Äggstockscancer
Nationellt vårdprogram
## Versionshantering

<table>
<thead>
<tr>
<th>Datum</th>
<th>Beskrivning av förändring</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>2013-11-18</td>
<td>Version 1.1. Reviderad stadieindelning, gäller fr.o.m 2014-01-01, se kap 11</td>
</tr>
</tbody>
</table>

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 överenskommna 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: 978-91-87587-14-6

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 Årftlig 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 bäcknen ....................................... 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 .......................................................... 52
5.4.2.2 Datortomografi ............................................... 53
5.4.2.3 Magnetresonanstomografi .................................. 53
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 tumörmrkörer i preoperativ differentialdiagnostik .................................................................61
5.6.2.1 HE4 .................................................................................................................................................61
5.6.2.2 Kombinationen HE4 och CA 125 i jämförelse med RMI-index61
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 tumörmrkörer .................................................................................................63
5.6.2.10 Tumörmrkörer 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.................................................................64
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
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
10.1.3 Magnetresonanstomografi (MRT)........................................... 125
10.1.4 Positronemissionstomografi (PET-CT) ............................. 125
10.2 Platinumfritt intervall (PFI) ................................................. 126
10.3 Asymptomatiska 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 Ljusande 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
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 epitelia 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 allmänheten och vårdgivare om symtom som kan tyda på ovarialcancer. Följande symtom bör föranleda snar utredning: ihållande utspänd buk (uppblåsthet), snabb mätnadskänsla 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.


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 stadielindelning: Kirurgisk stadielindelning bör göras enligt FIGO-systemet och utföras av en gynekologisk tumörkirurg. Lymfkörtelutrymning bör utföras i stadium 1.

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

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

Kvalitetsregistrerings: 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.


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 peritoneal- och tubarcancer handläggs, studieindelas 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


1.2 Förändringar jämfört med tidigare version

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


Ny är också rekommendationen om bevacizumab (Avastin®) i kombination med cytotstatikabehandling (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 linjorganisationer 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 sjukskötterkerepresentanter, 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-Kühler, medicine doktor, överläkare, kvinnokliniken
Marie Svahn, 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, specialistjuksköterska, kvinnokliniken, Kärnsjukhuset i Skövde
Hirouth Teleste Senbit, specialistjuksköterska, 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


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 används 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

18
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, jämlig 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).

![Geografisk spridning av ovarialcancer](image)

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


I Sverige utgör ovarialcancer, inklusive tubarcancer, 3 % av all kvinnlig cancer. År 2012 diagnostiserades 694 nya fall (1). Incidensten 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 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.

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

<table>
<thead>
<tr>
<th>Region</th>
<th>Antal fall</th>
<th>Åldersstandardiserad incidens/100 000</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Stockholm/Gotland</td>
<td>140</td>
<td>16,9</td>
</tr>
<tr>
<td>Uppsala/Orebro</td>
<td>149</td>
<td>16,9</td>
</tr>
<tr>
<td>Sydöstra</td>
<td>80</td>
<td>18,0</td>
</tr>
<tr>
<td>Södra</td>
<td>128</td>
<td>18,2</td>
</tr>
<tr>
<td>Västra</td>
<td>121</td>
<td>15,1</td>
</tr>
<tr>
<td>Norra</td>
<td>52</td>
<td>13,7</td>
</tr>
<tr>
<td>Riket</td>
<td>670</td>
<td>16,6</td>
</tr>
</tbody>
</table>

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

3.1.2 Dödlighet

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

<table>
<thead>
<tr>
<th>Stadium</th>
<th>Antal fall</th>
<th>Andel</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>I</td>
<td>893</td>
<td>29 %</td>
</tr>
<tr>
<td>II</td>
<td>318</td>
<td>10 %</td>
</tr>
<tr>
<td>III</td>
<td>1 379</td>
<td>44 %</td>
</tr>
<tr>
<td>IV</td>
<td>497</td>
<td>16 %</td>
</tr>
<tr>
<td>Okänt</td>
<td>30</td>
<td>1 %</td>
</tr>
<tr>
<td>Total</td>
<td>3 117</td>
<td>100 %</td>
</tr>
</tbody>
</table>


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

3.1.3 Relativ överlevnad


Ökningen gäller framför allt 1- och 2-årsöverlevnaden (korttidsöverlevnaden). Under perioden 2005–2009 var den relativta 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 återspeglpa variationer i det primära omhändertagandet.

Den relativta 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, jämför den relativta 5-årsöverlevnaden för tio vanliga

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).


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. Utitrån histopatologi, immunhistokemi och molekylära genetiska analyser kan fem huvudtyper urskiljas: höggradig serös cancer (HGSC), endometrioid cancer (EC), klarcellig cancer (CCC), mucinös cancer (MC) och läggradig 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 cytotstatika 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 läggradig serös ovarialcancer.

HGSC är den vanligaste tumörtypen (70 %) och är vanlig 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).


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).


3.2.4 Mucinös ovarialcancer


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-pills 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 spela 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 Förvärade 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 klart att barnlöshet är en riskfaktor för epitelial ovarialcancer.

Infertilitet förefaller öka risken för epitelial ovarialcancer i de flesta studier men förekomsten av andra samtida 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.


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 exogenta 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 erhålla 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.


3.3.6 Talkpuder och asbest

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. Åven 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 borderline-tumörer, möjligt 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.

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 Åftlig ovarialcancer.

3.4.4 Tubarligation, salpingektomi, SOE, hysterektomi

Majoriteten av studier visar att tubarligation (steriliseringsmetod 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 anförsats som tänkbara förklaringar. När data från 13 populationsbaserade fall-kontrollstudier (av 10 157 patienter med ovarialcancer och 13 904 kontroller) poolades fanns fann man att tubarligation var associerat 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 inkluderte 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 salpingoofoorektomi 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 antinflammatoriska 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 metaanalyser av 14 fall-kontrollstudier och 7 kohortstudier har man inte funnit några statistiska samband, dock en viss trend som möjlichen 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

<table>
<thead>
<tr>
<th>Sammanfattning</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>• Hög konsumtion av fett är en möjlig riskfaktor för att insjukna i ovarialcancer. (⊕⊕)</td>
</tr>
<tr>
<td>• Fysisk aktivitet har möjligen en skyddande effekt mot att insjukna i ovarialcancer. (⊕)</td>
</tr>
<tr>
<td>• Övervikt är en riskfaktor för viss typ av ovarialcancer. (⊕⊕⊕)</td>
</tr>
<tr>
<td>• Rökning ökar risken för viss typ av ovarialcancer. (⊕⊕⊕)</td>
</tr>
</tbody>
</table>

4.1.1 Kost

Kostens roll för utvecklingen av ovarialcancer är oklar. En enda interventionstudie 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 isoflavon, 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).

Sammanfattning avsvis 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 övertykt (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 övertykt 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 övertykt 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 salpingoofoorektomi 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.
- Profylaktisk SOEB bör utföras efter avslutat barnfödande 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 bädde till den mikroskopiska undersöknningen.
- 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.

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 förstgradssläktning 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).


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). Livstidrisken 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).


Studier av BRCA-mutationsbärare som genomgått profylaktisk bilateralt salpingoorektomi (SOEB) har visat att BRCA-associierad 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 redivisituationen svarar BRCA-bärare oftare på såväl platinum- som icke-platinum innehållande regimer jämfört med mutations-negativa patienter (78).

Poly(ADP-Ribo)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-associierade tumörerna karaktareras av MSI, vilket innebär instabilitet i repetitiva frekvenser av nukleotider i DNA, samt av defekt MMR-protein i tumörvävnen 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

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).


4.2.1.3 Lägespecifik hereditär ovarialcancer


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


Hos en frisk kvinna som är förstagradssläkting till en mutationsbärare, men inte lättn testa sig så är livstidsrisken för bröst- och ovarialcancer åldersberoende och för en ung kvinna ungefär hälften jämfört med mutationsbäringarna i samma ålder. Dessa kvinnor bör erbjudas presymptomatisk testning samt samma uppföljning som mutationsbäringarna.
Flera studier pågår om screening med gynekologisk undersökning inklusive vaginalt ultraljud och CA 125 av kvinnor med årtligt 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. Koloskopier 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 salpingooorektomi (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).


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


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

4.3.1 Screening av asymptomatiska kvinnor med låg risk

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

Flera randomiserade studier utvärderar effekten av screening med CA 125 och ultraljud av asymptomatiska 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 nyligen publicerad systematisk översikt visar att screening av asymptomatiska huvudsakligen postmenopausala kvinnor inte minskar den totala dödligheten (   ) och förefaller inte minskar 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 asymptomatiska kvinnor med hög risk

### 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 ärfighet för bröst- eller ovarialcancer) anger något av följande symtom minst 12 gånger per månad:
    - ihållande utspänd buk (uppbästhet)
    - snabb mättnadskänsla eller aptitförlust
    - bäcken- eller buksmärta
    - ökande urinläckningar.
    Symtomet ska ha uppkommit det senaste året.

- Blodprovstagnings 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 diagonaleras ofta i ett avancerat skede (stadium III–IV), vilket reflekterar avsaknad av tidig diagnostik med screening och sjukdomens specifika symtom. Symtomen är vanligt förekommande i befolkningen och kan föra tankarna till normalt åldrande eller andra sjukdomstillstånd. Diagnosen kan fördöjas 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, uppbästhet, ökande urinläckningar, ökat bukomfång, aptitförlust och olaga eller postmenopausala blödningar rapporteras ofta 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, uppbästhet, 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 (ΘΘ) 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**

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


Lymfatisk spridning till lymfkörtlar i bäcken och paraaortal 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 lymskkörtelmetastaser. I en fransk studie har förekomsten av lymskkörtelmetastaser 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 levit med sin sjukdom under flera år. Spridning kan även ske till andra parenkymatösa organ, såsom mjölte, 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 expansivitet undersöks med förnyat ultraljud efter 6 veckor om det finns diagnostiska tveksamheter, i övriga fall behövs ingen uppföljning.
- Asymptomatiska, 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 bäcken 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 samarbeten 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 finnåspunkteras 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 Tumörmärkare
Analys av CA 125 ska göras vid utredning av misstänkt ovarialcancer, se även avsnitt 5.6 Tumörmärkare 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, menopaussstatus 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 konkludera författarna att RMI I enligt Jacobs och medarbetare (127) var överlägsen i sensitivitet och specifiteten jämfört med övriga modeller. Vid brytpunkt på RMI = 200 var sensitiviteten 78 % (95 % CI 71–85 %) och specifiteten 87 % (95 % CI 83–91%).
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 \( RMI = M \times U \times CA \ 125 \)

- Menopausstatus poängsätts som
  - \( M = 1 \) om premenopausal, eller < 50 år vid tidigare hysterectomi
  - \( M = 3 \) om postmenopausal, eller ≥ 50 år vid tidigare hysterectomi

- Ultraljudsfynden 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](http://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).


