumörstorlek, representation av alla involverade organ och bör vara de som bäst kan följas vid upprepade mätningar. Summan av alla diametrar av de mätbara lesionerna beräknas och denna summa används som referensvärde. Dokumentation ska även göras av icke-mätbara lesioner och anges om de finns eller inte finns vid uppföljning. Numrering av mätningarna underlättar för mottagaren.

Definition av responskriterier enligt RECIST 1.1

Utvärdering av mätbara lesioner

- Komplett respons (CR) = Alla lesioner har försvunnit. Alla lymfkörtlar har kort axis < 10 mm.
- Partiell respons (PR) = Minst 30 % minskning av summan av diametern av mätbara lesioner (target lesions) jämfört med referensvärdet (före start av behandling).
- Stabil sjukdom (SD) = Minskningen eller ökningen är för liten för att kvalificera som PR eller PD, jämfört med referensvärdet.
- Sjukdomsprogress (PD) = Minst 20 % ökning av diametern av mätbara lesioner (target lesions) jämfört med referensvärdet (före start av behandling). Därutöver måste det föreligga en absolut ökning på 5 mm. Tillkomsten av en eller flera nya lesioner betraktas också som progress.

Utvärdering av icke-mätbara lesioner

- Komplett respons (CR) = Alla icke-mätbara lesioner har försvunnit och tumörmarkörnivåer normaliserats. Alla lymfkörtlar har kort axis < 10 mm.
- Icke-CR/Icke-PD = Persisterande icke-mätbara lesioner, en eller flera. Icke-normaliserade nivåer av tumörmarkörer.
- Sjukdomsprogress (PD) = entydig progress av icke-mätbara lesioner.

Tumörutvärdering enligt ovanstående definition av responskriterier görs av klinikern.

Referenser

Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R et al. New response evaluation criteria in solid tumors: revised RECIST guideline (version 1.1). Eur J Cancer 2009;45:228-247.

BILAGA 7. TUMÖRUTVÄRDERING ENLIGT GCIG: CA 125 OCH RECIST

Biokemisk komplett CA 125-respons enligt GCIG (kräver 3 prov):

- Prov 1 ≥ 70 enh/ml och taget inom 2 veckor före cytostatikabehandling. Referensvärde.
- Prov 2 < 35 enh/ml.
- Prov 3 ≤ 110 % av prov 2 och taget ≥ 28 dagar efter prov 2.
- Eventuella prover tagna mellan prov 2 och 3 får inte överstiga föregående prov med mer än 10 %.

Biokemisk partiell CA 125-respons enligt GCIG-kriterier (kräver 3 prov):

- Prov 1 ≥ 70 enh/ml och taget inom 2 veckor före cytostatikabehandling. Referensvärde.
- Prov 2 ≤ 50 % av prov 1.
- Prov 3 ≤ 110 % av prov 2 och taget ≥ 28 dagar efter prov 2.
- Eventuella prover tagna mellan prov 2 och 3 får inte överstiga föregående prov med mer än 10 %.

Provtagning för CA 125 inom 28 dagar från kirurgiskt ingrepp av pleura eller peritoneum är otillförlitligt (551).

Biokemisk progress/recidiv enligt CA 125 för patienter med förhöjt CA 125 (≥ 70 enh/ml) före start av cytostatikabehandling som därefter normaliserats:

- Prov 1 < 35 enh/ml (normalisering efter förhöjt värde).
- Prov 2 ≥ 70 enh/ml, dvs. prov 2 är ≥ dubbla värdet för övre normalgräns.
- Prov 3 ≥ 70 enh/ml och helst ≥ prov 2 (minst 1 vecka emellan provtagningarna).

Biokemisk progress enligt CA 125 för patienter med förhöjt CA 125 (≥ 70 enh/ml) före start av cytostatikabehandling som aldrig normaliserats:

- Prov 1 = nadir-värdet.
- Prov 2 ≥ fördubbling av nadir-värdet.
- Prov 3 ≥ 90 % av prov 2 (minst 1 vecka emellan provtagningarna).

Biokemisk progress enligt CA 125 för patienter med CA 125 inom normalgräns före start av cytostatikabehandling måste vid förnyad provtagning ha minst fördubbling av övre normalgräns (≥ 70 enh/ml) vid två provtagningstillfällen, med minst 1 vecka emellan.

Tumörutvärdering med både RECIST 1.1 och CA 125

Bästa totala respons för patienter med <u>initialt mätbar sjukdom</u> och som är evaluerbara med CA 125 i serum.

Target lesion	Nontarget lesion	Ny lesion	CA 125	Bästa totala respons
CR	CR	Nej	Normal	CR
CR	Kvarvarande, ej PD	Nej	Ej PD	PR
CR	CR	Nej	PR	PR
CR	Ej evaluerad	Nej	PR	PR
PR	Ej evaluerad/Ej PD	Nej	Ej PD	PR
Ej evaluerad	Ej PD	Nej	PR	PR
PD enl. RECIST men med CA 125-respons > 28 dgr efter*				PR
SD	Ej PD	Nej	PR	PR
SD	Ej evaluerad/Ej PD	Nej	Ej PR/Ej PD	SD
PD enl. RECIST men med CA 125-respons ≤ 28 dgr efter*				PD
PD	Oavsett	Oavsett	Oavsett	PD
Oavsett	PD	Oavsett	Oavsett	PD
Oavsett	Oavsett	Ja	Oavsett	PD
Oavsett	Oavsett	Oavsett	PD	PD

Target lesion = mätbar lesion; Nontarget lesion = icke-mätbar lesion;
CR = komplett respons; PR = partiell respons; SD = stabil sjukdom;
PD = sjukdomsprogress
* PD enl. RECIST men med CA 125-respons > 28 dgr efter PD enligt RECIST 1.1 betraktas som PR enligt bästa respons, men om PD enligt RECIST är inom 28 dagar efter provtagningen för CA 125-respons bedöms bästa respons som PD.