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

<table>
<thead>
<tr>
<th>Rekommendationer</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>• Ta prov för tumörmrkör CA 125. Ta prov för CEA och CA 19-9 om det inte har gjorts.</td>
</tr>
<tr>
<td>• För kvinnor &lt; 40 år, komplettera med provtagning för alfafetoprotein (AFP) och beta human chorionic gonadotrophin (beta-hCG). Spara ett fryst blodprov för eventuella kompletterande serumtumörmrkörer (till exempel inhibin, AMH, HE4, CA 15-3).</td>
</tr>
<tr>
<td>• Vid markörprofil CA 125/CEA kvot &lt; 25 eller tarmsymtom, eller om biopsi visat oklar histologi, rekommenderas gastrointestinal utredning.</td>
</tr>
<tr>
<td>• Utför DT av thorax och buk.</td>
</tr>
<tr>
<td>• Utför pleurocentes och laparocentes med cytologi vid pleuravätska respektive asites.</td>
</tr>
<tr>
<td>• Vid spridd malignitet av oklar primaritet, bör ultraljudsledd mellannåls- eller finnålsbiopsi övertagas för att fastställa diagnos.</td>
</tr>
<tr>
<td>• 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 bäckeskirurgi.</td>
</tr>
<tr>
<td>• 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.</td>
</tr>
<tr>
<td>• 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).</td>
</tr>
<tr>
<td>• Om cytostatikabehandling planeras starta utan histologisk diagnos bör kvinnan informeras om tänkbara vinster och risker med behandlingen.</td>
</tr>
<tr>
<td>• Samtliga fall med misstänkt avancerad ovarialcancer bör diskuteras på en multidisciplinär konferens.</td>
</tr>
</tbody>
</table>

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 Laboratorianalys

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 serumanalyser 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 friyes 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 högspecialerat ultraljud i utredningen kan med hög säkerhet bedöma expansivitens malignitetspotential. För en detaljerad beskrivning av vad som ingår i en högspecialerad 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 kartläggnings avsedde är en viktig del i de 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 stadieläggningen.

5.3.1.4 MRT av lilla bäckenet

MRT av lilla bäckenet kan komplettera datortomografi för en bättre preoperativ kartläggnings vid utredd tumöröverväxt i bäcken 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

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 ventrikeltumor.

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 mellannäls- eller finnälsbiopsi utföras för verifiering och stadicindelning.

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. Asymptomatiska 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 adnexexpansivitet (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 %, specifitetsvärdet 94 %, positivt prediktivt värde (PPV) 88 %, negativt prediktivt värde (NPV) 96 % och accuracy 92 %. I ett mindre antal fall (cirka 6 % i ett oselektat 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 klasa adnexexpansiviteter och att ”simple rules” fungerar även när det används av icke-expert (143, 144). Man kan med ”simple rules” klasa 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 klasas 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 klasas 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 klasas som malign om den har minst ett av nedanstående kriterier men inget av de benigna kriterierna:
- Oregelbunden solid expansivitet
- > 4 papillära projektioner
- Oregelbunden, flerrumig expansivitet med solid komponent > 10 cm
- Förekomst av ascites
- Kraftigt blodflöde

Benigna (B) kriterier: En förändring klasas 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 flerrumig 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 normalföande som inte behöver följas upp, då malignitetsrisken är mindre än 1 % (141). Hos symptomfria 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 metanlyser (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 diagnosiskt tillförlitligheten ytterligare (Thomassin-Naggara et al. 2011). Genom att addera dynamiska perfusionsviktade sekvenser under gadolinium-kontrasstillförsel 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 bäckenvägar eller ascites eller pleuravätska ökar sannolikheten för malignitet. För MRT gäller att en låg T2-signal och låg signal på DWI ($b = 1 \text{ 000 sec/mm}^2$) 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, hydroureter eller venös trombos
3. excludera 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


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 metastaser. 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 Douglassi, 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.


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 Magnetresonansstomografi

Med sin goda vävnadstjocklek 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 tidkrävande 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 m²) 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 denagnostiska tillförlitligheten för att bedöma adnexexpansvärden samt kartlägga spridningen av ovarialcancer, jämfört med endast 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 stadielokalisation, 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 utförmning 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 primärunnersökningen:

- 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).
- Nyttillkomna 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


5.5.2 Peroperativ diagnostik

Under operation kan fryssnittsdagnostik göras (160, 161), i första hand för att avgöra det fortsatta kirurgiska ingreppet. Fryssnittstechniken ger dock ingen fullständig bild av tumören, särskilt med tanke på epiteliala tumörers heterogenitet i ovariet (13). Det är visat att fryssnittsdianosen 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 frysnittat 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 subspecialiserings 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:**


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.
- Provsvaret 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 provsvaret bör ges, utan även om innebörd och eventuell utredning eller åtgärd.

Den kliniska nytta 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 tumörreceptorer och serum hos mer än 80 % av alla fall med icke-mucinöös ovarialcancer, men förekommer inte i lika hög grad vid de mucinösa formerna. Endast 30–40 % av patienterna med mucinöös 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

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 mätvärden med ≥ 50 % är kliniskt signifikant. En förändring av mätvärden med < 50 % kan däremot inte anses säker, förrän den verifcerats 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 säkerställt. 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 endast förhöjt CA 125-värde i serum kan orsakas av flera benigna tillstånd (se bilaga 2). Flera av dessa ger dock uppenbara kliniska symptomer och erbjuder därför sällan diagnostiska svårigheter. Vid upprepade prov sjunker CA 125 i takt med respektive sjukdoms utläkning. Icke-gynäkologiska maligniteter är oftast avancerade och CA 125 är förhöjt. Det är dock viktigt att känna till att inflammatoriska sjukdomar i bukhlären samt ascites utan malignitet kan ge ospecifikt stegrade, höga värden liksom tillstånd med pleuravärtska, perikardvätska eller hjärtsvikt. Efter stor bukkirurgi kan ospecifikt förhöjda CA 125-värden ofta ses. Hos fertila kvinnor kan 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 symptomer. För avancerad ovarialcancer i stadium II–IV är sensibiliteten 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 ovariалcancer 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 färre resultater 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, 22 bordertumörer, 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 risk 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 mucinösa 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


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 epithelial 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 tumörmärke i dessa fall. Förhöjda nivåer av inhibin i serum påvisas ofta även vid mucinös ovarialcancer.

5.6.2.9  **Paneler med multipla tumörmärken**

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

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


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

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


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 lymfökarlor i bäckenet och paraaortal, kan specifikt 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 tumörögon. En normal CA 125-nivå vid kur nr 4 indikerar god effekt av cytostatikan, men utesluter inte kvarvarande sjukdom.

Prov rekommenderas alltid före och efter kirurgi, vid utvärdering, behandlingsbyte eller avslutande av behandling. Enklast tas prov före varje cytostatikkur. 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 felaktighet 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 endast en sjunkande trend i serum av CA 125 för att definiera respons. Rustin och medarbetare har utarbetat specifika CA 125-kriterier, som definierar såväl tumörrespns 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 sjuksomrecidiv eller progress, om benigna tillstånd såsom akuta inflammationer och hjärtsvikt utesluts 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 klarcelllig 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 fatala fall som har klar sjukdomsspridning initialt. CA 125-trenden kan då även spegla sjukdomssförloppet. 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 epithelial ovarialcancer. Samma rekommendationer för användning av CA 125 i klinisk rutin gäller därför vid dessa tillstånd som vid ovarialcancer.

Fördjupningslitteratur


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 neoplasia (/2) eller malign (/3). Klassifikationen är modifierad jämfört med den tidigare utgåvan och har tagit hänsyn till ökad förståelse av dessa tumörer (180).

<table>
<thead>
<tr>
<th>Tumörtyp</th>
<th>ICD-O-kod</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Serööst cystadenom</td>
<td>8441/0</td>
</tr>
<tr>
<td>Serööst adenofibrom</td>
<td>9014/0</td>
</tr>
<tr>
<td>Serööst ytpapillom</td>
<td>8461/0</td>
</tr>
<tr>
<td>Serös borderlineumor (sBOT)</td>
<td>8442/1</td>
</tr>
<tr>
<td>sBOT, mikropapillär</td>
<td>8460/2</td>
</tr>
<tr>
<td>Låggradig serös cancer</td>
<td>8460/3</td>
</tr>
<tr>
<td>Höggradig serös cancer</td>
<td>8461/3</td>
</tr>
<tr>
<td>Mucinööst cystadenom</td>
<td>8470/0</td>
</tr>
<tr>
<td>Mucinööst adenofibrom</td>
<td>9015/0</td>
</tr>
<tr>
<td>Mucinös borderlineumor</td>
<td>8472/1</td>
</tr>
<tr>
<td>Mucinös cancer</td>
<td>8480/3</td>
</tr>
<tr>
<td>Seromucinööst cystadenom</td>
<td>8474/0</td>
</tr>
<tr>
<td>Seromucinööst cystadenofibrom</td>
<td>9014/0</td>
</tr>
<tr>
<td>Seromucinös borderlineumor</td>
<td>8474/1</td>
</tr>
<tr>
<td>Seromucinös cancer</td>
<td>8474/3</td>
</tr>
<tr>
<td>Endometrioid cystadenom</td>
<td>8380/0</td>
</tr>
<tr>
<td>Endometrioid adenofibrom</td>
<td>8381/0</td>
</tr>
<tr>
<td>Endometrioid borderlineumor</td>
<td>8380/1</td>
</tr>
<tr>
<td>Endometrioid cancer</td>
<td>8380/3</td>
</tr>
<tr>
<td>Klarcelligt cystadenom</td>
<td>8443/0</td>
</tr>
<tr>
<td>Klarcelligt adenofibrom</td>
<td>8313/0</td>
</tr>
<tr>
<td>Klarcellig borderlineumor</td>
<td>8313/1</td>
</tr>
<tr>
<td>Klarcellscancer</td>
<td>8310/3</td>
</tr>
<tr>
<td>Brennertumor</td>
<td>9000/0</td>
</tr>
<tr>
<td>Brennertumor, borderline</td>
<td>9000/1</td>
</tr>
<tr>
<td>Brennertumor, malign</td>
<td>9000/3</td>
</tr>
<tr>
<td>Odifferentierad cancertyp</td>
<td>8020/3</td>
</tr>
<tr>
<td>Karcinosarkom</td>
<td>9780/3</td>
</tr>
</tbody>
</table>
Detta kapitel baserar sig på de kvalitetsrekommendationer som KVAST-gruppen i Svensk förening för patologi utarbetat för ovarialkarzinom samt primärt karzinom 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 (cellytyp). 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 mullersk 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. Uppkastet i mesotel med müllersk metaplasi är en modell. Då små adenokarzinom 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 adenokarzinom i peritoneum gäller dock att ovarier och tubor ska vara tumörfria.

6.1.2 Handhavande av preparat

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

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**


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. Tumörvolyxen 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 tumörsansprang från tuborna oftast debuterar i den delen, samt en uterosnära skiva, för identifiering av eventuell tumörväxt mellan tuba och uterus. Vid profylaktisk kirurgi på grund av ärtlig 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 Buxsköljvättska

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:


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.


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 båddas. PMP med intestinal fenotyp kan även ses vid den sällsynta uppkomsten av primärt intestinalt adenokarcinom i ovariet ur ett mobet teratom.

Enligt WHO kan PMP delas in i hög- och låggradig utifrån cellhalt, atypigrad m.m. Vid läggradiga mucinösa tumörer (low-grade appendiceal mucinous neoplasms, LAMN) utgången från appendix kan stemmet 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 åkomena är beroende på graden av atypi i epiteten. Tio-årsöverlevnaden för läggradiga tumörer (högt differentierade) är 68 %, för intermediära 38 % och för höggradiga (lägt 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 tumörörekomst i uterus, ange spridning eller simultana tumörer.

**Diagnos:** Tumörtyp, origo (höger, vänster, peritoneum, bilateral), 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


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 kärmatypier
- Mitoser
- Epitelproliferationer, ofta papillär med ”tufting” (tofsighet) och avknoppande epitelförband.

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

Spridda små foci med mikropapillär eller kribiform växt kan ses i borderlinetumörer. Med mikropapillär växt menas ”icke-hierarkiskt förgrenade” utskott 5 gånger så långa som breda. Mindre vanligt är solida eller kribiforma
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 ”läggradig serös icke-invasiv tumör” eller ”läggradigt 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 läggradig 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 ansamlings eller dissocierte med atypiska celler i lakunära hålrum, av samma typ som eller med mer riklig cosinofil 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 peritonealinnan, 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 riktigt med bägarceller som prolifererar i filiforma papiller, med kärntypier, mitoser och minskad mucinproduktion. Den immunhistokemiska profilen är lik mucinösa tumörer i andra organ.

6.1.7.1.2.1 Intraepitelialt karzinom

Mucinös borderlinetumör med intraepitelialt karzinom i stadium I har utmärkt prognos med 95–100 % 5-årsöverlevnad. Kriteriet för detta är icke-invasiv tumörväxt med grav kärntyp.
6.1.7.1.2.2 Mikroinvasion
Mikroinvasion definieras som strömainvasion 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).

6.1.7.1.4 Endometrioid borderlinetumör (ICD-O 8380/1)
Dessa är ovanliga tumörer (0,2 % av alla epiteliala ovarialtumörer) med två karakteristiska arkitektontiska 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 mikropapillärt 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 stadien då tumören har spritt sig till övriga organ i bukhålen 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 endometriotyp.

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

6.1.7.2.2 Mucinös ovarialcancer (ICD-O 8480/3)

Mucinösa tumörer med expansivt växtsätt (så kallat expansile infiltration) med tättliggande körtlar utan eller med minimal stromainvasion definieras som invasiva cancarr 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 kärntyper, ofta riklig eosinofil cytoplasm 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 bilateral. 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 endometrioïda ovarialcancer utgår från en malignifiering av endometrios. Dessa tumörer med relation till endometrios är högt differentierade och oftast i stadium I.

Samtidig (synkron) endometrioïd cancer i ovarium och uterus ses i cirka 15–20 % av fallen. Läggradig endometrietumör, associerad med hyperplasi utan endometrioinvasion, talar för simultan ovarialtumör framför allt om endometrios, adenofibrom eller endometrioïd borderline tumör 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 endometrioïda tumörer med sex-cordmönster från Sertoli-Leydige celltumörer (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 kärntyper och klar cytoplasma kan förväxlas med mucinösa eller klarcelliga tumörer.

6.1.7.2.4 Klarcellig ovarialcancer (ICD-O 8310/3)


6.1.7.2.4.1 Differentialdiagnos

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

6.1.7.2.5 Carcinosarkoma ovarii (ICD-O 8980/3)

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

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 Brenntumör (ICD-O 9000/3)**


6.1.7.2.7 **Odifferentierat karcinom**

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

6.1.7.3 **Tumögradering 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 kärntyp. 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


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

Morfologi
- Serös låggradig cancer (LGSC)
  Mitoser: Vanligen < 10–12 mitoser/10 hpf
  Immunhistokemi: ”Wild-type” infärgning i p53, fokal, fläckvis.
- Serös höggradig cancer (HGSC)
  Kärnatyp: Stora atypiska celler med tydlig nukleol, stor variation i kärnstorleken > 3 ggr.
  Mitoser: Rikliga (> 12/10 hpf), ofta abnorma.
  Immunhistokemi: P53 är diffust (> 75 %) och starkt positiv i 90 % av fall, och i 10 % av fallen muterad så att immunhistokemin blir helt negativ (mindre än wild-type).

6.1.7.4 Peritonealcancer (cancer i bukbinnan) 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 cercotypen 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 kärnatyp, 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 salpingoofoorektomi, all tubar- och ovarialvävnad bör båddas.

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


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 behandlingsrekkommendationer 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 parenkmatösa metastaser (stadium IVB).

Stadieindelningen är kirurgisk och enligt FIGOs regler för klassifikation ska histologisk verifikation av diagnosen föreligga. Enligt dessa regler ska laparotomi utföras innefattande bukcytologi, hysterektomi, salpingoofoorektomi bilateral, 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-stadiëndelning för ovarial-, tubar- och primär peritonealancer 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 peritonealancer
  - **IIA** Tumörutbredning till och/eller implantationer på uterus och/eller tubor och/eller ovari
  - **IIB** Tumörutbredning till andra pelvina intraperitoneala vävnader

**Stadium III**
- Tumören engagerar ena eller båda ovarierna eller tuborna eller är en primär peritonealancer, 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)** All metastas ≤ 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 tumöregagemang 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 IVC).

6.3 Prognostiska faktorer

En prognostisk faktor ger information om det sannolika sjukdomsförloppet (sjukdomens naturalförtroendet) till skillnad från en behandlingsprediktiv faktor som ger information om sannolikheten att vara 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 (ΘΘ)

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 ovarialcancerdiagnostiseras 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 väsentlig högre 5-årsöverlevnad vid stadium IIIA (47 %) jämfört med stadium IIIC (33 %).

6.3.1.2 Betydelse av lymfkörtelmetastaser

Lymfkörtelmetastaser vid tidig ovarialcancer är viktigt att utföra för korrekt stadiindelning och riskbedömning. Enligt den nya FIGO-stadiindelningen klassificeras ovarialcancer med retroperitoneala lymfkörtelmetastaser till stadium IIIA1 (196). Cirka 10 % av ovarialcancer med spredning utanför bäcken närmast är enbart lokalisert 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 lymfkörtelutnyttning 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 inkludera 427 patienter utvärderade effekten av systematisk lymfkörtelutrymning jämfört med enbart resektion av förstorade lymfkörtlar (204). Resultaten visade en förlängd progressionsfri överlevnad motsvarande 5 månader för gruppen som genomgick 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

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 multivariat 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 lägt versus högt differentierade tumörer.

Även gradering av serös cancer enligt Malpickriterierna (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).


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 ognynsam 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 och en HR på 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 högskrisk (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 tumöreducerande 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 associerad 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
medianet 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 var 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 fördöjning av starten var associerad
med tidigare cancerrecidiv (HR 1,04, 95 % CI 0,97–1,11, per veckas fördöjning)
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
modifera 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 bländade pathologer. 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 cancerspecifikt 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-specifikt 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.


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 finnälsaspirat). 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, finnälsaspirat, 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 multidisciplinära 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 histogramisk information de vanligaste orsakerna till fördöjt beslutsfattande (237). Schemalagd förberedelsetid för alla deltagande specialiteter, träning i samarbete och ledarskap samt deltagande av kontaktssjukköterskor rekommenderas för att kompensera dessa tillkortakommanden.


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 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 kontaktjukskötterska på hemortssjukhuset som kan koordinera vårdkedjan. Patienten ska alltid veta var och till vem hon kan vända sig till.

Inför att patienten ska börja cytostatikabehandling informerar kontaktjukskötterskan 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 kontaktjukskötterskan samt övriga sjukskötterskor som vårder 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 patientcenterade 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


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 avräda 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 stadieprocedure inkluderande pelvin och paraaortal lymfkörtelutrymning bör utföras vid presumtivt stadium I. Detta kan ske som ett två-stegsförarande. Lymfkörtelutrymning kan undvagas vid läggradig serös eller högt differentierad endometrioid ovarialcancer i presumtivt stadium IA eller IB, samt vid mucinös ovarialcancer i presumtivt stadium I (stadium IA–IC). (⊕⊕⊕)
- En komplett kirurgisk stadieprocedure inkluderande pelvin och paraaortal lymfkörtelutrymning bör utföras vid presumtivt stadium I. Detta kan ske som ett två-stegsförarande. Lymfkörtelutrymning kan undvagas vid läggradig 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 läggradig serös, högt differentierad endometrioid oder 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. (⊕⊕⊕)
- "Restaging"-operation: Kirurgi för stadieindelning, när optimal stadieindelning inte har utförts vid primäroperationen.


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 tumörreduera 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.


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


### 9.2.2 Principer för kirurgisk stadieindelning och operationsjournal


<table>
<thead>
<tr>
<th>Kirurgiska principer för stadieindelning:</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>• Medellinjesnitt (eller paramediansnitt) för god tillgänglighet till bukhålan.</td>
</tr>
<tr>
<td>• Ascites eller buksöljvätska för cytologi, med undantag för stadium III–IV.</td>
</tr>
<tr>
<td>• 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).</td>
</tr>
<tr>
<td>• Multipla systematiska biopsier för stadieindelning från högra diafragmakupolen (kan ersättas med cytologprov taget med borste), paracoliska rännorna, bäckenväggarna, fossa ovarii, blåsperitoneum samt fossa Douglas.</td>
</tr>
<tr>
<td>• Biopsi eller resektion av alla adherenser till tumören.</td>
</tr>
<tr>
<td>• Exstirpation av metastassuspekta förändringar inklusive förstorade körtlar.</td>
</tr>
<tr>
<td>• Bilateral salpingoofforektomi (SOEB) samt total hysterektomi.</td>
</tr>
<tr>
<td>• Omentresektion, eventuellt med mobilisering av kolonflexurer.</td>
</tr>
<tr>
<td>• Lymfkörtelutrymning paraaortalt och på bäckenväggarna (indikation se nedan).</td>
</tr>
<tr>
<td>• Appendektomi.</td>
</tr>
</tbody>
</table>
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 bilateral i bäckenet.
- Lymfkörtelutrymning bör endast undvaras vid läggradig 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 medial om a. iliaca externa, ventralt till cirkumflexa iliaca venen, obturatoriuslogen ovan n. obturatorius och anteriort om a. iliaca communis.
- ”Paraaortal” tas lymfkörtlarna bort precavalt, interaortocavalt och paraaortal 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 bilateral 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 ipsilateral körtlar i bäckenet hos 39 %, enbart kontralateralt hos 16 % och bilateral körtlar hos 45 % (219, 243). Förekomsten av ipsilateral paraaortala lymfkörtlar anges vara 52 %, enbart kontralateral 18 % och bilateral paraaortala 30 % (219, 243).
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: (ΘΘ)
  - läggradig serös, mucinös eller högt differentierad endometrioid ovarialcancer stadium IA (efter komplett kirurgisk stadieindelning utan systematisk lymfkörtelutrymning)
  - läggradig 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 paraaortal rekommenderas med undantag av mucinös ovarialcancer eller läggradig serös eller högt differentierad endometrioid cancer i presumtivt stadium IA. (ΘΘ)
  - 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. (ΘΘ)
  - Ovariebiopsi bör utföras endast av suspekt förändring och enukleation av eventuell cysta. (ΘΘ)
  - Endometriobiopsi bör utföras på grund av risk för samexisterande endometriecancer. (ΘΘ)
- Diskussion bör tas upp om att avlägsna det kvarvarande ovariet efter fullbordat barnafödande.
- Radikal operation bör rekommenderas efter avslutat barnafödande. Vid eventuellt kvarlämnat ovariom bör uppföljning ske i 10 år. (Θ)

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 ovariom och hela uterus sparas för framtida graviditeter. Onkologisk säkerhet är essentiell då man frångör 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 läggradig (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 inkompleta 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 stadeindelning 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 klarcelllig 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).