Bästa totala respons för patienter <u>utan initialt mätbar sjukdom</u> och som är evaluerbara med CA 125 i serum.

CA 125	Nontarget lesion**	Ny lesion	Bästa totala respons
Respons och normalt CA 125	CR	Nej	CR
PR	Ej PD	Nej	PR
CA 125 < 35, men ej respons	Kvarvarande/Ej PD	Nej	SD
Ej PR/Ej PD	Ej PD	Nej	SD
PD	Oavsett	Oavsett	PD
Oavsett	Otvetydig PD	Oavsett	PD
Oavsett	Oavsett	Ja	PD

** Icke-mätbara lesioner inkluderar ascites och peritoneala förtjockningar

Definition av tumörprogression efter primär behandling vid ovarialcancer enligt förslag från GCIG (552)

GCIG-subgrupp	RECIST Mätbar/icke-mätbar sjukdom		CA 125-DEFINITION PROGRESS/RECIDIV
A. CA 125 förhöjt primärt, men normalt värde efter avslutad behandling	Jämfört med referensundersökningen, minst 20 % ökning av summan av diametrar (RECIST 1.1) eller ny lesion eller otvetydig progress av icke-mätbar lesion	O C H / E L L E R	CA 125 ≥ 70 vid 2 provtagningstillfällen
B. CA 125 förhöjt primärt, men normaliserades INTE vid avslutad behandling	Som för ovan		CA 125 ≥ nadir-värde vid 2 provtagningstillfällen
C. CA 125 normalt före start av primär behandling	Som för ovan		CA 125 ≥ 70 vid 2 provtagningstillfällen

BILAGA 8 MEMORIAL SYMPTOM ASSESSMENT SCALE

MEMORIAL SYMPTOM ASSESSMENT SCALE

Namn	Datum

Instruktioner: Nedan följer en lista på 10 symtom. Läs varje symtom noggrant. Om du har haft något av symtomen under den senaste veckan, fyll i hur **OFTA** du har haft det, hur **SVÅRT** det vanligen var och hur mycket det **BESVÄRAT** eller **BEKYMRAT** dig genom att ringa in den siffra som bäst överensstämmer. Om du inte har haft ett symtom skriv ett X i kolumnen märkt "Har **INTE h**aft".

Under senaste veckan Har du haft något av följande symtom?	Har **INTE** haft	Om JA Hur **OFTA** har du haft symtomet?				Om JA Hur **SVÅRT** var det?				Om JA Hur mycket **BESVÄRADE** eller **BEKYMRADE** det dig?				
		sällan	***ibland***	***ofta***	***Nästan alltid***	***lindrigt***	***måttligt***	***svårt***	***mycket svårt***	***inte alls***	***lite grann***	***något***	***ganska mycket***	***mycket***
Koncentrationssvårigheter		1	2	3	4	1	2	3	4	0	1	2	3	4
Smärta		1	2	3	4	1	2	3	4	0	1	2	3	4
Ingen ork		1	2	3	4	1	2	3	4	0	1	2	3	4
Illamående		1	2	3	4	1	2	3	4	0	1	2	3	4
Domningar/stickningar i händer och fötter		1	2	3	4	1	2	3	4	0	1	2	3	4
Ledsen		1	2	3	4	1	2	3	4	0	1	2	3	4
Oro		1	2	3	4	1	2	3	4	0	1	2	3	4
Nedsatt sexuell lust och aktivitet		1	2	3	4	1	2	3	4	0	1	2	3	4
Nedsatt matlust		1	2	3	4	1	2	3	4	0	1	2	3	4
Förstoppning						1	2	3	4	0	1	2	3	4

OM DU HAR HAFT ANDRA SYMTOM UNDER DEN SENASTE VECKAN, FYLL I LISTAN NEDAN OCH ANGE HUR MYCKET SYMTOMET BESVÄRAT ELLER BEKYMRAT DIG.					
Annat:	0	1	2	3	4
Annat:	0	1	2	3	4
Annat:	0	1	2	3	4

Referens:

Portenoy, R. K., Thaler, H. T.,Kornblith, A. B., Lepore, J. M., Friedlander-Klar, H., Kiyasu, E., et al. The Memorial Symptom Assessment Scale: an instrument for the evaluationof symptom prevalence, characteristics and distress. Eur J Cancer 1994;30A(9),1326-

REGIONALA
CANCERCENTRUM
I SAMVERKAN

Rekommendationer utarbetade av nationell arbetsgrupp och fastställda av Regionala cancercentrum i samverkan 2015-06-04.