9.2.3.2 Laparoskopisk kirurgi vid tidig ovarialcancer

Vid kirurgisk stadeindelning 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 sjukhushållstid, mindre peroperativ blödning och snabbare återhämtning. För att utvärdera vinsten 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

Risken för portmetastaser vid laparoskopi är låg, 1–2 %, och förekommer vanligast vid avancerad sjukdom och karциномatos. 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 karциномatos då portmetastaserna upptäcktes. Förekomsten av portmetastaser har inte visats inverka på överlevnaden.

Risken för portmetastaser vid laparoskopi är låg, 1–2 %, och förekommer vanligast vid avancerad sjukdom och karциномatos. 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 karциномatos 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 cytor eller adnexa. Eftersom stora cytostr lättare brister eller spricker vid manipulation är både patientselectkion, kirurgisk teknik och användandet av endoskopisk påse av stor vikt för att minska risken för spill av cystromaterial till bukhålan ifall cyton är malign, vilket kan försämra överlevnaden (139).

9.2.4 Primärkirurgi vid avancerad ovarialcancer (stadium II–IV)

<table>
<thead>
<tr>
<th>Rekommendationer</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Primärkirurgi vid avancerad ovarialcancer bör</td>
</tr>
<tr>
<td>• 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 (⊕⊕⊕)</td>
</tr>
<tr>
<td>• i första hand ha målet ingen makroskopisk kvarlämnad tumör vid primäroperationens avslut (⊕⊕⊕).</td>
</tr>
</tbody>
</table>

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 retrospektiv 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).


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 uppgör 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 primärikururgi och att andelen makroskopisk tumörfrihet är starkt beroende av andelen neoadjuvanta 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 kirurgen 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).


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 tumöreduction totalt (202, 204). Betydelsen av systematisk lymfkörtelutrymning pelvint och paraaortal 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 primäkirurgin:

Såsom ovan beskrivet vid kirurgiska principer för stadiëindelning (avsnitt 9.2.2) samt:

- **Bukskoljvätska 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 avancerade ovarialcancer bör en suprakolisk omentresekotion utföras med fridissektion av omentet från kolon transversum och vänster flexur, öppnande av bursa omentalis och extirpation av omentet invid ventrikeln. Omentekomi innefattar att man tar bort all befintlig omentväv: upp mot mjälten, ventrikeln och mot höger leverlob och gallbädden.**
- **Exstirpation av all karzinomatos 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 bäcken är full av tumör, startar man direkt retroperitonealt, identifierar och frilägger uretärer, iliaca-kärl och kolon och avlägsnar tumörvävnaden ”en bloc”. Tumörväxt på blässperitoneum är vanligt men tumören brukar respektera urinblåsan, varför man ofta kan skala den från peritoneum utan kvarvarande makroskopiskt synlig tumör på bläsan. Kunskap om uretärernas anatomi och förlopp till urinblåsan är av stor vikt för att frilägga uretären och undvika blås- och uretärskarador. 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 hepatitis eller lymfkörtelkonglomerat vid mesenterikakärlen. Stripping/extirpation av peritoneum diafragma parietale kan behöva utföras. Då peritoneum avlägsnas över stora ytor blir följden rikligt läckage av proteinerkt vätska från dessa råa ytor, varför bukdran kan läggas in för att förebygga postoperativ riklig ascites.**
- **Förstorade lymfkörtlar i bäcken eller paraaortalt bör extirperas. Systematisk pelvin och paraaortal lymfkörtelutrymning vid makroskopisk tumörfrihet rekommenderas inte utanför kliniska studier.**
- **Mjältexträktion kan vara nödvändigt att utföra vid mjältmetastasering.**
- **Leverresektion bör även övervägas vid enstaka levermetastas.**

---

<table>
<thead>
<tr>
<th>Utförande vid primäkirurgin:</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Såsom ovan beskrivet vid kirurgiska principer för stadiëindelning (avsnitt 9.2.2) samt:</td>
</tr>
<tr>
<td>- Bukskoljvätska alternativt ascites behöver inte skickas för cytologi för eventuell förekomst av maligna/atypiska celler vid konstaterad avancerad ovarialcancer.</td>
</tr>
<tr>
<td>- Omentresektion/-ektomi bör alltid utföras. Omentet reseceras eller avlägnas om möjligt fullständigt. Vid avancerade ovarialcancer bör en suprakolisk omentresekotion utföras med fridissektion av omentet från kolon transversum och vänster flexur, öppnande av bursa omentalis och extirpation av omentet invid ventrikeln. Omentekomi innefattar att man tar bort all befintlig omentväv: upp mot mjälten, ventrikeln och mot höger leverlob och gallbädden.</td>
</tr>
<tr>
<td>- Exstirpation av all karzinomatos bör om möjligt utföras för att uppnå tumörfrihet.</td>
</tr>
<tr>
<td>- Tumörreduktion bör utföras med makroskopisk tumörfrihet som mål och ofta krävs ytterligare kirurgi än ovanstående. Vid avancerade former av ovarialcancer, där bäcken är full av tumör, startar man direkt retroperitonealt, identifierar och frilägger uretärer, iliaca-kärl och kolon och avlägsnar tumörvävnaden ”en bloc”. Tumörväxt på blässperitoneum är vanligt men tumören brukar respektera urinblåsan, varför man ofta kan skala den från peritoneum utan kvarvarande makroskopiskt synlig tumör på bläsan. Kunskap om uretärernas anatomi och förlopp till urinblåsan är av stor vikt för att frilägga uretären och undvika blås- och uretärskarador. 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.</td>
</tr>
<tr>
<td>- Störst problem utgör riklig tumörväxt upptill i buken med stora metastaser runt porta hepatitis eller lymfkörtelkonglomerat vid mesenterikakärlen. Stripping/extirpation 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 bukdran kan läggas in för att förebygga postoperativ riklig ascites.</td>
</tr>
<tr>
<td>- Förstorade lymfkörtlar i bäcken eller paraaortalt bör extirperas. Systematisk pelvin och paraaortal lymfkörtelutrymning vid makroskopisk tumörfrihet rekommenderas inte utanför kliniska studier.</td>
</tr>
<tr>
<td>- Mjältexträktion kan vara nödvändigt att utföra vid mjältmetastasering.</td>
</tr>
<tr>
<td>- Leverresektion bör även övervägas vid enstaka levermetastas.</td>
</tr>
</tbody>
</table>
9.2.5 Neoadjuvant cytostatika med fördröjd primäkirurgi (NACT)

Rekommendationer


- Fördröjd primäkirurgi bör utföras efter 3 (2–4) cykler av NACT. (⊕⊕⊕)

- Det kirurgiska ingreppet bör vara likartat som vid primäkirurgi vid avancerad ovarialcancer. (⊕⊕⊕)

- Målet vid fördröjd primäkirurgi 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 primäkirurgi 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 primäkirurgi, och primäkirurgi 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. Överlevnad var tämligen låg i båda grupperna. Medianöverlevnaden var 29 månader vid primäkirurgi och 30 månader vid neoadjuvant behandling, vilket är långt under det som rapporterats i de studier som visat bäst effekt av primäkirurgi 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 genomgick primäkirurgi. Patientrapporterad livskvalitet (EORTC QLQ-C30) skilde sig inte signifikant mellan de två behandlingsarmarna (274).

Betydelsen av att optimalt tumöreducera till makroskopisk tumörfrihet vid en fördröjd primäroperation är lika stor som vid primäkirurgi, och en stor metaanalys har visat att för varje 10 % ökning av andelen maximalt tumöreducerade vid fördröjd primäkirurgi 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 karzinosspridning 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
  - Nutritionssstatus
- **Tidigare utförda operativa ingrepp**
- **Patientönskemål**

Sammanfattningsvis bör neoadjuvant cytostatika med fördröjd primärikirurgi övervägas i selekterade fall av stadium IIIC–IV när man bedömer det omöjligt att utföra optimal primärikirurgi 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 tumöreduction som utförts av icke-tumörkirurger. (⊕⊕⊕)
- Om primärikirurgi utförts av gynekologiska tumörkirurger som gjort maximalt försök till tumöreduction finns ingen bevisad nyttoeffekt av intervallkirurgi. (⊕⊕⊕)

Intervallkirurgi har som avsikt att tumörreducera maximalt efter 3 (2–4) cykler cytostatika där man vid primärikirurgin 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 primärikirurgin 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 inkonclusiva.

9.2.6 Kvalitetskrav för utförande av ovarialcancerkirurgi


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 kärlikirurgi. En multidisciplinär tumörkirurgi, där flera kirurger deltar och avlöser varandra under långa ingrepp, ger vinsten 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, bildagnostiker, patolog och gynonkolog samt specialistsjuksköterska.


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 ovarialecancer (223, 263, 270, 284, 289-291).

9.2.7 Preoperativa förberedelser

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

Några förberedelser som bör övervägas:

- preoperativ multidisciplinärt 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 mobiliseringschema och andningsövningar (sjukgymnast)
- nutritionssförberedelser (dietist)
- venport kan övervägas preoperativt såsom port-a-cath alternativt central venkateter (CVK)
- smärtlindring (smärtsjuksköterska, narkosläkare)
- kurator.

9.2.8 Postoperativ vård


Enhanced recovery after surgery (ERAS) är ett koncept med en specifik medicinsk behandlingsplan för, 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

Komplikationer finns till all kirurgi och avancerad ovarialcancer kräver som oftast komplex avancerad kirurgi som är behärdad med en högre morbilitet än kirurgi vid de andra gynekologiska cancerdiagnoserna. Det finns få studier som redovisar morbidity 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 morbidity vid avancerad ovarialcancer där man också genomfört radikal övre bukkirurgi. Man fann en postoperativ morbidity 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 (lågsta tertialen) (20 %), men patienten hade halverad risk att avlida vid komplikationer på högvolymsjukhusen (291).

Rekommenderad litteratur pre- och postoperativ vård


Fördjupningslitteratur


Onkologisk behandling

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 undvagas 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/m², 3 tim) var tredje vecka. Sex cykler rekommenderas agressiva 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 förlängt 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 kompletta 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.

<table>
<thead>
<tr>
<th>Typ I epithelial ovarialcancer FIGO-stadium IA–IB</th>
<th>Lymfkörtelutrymning och adjuvant cytostatika vid tidig ovarialcancer</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Undergrupp</td>
<td>Lymfkörtelutrymning</td>
</tr>
<tr>
<td>Låggradig serös</td>
<td>Ej indicerat</td>
</tr>
<tr>
<td>Mucinös</td>
<td>Ej indicerat</td>
</tr>
<tr>
<td>*Högt diff. endometrioid</td>
<td>Ej indicerat</td>
</tr>
<tr>
<td>*Medelhögt diff. endometrioid</td>
<td>Indicerat</td>
</tr>
<tr>
<td>Klarcelli</td>
<td>Indicerat</td>
</tr>
</tbody>
</table>

<table>
<thead>
<tr>
<th>Typ I epithelial ovarialcancer FIGO-stadium IC</th>
<th>Lymfkörtelutrymning och adjuvant cytostatika vid tidig ovarialcancer</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Undergrupp</td>
<td>Lymfkörtelutrymning</td>
</tr>
<tr>
<td>Låggradig serös</td>
<td>Indicerat</td>
</tr>
<tr>
<td>Mucinös</td>
<td>Ej indicerat</td>
</tr>
<tr>
<td>*Högt diff. endometrioid</td>
<td>Indicerat</td>
</tr>
<tr>
<td>*Medelhögt diff. endometrioid</td>
<td>Indicerat</td>
</tr>
<tr>
<td>Klarcelli</td>
<td>Indicerat</td>
</tr>
</tbody>
</table>

<table>
<thead>
<tr>
<th>Typ II epithelial ovarialcancer FIGO-stadium IA–IC</th>
<th>Lymfkörtelutrymning och adjuvant cytostatika vid tidig ovarialcancer</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Undergrupp</td>
<td>Lymfkörtelutrymning</td>
</tr>
<tr>
<td>*Lågth diff. endometrioid</td>
<td>Indicerat</td>
</tr>
<tr>
<td>Högradig serös</td>
<td>Indicerat</td>
</tr>
<tr>
<td>Odifferentierad cancer</td>
<td>Indicerat</td>
</tr>
<tr>
<td>Carcinosarkoma ovari</td>
<td>Indicerat</td>
</tr>
</tbody>
</table>

*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 cyklar 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 cyklar med singelbehandling karboplatin (AUC 5) vilket 70 % av patienterna i studien fick. I ACTION-studien rekommenderades 6 cyklar av platinumbaserade cytostatika. Singelbehandling karboplatin gavs till 33 % och kombinationsbehandling med cisplatin och cyclofosfamid gavs till 47 %. 

Den amerikanska GOG 157-studien randomiserade 457 kvinnor med tidig högrisk ovarial cancer till sex versus tre cyklar av adjuvant karboplatin (AUC 7,5) och paklitaxel (175 mg/m², 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, 95 % 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 cyklar 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 abnormaliterna 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 cyklar med karboplatin och paklitaxel signifikant associerat med ökad morbiditet jämfört med 3-cykelarmen. Tretton procent fullföljde inte sex cyklar 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 paklitzaxel (175 mg/m², 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 paklitzaxel 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 fördöjd primärkirurgi samt alla med stadium IV (högriskgrupp). Därefter ges bevacizumab som singelbehandling, i totalt upp till 15 månader, om inte oacceptabel toxicitet uppstår. (⊕⊕⊕)
- Dostät paklitzaxel (80 mg/m², 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/m², 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/m², 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/m².
  - Vid grad 3 perifer neuropati under behandling med karboplatin-paklitaxel utsätts paklitaxel.
• Intraperitoneal cytostatikabehandling förlänger såväl total som progressionsfri överlevnad vid epitelial ovarialcancer som spredit 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


Cytostatika har allt sedan 1960-talet använts vid avancerad ovarialcancer initialt i form av singelbehandling med alkylare (till exempel melfalan). Under 1970-talet introducerades kombinationsbehandling med alkylare 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 cyclofosfamid, i vissa fall med tillägg av doxorubicin (310, 311).

Under 1990-talet genomfördes två randomiserade kontrollerade studier (RCT) som utvärderade tilläggsseffekten av paklitaxel till cisplatin jämfört med en standardarm med cyclofosfamid 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/m²) och paklitaxel (135 mg/m² 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/m² 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 ⁵¹Cr-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.


* Cockcroft-Gault (kreatinin clearance 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 neutropenii (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).


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/m²) eller paklitaxel (175/m²) efterföljt i båda armarna av karboplatin (AUC 5), med 3-veckors cykelintervall, totalt 6 cyklar. Protokollet medgav ytterligare 3 cyklar 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 hårfall, 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). Kemonativa patienter med stadium IC–IV (N = 820) randomiserades till karboplatin (AUC 5) och pegylerat liposomalt doxorubicin, PLD, (30 mg/m²) eller till karboplatin (AUC 5) och paklitaxel (175 mg/m²) givet var tredje vecka, totalt 6 cyklar. Resultaten visade ingen skillnad i median-PFS eller -överlevnad men den slutliga analysen

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 perfekt 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/m² 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 dostätta gruppen jämfört med 62,2 månader vid standardbehandling (HR 0,79, 95% CI 0,63–0,99). Dostätregimen var mer toksisk, och förändrade 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.

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/m² (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 bukhål 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 primärrutinkururgi.

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). Metoden 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 intraperitoneal 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 Cochrane rapporten 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), gastrointestinella 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 hörnedsättning 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 (mått 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 enzymor 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 tumöranvändning av angiojeneshämmare (angiogeneshämmare) och DNA-reparationen (till exempel PARP-hämmare).

9.3.2.3.1 Angiogeneshämmare


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

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 progreserade. 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).


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 blodtryckscontroler och kontrol av protein i urin utföras regelbundet. Ofta behöver behandling av högt blodtryck insättas. Därtöver rapporteras ökad risk för kärlkomplikationer som venös trombos, och lungembolier. Artärembolier,
stroke och hjärtinfarkt är ovanliga. Sådana allvarliga händelser inom 6 månader utgör relativ kontraindikation mot bevacizumab (se Fass). Fruktade komplikationer är gastrointestinala perforationer, fistelbildning, såråkningskomplikationer och anastomosläckage. Frekvensen av dessa komplikationer samt av allvarliga blödningar var i ovariancancerstudierna 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 bevacizumab (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 angiogenes 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 ovariancancer och därefter underhållsbehandling i två år med enbart nintedanib eller placebo. Nintedanib hämmar receptorerna VEGFR1-3. I studien randomiserades 1366 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 lägriskgrupp, 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 tydligare. Totalöverlevnadsdata är inte mogna än. Toxiciteten av nintedanib var mättlig och hanterbar, främst diarré > grad 3 (22 %), som krävde dosreduktion samt förhöjda leverenzym. 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 reparar 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 cytotaktikabehandling 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 föreläg 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 godkänd för platinumsensitivt återfall av BRCA muterad ovarialcancer, se avsnitt 10.4.4 Målriktade läkemedel.

I en annan fas II-studie randomiserades 97 patienter med partiellt platinumsärligt 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 potentiara 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 cytotatika. 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).


9.3.3.2 Strålbehandling
Externt 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 symptomlindrande effekt vid lokaliserade recidiv av ovarialcancer (358, 359).
9.3.3.3 Immunoterapi


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 medicinsk eller kirurgiskt ingrepp av pleura eller peritoneum är otillförlitliga, se avsnitt 5.6 Tumörmärkörer 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 platinnemrisent 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 Terminology 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 förändringstid 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 kompletterna 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-stegning och i 50 % av fallen med låga nivåer av markören (< 30). Genom ROC-analys föreslår författarna att den optima 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 demonstera 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.


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 platinummänsklig respektive platinumresistent recidiv) för klassificering av patienter till framtida kliniska prövningar i fyra grupper:

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

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


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 onkologisk behandlingskonferens. Selektade fall kan erbjudas tumörreducerande recidiv kirurgi 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 (kb), i form av:
  - karboplatin + paklitaxel (kb) alternativt
  - karboplatin + pegylerat liposomalt doxyrubicin. (kb)
  - Om dessa behandlingar bedöms olämpliga av medicinska skäl rekommenderas karboplatin + gemcitabin (kb). 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. (kb).
  - Patienter som svarat (partiellt eller komplett) på ovanstående platinuminnehållande cytostatikabehandling och som har BRCA muterad (ärfilig 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) (kb). Vid veckovis behandling med paklitaxel (80 mg/m² dag 1, 8, 15 och 22 var fjärde vecka) alternativt pegylerat liposomalt doxorubicin (40 mg/m² 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 (kb). 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 ovariatcancer som uppnått klinik remission efter primärbehandling kommer få recidiv. Tumörreducerande recidivkirurgi har huvudsakligen utförts vid recidiv som upptäckts senare än 6 månader efter avslutat primärbehandling (så kallat platinumsensitivt recidiv) och som man bedömt vara kirurgiskt åtkomligt för att ta bort all tumörväxt. 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 erfåret tumörrkirurgiskt 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 symptomen 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 stadien. En amerikansk studie rapporterar en total medianöverlevnad på 24 månader för kvinnor med recidiverande stadium I–II som fått adjuvant behandling (387).

Vid tumörprogress under pågående cytotstatikabehandling eller månaderna närmast efter avslutad primär platinumbaserad cytotstatikabehandling är prognosen mycket dålig. Responsstyrkor 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 platinummkombinationer utvärderats. En internationell fas III-studie (AGO-OVAR 2.5) randomiserade 356 kvinnor till gemcitabin (1 000 mg/m² 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/m²) och karboplatin (AUC 5) givet var fjärde vecka eller paklitaxel (175 mg/m²) 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 reciderande 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 responsstiffror 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 symptomlindring 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/gastrointestinella 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/m² dag 1, 8, 15 och 22 var fjärde vecka) respektive pegylerat liposomalt doxorubicin (40 mg/m² 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 platiniuninnehållande cytostatikabehandling för sent återfall (> 6 månader efter avslutad behandling) av BRCA muterad (ärfilig eller förvärvad) höggradig serös ovarialcancer. Behandlingen med olaparib (monoterapi) som underhållsbehandling bör starta inom 8 veckor efter sista platinum-baserade cytostatikabehandlingen och pågår 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 intermittert 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 (åter anemibäring) i samband med intag av läkemedel kan indikera illamående. Anemi och övrig benmärgshämning kan förekomma men är i allmänhet mindre uttalad. Månadliga blodprovstagningsar 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%.

133
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 sinnesstämning, 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.


Den palliativa vården har organiseras 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 (tryckömhett, rörelseutlösta smärtor). Vid otillräcklig effekt görs tillägg av starka opioider (i första hand långverkande beredningar av morfin, oxycodon eller hydromorfon, alternativt fentanylplåster). Systematiska studier visar att man uppnår lika god upptitring 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 (Buscapan®) kan ha god effekt.


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 cytostatikautlösta 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 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 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 entydigt 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
- röntgenfönd 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 sedererings, 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 opåverkad 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 prekaketiska eller kaketiska skeden ha nytta av nutrition. En självklarhet är att skilja mellan svälldöende och kakexi: En patient kan bli undernärd av anledningar
138

som kan jämföras med svält, till exempel vid tarmhinder. I sådana fall kan näringsstillförsel öka livskvaliteten.

11.2.4 Övriga tillstånd

11.2.4.1 Symtomgivande 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/m² 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.


*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 förvirringsstillstånd, 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)

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

Borderlinetumörer (tumörer med låg malign potential) har samma epitheliala 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 epitheliala ovarialtumörerna. Omkring 55 % år 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 kvinnor 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.

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 lymphkörtlar 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 inte vara en obberoende riskfaktor vid serös borderlinetumör (187). Däremot är serösa borderlinetumörer med mikropapillär histologi associerad med ökad förekomst av invasiva implnat. 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 salpingoofoorektomi 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 salpingofoorektomi och en komplett kirurgisk stadieindelning i form av noggrann kartläggning av hela bukhålans, 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 lymfkörtlen.

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 bukhålans och varierande grad av radikal kirurgi av genitalierna på grundval av ålder och fertilitetsönskan.


Provtagning på ett makroskopiskt invändningsfritt kontralateralt ovarium rekommenderas inte med anledning av att vävnadsproverna inte utesluter invasiv sjukdom samt att provtagningsen 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 läggradig serös cancer får konsekvenser för handläggningen. Adjuvant cytostatikabehandling har tidigare inte rekommenderats vid BOT med invasiva implantat, till skillnad från avancerad läggradig serös cancer. I analogi med den nya WHO klassifikationen torde handläggningen av BOT med invasiva implantat inte skilja sig från läggradig 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 fortlöpende 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 cystrupurtur 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 postoperatora kontroller. År 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 vaginat 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. Numer inhämtar ingreppet ingen påtaglig fördjupning av cancerbehandlingens början; det kan röra sig om 1–2 veckor.

Frågan om behandling för malign sjukdom påverkar fertiliten 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 % amenorröiska 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 alkylera. Unga kvinnor < 30 år som får behandling med kombinationen bleomycin, vinblastin eller etoposid samt cisplatin 3–4 kurer mot högmaligina germinalecellstumörer 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**


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 vårdsamväsendet 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**

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 äggcellextraktion 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 optimierad 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 symptomgivande cysta i andra trimestern eller vid malignitetsmisstänkt ultraljud.
- Primär kirurgi bör alltid vara konservativ med ensidig ooforektomi, även vid spridd tumör.
- Kompleterande kirurgi görs med fördel i en andra seans när definitiv PAD föreligger.
- Möjligheterna att behålla graviditeten beror på tumöröverläggningen, typ och tidpunkt i graviditeten.
- Vid avancerad malign ovarialtumör kan cytostatikabehandling under pågående graviditet bli nödvändig.
- Kombinationen paclitaxel-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 fostertillväxthämning, 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


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 fnerskador 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 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

Inciden 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).


Vid lokaliserad borderlineumör 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 klargjort histologi alternativt låg eller medelhög differentieringsgrad. I en fransk studie av 40 fall av borderlineumörer upptäckta under graviditeten 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 borderlineumör rekommenderas komplettering 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 hög malign 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 klarell 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


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 behandlingsvikt eller toxicitet hos gravida jämfört med icke-gravida, och våra standardscheman för dosering används i dag (466).

Hos människan är CNS känsligt för skador genom hela fosterutvecklingen. Riskerna för fostret är under hela första trimestern så stora att cytotstatikabehandling 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
- bennärshämnning
- 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 lede 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 fördelas 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 karzinogenes. Bör undvikas under graviditet eftersom bättre alternativ finns (paklitaxel, vinblastin) (466).

12.3.6.5 Alkylerare

Alkylerare som melfalan och cyclofosfamid 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 cumulativa 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 fosterstadet kan dock löpa ökad risk att utveckla cancer. Andra ogylnsamma sena effekter hos överlevande barn som har exponerats för cytostatika i fosterstadet 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 avvikelse 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**

13. UPPFÖLJNING OCH HORMONSUBSTITUTION

Rekommendationer

- Patienter som genomgått primärbehandling för ovarialcancer och är i kompletta 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 kompletta remission att få ett recidiv. Det finns inte någon forskning som entydigt visar hur asymptomatiska 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 kompletta 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 blodprovstagnning för tumörmarkörer.

I en italiensk retrospektiv studie av 412 patienter i kompletta remission efter primärbehandling rapporterade författarna att 80 % av alla recidiv som diagnostiserades i samband med kontrollbesök var asymptomatiska (487). De flesta
recidiv (30 %) var lokalisera till bäckenet, följt av fjärrmetastasering (27 %) och recidiv i bukhålan (24 %). Vidare konstaterade författarna att 15 % av återfällen 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 symptom vid recidiv jämfört med asymptomatiska patienter. Man konkluderade att detta faktum kan tala för att utfallet för den enskilde patienten är oberoende av hur patienten följs 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 asymptomatiska 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 nytta med regelbundna röntgenundersökningar vid uppföljning av asymptomatiska 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 blodprovstagni 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 vetenskap 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). Närmer hälften av de som besvarat enkäten (N = 375) hade uppfattningen att ”lägriskpatienter” (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 sjukköterskeledd telefonuppföljning och kontroll av CA 125 (493). Sjutton 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.

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.


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 föreligger någon stor överlevnadsvinst med CA 125-monitoring för tidig upptäckt av recidiv, bör för- och nackdelar med CA 125-monitoring 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 menopause 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 övervagas. (⊕⊕)


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 konkluderte att hormonsubstitution efter avslutad primärbehandling kan vara associerad med bättre överlevnad och efterlyser större randomiserade studier med denna frågeställning.


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


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 erhålla insatser från professioner med specialkompetens inom rehabilitering, exempelvis kurator, sjukgymnast, psykolog, arbetsterapeut och dietist. Även andra professioner som sjukskötterska, 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 närmaste 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 närmaste.

14.1.3 Effektmål

I detta kapitel beskrivs rehabiliteringsåtgärder som är särskilt förknippade med ovarialcancer och dess behandling. Alla ovarialcancerpatienter och deras närmaste ska få möjlighet till rehabiliteringsinsatser utifrån sina individuella behov. Implementeringen av vårdprogrammet ska leda till följande effektmål:

1. Alla patienter med ovarialcancer samt deras närmaste 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 erhålla kontakt med rehabiliteringsprofession för vidare utredning och åtgärder.
5. Alla mindreåriga 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 Symptom 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


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 var 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.


14.3.2 Stöd


En kurator ska vara knuten till varje avdelning eller mottagning som värder 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

Brytpunktssamtalen 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. Brytpunktssamtal 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 erbjuda 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. (⊕⊕⊕)


14.4.1 Behandling

14.4.2 Kompression

Att använda kompressionsstrumpor minskar ödemvolymen (509) (ثلاثية). Kompressionsstrumpor för arm och ben finns i olika kompressionsklasser och i olika material vilka väljs beroende på ödems storlek och omfattning. Kompressionen höjer trycket i vävnaden så att vätskeutflödet från de små blodkärnlen 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


14.4.4 Hudvård


14.4.5 Manuellt lymfdränage

Behandling med manuellt lymfdränage har inte visat sig minska ödemvolymen (509) (ثلاثية), 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 hård. 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 veneer 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 öden med nybildning av fett har mikrokirurgi ingen effekt. Vid kroniska lymfödem med nybildning av fettvävnad kan kroppsdelen behandlas med fettsugning (514). Dessa öden 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 (blygdläpppar) 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.
- 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 foterna. 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 symptomlindrande 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 Cytostatikautlösta illamående och kräkningar
Rekommendationer
- Utför riskbedömning innan cytostatikabehandling.
- Informera om antiemetikabehandling.
- Utvärdera insatt behandling.


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, mättidsdryck 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


Patientbroschyrr 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

<table>
<thead>
<tr>
<th>Rekommendationer</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>• Informera patienten och de närstående om cancerrelaterad fatigue.</td>
</tr>
<tr>
<td>• Bedöm och utvärdera fatigue, enligt det nationella vårdprogrammet om cancerrehabilitering:</td>
</tr>
<tr>
<td>• Upplever du någon trötthet?</td>
</tr>
<tr>
<td>• Hur skulle du uppskatta din trötthet den senaste veckan, på en skala 0–10 VAS/NRS (Visuell Analog Skala/Numerisk Skala)?</td>
</tr>
<tr>
<td>• Hur påverkar tröttheten dig i ditt dagliga liv?</td>
</tr>
<tr>
<td>• Vid cancerrelaterad fatigue 0–3 på VAS/NRS: Lämna information om bakgrund och hanteringsstrategier.</td>
</tr>
<tr>
<td>• 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.</td>
</tr>
<tr>
<td>• Personer med uttalad cancerrelaterad fatigue kan behöva ytterligare stöd. Överväg att ta kontakt med exempelvis fysioterapeut, dietist, arbetsterapeut eller kurator.</td>
</tr>
</tbody>
</table>

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).


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 vårdseddelning 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 småorter, 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 näringsstillståndet.

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.

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 hårfallet vid behandling av solida tumörer. Ytterligare studier av patientnytta, risker och kostnadseffektivitet behövs.

14.10 Påverkan på hud och 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

<table>
<thead>
<tr>
<th>Rekommendationer</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>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.</td>
</tr>
<tr>
<td>Informera patienten om egenvård.</td>
</tr>
<tr>
<td>Monitorera patienten avseende symtom och kliniska fynd på PPE.</td>
</tr>
<tr>
<td>Vid PPE:</td>
</tr>
<tr>
<td>- gör behandlingsupphävning till symtomen klinga av</td>
</tr>
<tr>
<td>- reducera dosen inför efterföljande behandling</td>
</tr>
<tr>
<td>- vid återkommande PPE, ta ställning till avsluta behandlingen</td>
</tr>
<tr>
<td>- ordina analgetika vid smärtstillstånd</td>
</tr>
<tr>
<td>- ge fortsatt understöjdande behandling.</td>
</tr>
</tbody>
</table>
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.


Randomiserade studier har visat att en dosintensitet av PLD på 10 mg/m²/vecka (motsvarande 40 mg/m² 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 % kvartarstod 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 kontaktsjukköterskor och behandlande läkare ska kunna samtala och undervisa enligt PLISSIT-modellens två första nivåer.
- Östrogen för lokal och systemisk behandling kan förskivas 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).


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. Ändra 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 hjälp 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).

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).


14.13.3 Sexuellt gensvar och upphetsning


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 symptomen mer uttalade vid en hastig förändring av
könhormonerna. 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 torrhetsspridning 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.


14.13.5 Infertilitet

Unga kvinnor utan barn som på grund av 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 blosa upp och behöva behandlas.

14.13.7 Dyspareuni – smärta vid samlag

penetrerande samlag p.g.a. smärta eller förändrad anatomi kan man uppmuntra till icke-penetrerande stimulering.


14.13.8 Samtalsmodell


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


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

14.13.8.3 Specifika förslag


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


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 rehabiliteringskurser 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


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 sjukköterskor, undersköterskor, kuratörer, 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**

<table>
<thead>
<tr>
<th>KRITERIER Nivå- strukturering</th>
<th>STRUKTUR</th>
<th>PROCESS</th>
<th>RESULTAT</th>
</tr>
</thead>
</table>
| **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-länsjukhus-universitetssjukhus)  
  • Öppenvårdssamarbete  
  • Multidisciplinära operationer  
  • Bakjousskompetent gynonkologer i tjänst alla årets dagar dygnet runt  
  • Endoskopisk kirurgi | • INCA-registrering i alla gyncancerregister med god täckningsgrad  
  • Följande till nationella vårdprogram  
  • Europeisk standard på vårdresultat |
| **KOMPETENS UT- Bildning** | Minimum 2 st seniöra läkare på enheten med gyn. tumörkirurgisk kompetens  
  2 st gyn. tumörkirurger i tjänst varje vecka året runt  
  Subutbildningsmöjlighet  
  Kontinuerlig vidareutbildning | Deltagande i vårdprogramningsarbete 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 |
| **FORT- Bildning** | Akademiska tjänster (professur/lektorat)  
  Utvecklings- och forskningsmiljö som genomsyrar verksamheten | Forskarutbildning  
  Deltagande i nationella och internationella multicenterstudier | Forskningsresultat publicerade Forsknings-anslag  
  Disputerade läkare och sjuksköterskor |
16. KVALITETSREGISTER


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 tumörröjningsoperationen samt den gynäkolog 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 aidentifierade 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 symptomer och mätningar av tillfredsställelse, vilket är önskvärt inom de närmaste åren.
17. KVALITETSINDIKATORER OCH MÅLNIVÅER

De nationella kvalitetsindikatorerna ska stödja kvalitets jämförelser, 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, jämlig 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, jämlig vård.
   b. Målnivå > 95 % inom 2 år.

2. Relativ 5-årsöverlevnad.
   a. Kvalitetsområde: Kunskapsbaserad och ändamålsenlig vård, effektiv vård, jämlig vård.
   b. Målnivå > 44 %. År 2012 var medelvärdet för riket 44 %.

3. Aandel patienter som bedömts på multidisciplinär konferens, enligt nationellt vårdprogram.
   b. Målnivå > 60 % inom 1 år och > 70 % inom 2 år.

4. Tid från remissutfärdande till första besök hos läkare på specialistmottagning.
   b. Denna indikator finns inte i kvalitetsregistret.
   c. Vi mäter indikatort **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.
   b. Denna indikator finns inte i kvalitetsregistret.
   c. Vi mäter indikatort **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.
   b. Denna indikator finns inte i kvalitetsregistret.
   c. Vi mäter indikatort **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.
   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.**
   b. Målönvå 100 % för epitelial ovarialcancer FIGO-stadium ≥ IC.
9. **Andel PAD bedömd av referenspatolog.**
   b. Målönvå > 90 % inom 2 år.
10. **Väntetid från provtagning till svar från patologen.**
    b. Målönvå inom 14 dagar > 80 % inom 1 år och > 90 % inom 2 år.
11. **Andel patienter där behandlingen planerats inom ramen för klinisk studie.**
    b. Målönvå ≥ 5 % inom 1 år och ≥ 10 % inom 3 år.
12. **Andel patienter som avlidit i behandlingskomplikation.**
    b. Målönvå < 3 %.
13. **Andel patienter med stadium II–IV som är tumörfria efter primärbehandling (= responsbedömning).**
    b. Målönvå > 75 % inom 2 år.
14. **Andel patienter med tidig ovarialcancer (stadium I) som genomgått optimal stadieindelning inkluderande lymfkörtelutrymning och systematiska biopsier.**
    b. Målönvå > 80 % inom 2 år.
15. **Andel primäropererade patienter med epitelial ovarialcancer stadium IIIC.**
    b. Målönvå > 60 %.
16. **Andel primäropererade patienter med epitelial ovarialcancer stadium IIIC opererade till makroskopisk tumörfrihet.**
    b. Målönvå > 50 %.
18. FÖRSLAG PÅ FÖRDJUPNINGSLITTERATUR


www.cancercentrum.se/sv/Vardprogram/Rehabilitering/


Patientbroschyr, Illamående och kräkningar vid cancersjukdom och behandling, utarbetad av Evidensgruppen vid verksamhetsområde onkologi, Sahlgrenska Universitetssjukhuset Göteborg, 1 september 2011.


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

<table>
<thead>
<tr>
<th>Begrepp</th>
<th>Definition</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Accuracy</td>
<td>Hur nära ett uppmätt värde är till det sanna värdet.</td>
</tr>
<tr>
<td>Negativt prediktivt värde</td>
<td>Andelen av dem som testats negativt som verkligen är friska.</td>
</tr>
<tr>
<td>Positivt prediktivt värde</td>
<td>Andelen av dem som testats positivt som verkligen har en sjukdom.</td>
</tr>
<tr>
<td>Precision</td>
<td>Hur nära upprepade mätningar under oförändrade förhållanden är till varandra.</td>
</tr>
<tr>
<td>Sensitivitet</td>
<td>Andelen sjuka som identifieras med ett test (positivt test).</td>
</tr>
<tr>
<td>Specificitet</td>
<td>Andelen friska som friskförklaras med ett test (negativt test). Ett test med hög specificitet friskförklarar den individ som är frisk.</td>
</tr>
<tr>
<td>Relativ överlevnad</td>
<td>Kvoten mellan den observerade överlevnaden för cancerpatienterna och den förväntade överlevnaden hos en jämförbar grupp i den allmänna befolkningen.</td>
</tr>
</tbody>
</table>
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 salpingoorektomi
TVS: Transvaginal ultrasonografi, transvaginalt ultraljud
21. REFERENSER


57. Crane TE, Khulpateea BR, Alberts DS, Basen-Engquist K, Thomson CA. Dietary intake and ovarian cancer risk: a systematic review. Cancer epidemiology,


178. NICE clinical guidelines nr 122; ovarian cancer: the recognition and initial management of ovarian cancer 2011.


199. Ciby WA, Aletti GD, Wilson TO, Podratz KC. Is it justified to classify patients to Stage IIIIC epithelial ovarian cancer based on nodal involvement only? Gynecologic oncology. 2006;103(3):797-801.


238. SOU 2009:11, En nationell cancerstrategi för framtiden.


NRPV. Palliativguiden. Stockholm: Nationella Rådet för Palliativ Vård.; 2010


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.


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


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 flerrummi? 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 expansiveiteter) eller konturen (solida expansiveiteter)?
- 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. Måt 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 malignitetspotential som: benign, sannolikt benign, oklar malignıtetspotential/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:
- **Enrummi**: Inga septa, solida partier eller papillära projektioner. Risk för cancer: 0,6 %.
- **Enrummi med solid komponent**: Enkelrummi, med ett solitt parti eller en papillär projektion. Risk för cancer: 33 %.
- **Flerrummi**: Expansivitet med minst ett septum, det vill säga minst två hålrum, utan solida partier. Risk för cancer: 10 %.
- **Flerrummi med solid komponent**: Flerrummi 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.

Klassifikation enligt Granberg -89
Malignitesrisk enligt Timmerman, 2005 (n=1066)

- Enrummig: 0.6%
- Flärmigg: 10%
- Enrummig med solid komponent: 33%
- Flärmigg med solid komponent: 41%
- Solid: 62%
### BILAGA 2. TILLSTÅND MED FÖRHÖJT CA 125

<table>
<thead>
<tr>
<th>Tillstånd med förhöjda CA 125-nivåer i serum</th>
<th>Frekvens (%)</th>
<th>CA 125 (enh/ml)</th>
<th>Anmärkning</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Epitelial ovarialcancer</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Stadium I</td>
<td>30–65</td>
<td>35–500</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Lokal sjukdom (stadium I–IIA)</td>
<td>60–75</td>
<td>35–1 000</td>
<td>ger högsta värden</td>
</tr>
<tr>
<td>Avancerad sj (stadium IIB–IV)</td>
<td>&gt; 85</td>
<td>35–25 000</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Icke-mucinös typ</td>
<td>&gt; 85</td>
<td>35–25 000</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Mucinös typ</td>
<td>30–40</td>
<td>35–250</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Borderlinetumörer</td>
<td>30–60</td>
<td>35– &gt; 500</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Övriga maligna ovarialtumörer</td>
<td>30–75</td>
<td>35– &gt; 500</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Övrig gynekologisk cancer</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Tubecancer</td>
<td>50–80</td>
<td>35– &gt; 500</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Endometriecancer (avancerad sjd)</td>
<td>20–80</td>
<td>35– &gt; 500</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Cervixcancer (adenokarcinom)</td>
<td>30–80</td>
<td>35– &gt; 500</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Uterussarkom</td>
<td>50</td>
<td>35– &gt; 500</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td><strong>Annan cancer</strong></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Primär serös cancer peritonei, SSPC</td>
<td>&gt; 50</td>
<td>35– &gt; 500</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Gastrointestinal cancer</td>
<td>20–30</td>
<td>35– &gt; 500</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Bröstcancer</td>
<td>12–40</td>
<td>35– &gt; 500</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Pankreascancer</td>
<td>30–60</td>
<td>35– &gt; 500</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Lungcancer, mesoteliom</td>
<td>30</td>
<td>35– &gt; 500</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td><strong>Benign gynekologisk sjukdom</strong></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Palpabel benign bäckenresistens</td>
<td>15–20</td>
<td>35–250</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Dito med ascites (Meigs syndrom)</td>
<td>&gt; 50</td>
<td>35– &gt; 500</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Endometrios</td>
<td>20–50</td>
<td>35–300</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Ovarialkystom, adenofibrom etc.</td>
<td>5–15</td>
<td>35–100</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Torkverade adnextumörer</td>
<td>?</td>
<td>35–65</td>
<td>Cirkulationspåverkade</td>
</tr>
<tr>
<td>Myom, stora</td>
<td>5–15</td>
<td>35–65</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Salpingit, ovalarabscess, PID</td>
<td>20–40</td>
<td>35– &gt; 500</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td><strong>Andra benigna tillstånd</strong></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Leversjukdom, mera uttalad</td>
<td>15–50</td>
<td>35–10 000</td>
<td>Ascites ger högsta värden</td>
</tr>
<tr>
<td>Peritonit, pankreatit</td>
<td>50?</td>
<td>35– &gt; 500</td>
<td>Allvarliga tillstånd</td>
</tr>
<tr>
<td>Hjärtsvikt med pleuravätska</td>
<td>50?</td>
<td>35–250?</td>
<td>Knepig diff-diagnos!</td>
</tr>
<tr>
<td>Pleurit, inflammatorisk genes</td>
<td>?</td>
<td>35–?</td>
<td>Knepig diff-diagnos!</td>
</tr>
<tr>
<td>Reumatoid artrit, psoriasiasartrit</td>
<td>?</td>
<td>35–65?</td>
<td>Knepig diff-diagnos!</td>
</tr>
<tr>
<td>Njurinsufficiens, mera uttalad</td>
<td>?</td>
<td>35–?</td>
<td>Sällan problem</td>
</tr>
<tr>
<td>Ascites oavsett orsak</td>
<td>Ofa!</td>
<td>35–10 000</td>
<td>Risk för feltolkning!</td>
</tr>
<tr>
<td><strong>Fysiologiska tillstånd</strong></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Pågående menstruation OBS!</td>
<td>5–10</td>
<td>35–75?</td>
<td>Fr.a. adenomyos/endometrios</td>
</tr>
<tr>
<td>Graviditet</td>
<td>30</td>
<td>35–75</td>
<td>Första trimestern</td>
</tr>
<tr>
<td><strong>Referensnivå CA 125 i serum, friska kvinnor</strong></td>
<td></td>
<td>&lt; 35</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Förhöjd CA 125, friska kvinnor</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Symtomfria, fertila kvinnor</td>
<td>6</td>
<td>35–75</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Symtomfria, postmenopausala</td>
<td>1</td>
<td>35–65</td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>
BILAGA 3. SNOMEDKODER

**Topografikoder**

<table>
<thead>
<tr>
<th>Kode</th>
<th>Omskrivning</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>T 80000</td>
<td>Vulva</td>
</tr>
<tr>
<td>T 81000</td>
<td>Vagina</td>
</tr>
<tr>
<td>T 82000</td>
<td>Uterus (alltid vid hysterektomipreparat)</td>
</tr>
<tr>
<td>T 83000</td>
<td>Portio, cervix</td>
</tr>
<tr>
<td>T 84000</td>
<td>Endometrium (vid biopsier, skrap m.m.)</td>
</tr>
<tr>
<td>T 85000</td>
<td>Myometrium (t.ex. vid lokal resektion av myom, adenomyos m.m.)</td>
</tr>
<tr>
<td>T 86000</td>
<td>Tuba</td>
</tr>
<tr>
<td>T 87000</td>
<td>Ovarium</td>
</tr>
<tr>
<td>T 63850</td>
<td>Oment</td>
</tr>
<tr>
<td>T 08000</td>
<td>Lymfkörtlar (alt. T08600 pelvina lgl m.m.)</td>
</tr>
<tr>
<td>TY 4100</td>
<td>Region buk</td>
</tr>
<tr>
<td>TY 4220</td>
<td>Region navel</td>
</tr>
<tr>
<td>TY 4500</td>
<td>Peritoneum</td>
</tr>
<tr>
<td>TY 4600</td>
<td>Retroperitoneum</td>
</tr>
</tbody>
</table>

**Morfologikoder**

<table>
<thead>
<tr>
<th>Kode</th>
<th>Omskrivning</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>M 72000</td>
<td>Hyperplasi</td>
</tr>
<tr>
<td>M 69720</td>
<td>Cylindercellsatyp</td>
</tr>
<tr>
<td>M 7400 (+ 6, 7)</td>
<td>Skivepeteldysplasi – lätt, måttlig</td>
</tr>
<tr>
<td>M 73000</td>
<td>Metaplasi</td>
</tr>
<tr>
<td>M 765</td>
<td>Endometrios</td>
</tr>
<tr>
<td>M 7651</td>
<td>Adenomyos</td>
</tr>
</tbody>
</table>

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 | Skivepetelcancer                        |
| M 81403 | Adenokarcinom                           |
| M 83803 | Endometrioitt adenokarcinom             |
| M 84413 | Srööst (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 (C57.8) 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 undersökningsfönd 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 tumörläsioner/lymfkörtlar kategoriseras som mätbara eller icke-mätbara enligt följande:

**Mätbara**

Tumörläsioner (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 tumörbörjan 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). Därutom 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 tumörmärknivåer normaliserats. Alla lymfkörtlar har kort axis < 10 mm.
- Sjukdomsprogress (PD) = Entydig progress av icke-mätbara lesioner.

Tumörutvärdering enligt ovanstående definition av responskriterier görs av klinikern.

**Referenser**

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 overstiga 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 overstiga föregående prov med mer än 10 %.

Provtagning för CA 125 inom 28 dagar från kirurgiskt ingrepp av pleura eller peritoneum är otillförlåtligt (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 initialt mätbar sjukdom och som är evaluerbara med CA 125 i serum.

<table>
<thead>
<tr>
<th>Target lesion</th>
<th>Nontarget lesion</th>
<th>Ny lesion</th>
<th>CA 125</th>
<th>Bästa totala respons</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>CR</td>
<td>CR</td>
<td>Nej</td>
<td>Normal</td>
<td>CR</td>
</tr>
<tr>
<td>CR</td>
<td>Kvarvarande, ej PD</td>
<td>Nej</td>
<td>Ej PD</td>
<td>PR</td>
</tr>
<tr>
<td>CR</td>
<td>CR</td>
<td>Nej</td>
<td>PR</td>
<td>PR</td>
</tr>
<tr>
<td>CR</td>
<td>Ej evaluerad</td>
<td>Nej</td>
<td>PR</td>
<td>PR</td>
</tr>
<tr>
<td>PR</td>
<td>Ej evaluerad/Ej PD</td>
<td>Nej</td>
<td>Ej PD</td>
<td>PR</td>
</tr>
<tr>
<td>Ej evaluerad</td>
<td>Ej PD</td>
<td>Nej</td>
<td>PR</td>
<td>PR</td>
</tr>
<tr>
<td>PD enl. RECIST men med CA 125-respons &gt; 28 dgr efter*</td>
<td>PR</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>SD</td>
<td>Ej PD</td>
<td>Nej</td>
<td>PR</td>
<td>PR</td>
</tr>
<tr>
<td>SD</td>
<td>Ej evaluerad/Ej PD</td>
<td>Nej</td>
<td>Ej PR/Ej PD</td>
<td>SD</td>
</tr>
<tr>
<td>PD enl. RECIST men med CA 125-respons ≤ 28 dgr efter*</td>
<td>PD</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>PD</td>
<td>Oavsett</td>
<td>Oavsett</td>
<td>Oavsett</td>
<td>PD</td>
</tr>
<tr>
<td>Oavsett</td>
<td>PD</td>
<td>Oavsett</td>
<td>Oavsett</td>
<td>PD</td>
</tr>
<tr>
<td>Oavsett</td>
<td>Oavsett</td>
<td>Ja</td>
<td>Oavsett</td>
<td>PD</td>
</tr>
<tr>
<td>Oavsett</td>
<td>Oavsett</td>
<td>Oavsett</td>
<td>PD</td>
<td>PD</td>
</tr>
</tbody>
</table>

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 utan initialt mätbar sjukdom och som är evaluerbara med CA 125 i serum.

<table>
<thead>
<tr>
<th>CA 125</th>
<th>Nontarget lesion**</th>
<th>Ny lesion</th>
<th>Bästa totala respons</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Respons och normalt CA 125</td>
<td>CR</td>
<td>Nej</td>
<td>CR</td>
</tr>
<tr>
<td>PR</td>
<td>Ej PD</td>
<td>Nej</td>
<td>PR</td>
</tr>
<tr>
<td>CA 125 &lt; 35, men ej respons</td>
<td>Kvarvarande/Ej PD</td>
<td>Nej</td>
<td>SD</td>
</tr>
<tr>
<td>Ej PR/Ej PD</td>
<td>Ej PD</td>
<td>Nej</td>
<td>SD</td>
</tr>
<tr>
<td>PD</td>
<td>Oavsett</td>
<td>Oavsett</td>
<td>PD</td>
</tr>
<tr>
<td>Oavsett</td>
<td>Otvetydig PD</td>
<td>Oavsett</td>
<td>PD</td>
</tr>
<tr>
<td>Oavsett</td>
<td>Oavsett</td>
<td>Ja</td>
<td>PD</td>
</tr>
</tbody>
</table>

** Icke-mätbara lesioner inkluderar ascites och peritoneala förtjockningar
Definition av tumörprogression efter primär behandling vid ovarialcancer enligt förslag från GCIG (552)

<table>
<thead>
<tr>
<th>GCIG-subgrupp</th>
<th>RECIST Mätbar/icke-mätbar sjukdom</th>
<th>CA 125-DEFINITION PROGRESS/RECIDIV</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>A. CA 125 förhöjt primärt, men normalt värde efter avslutad behandling</td>
<td>Jämfört med referensundersökningen, minst 20 % ökning av summan av diametrar (RECIST 1.1) eller ny lesion eller otvetydig progress av icke-mätbar lesion</td>
<td>CA 125 ≥ 70 vid 2 provtagningstillfällen</td>
</tr>
<tr>
<td>B. CA 125 förhöjt primärt, men normaliserades INTE vid avslutad behandling</td>
<td>Som för ovan</td>
<td>CA 125 ≥ nadir-värde vid 2 provtagningstillfällen</td>
</tr>
<tr>
<td>C. CA 125 normalt före start av primär behandling</td>
<td>Som för ovan</td>
<td>CA 125 ≥ 70 vid 2 provtagningstillfällen</td>
</tr>
</tbody>
</table>
BILAGA 8 MEMORIAL SYMPTOM ASSESSMENT SCALE

MEMORIAL SYMPTOM ASSESSMENT SCALE

<table>
<thead>
<tr>
<th>Namn</th>
<th>Datum</th>
</tr>
</thead>
</table>

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 SVÄRT 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 haft".

<table>
<thead>
<tr>
<th>Under senaste veckan</th>
<th>Har INTE haft</th>
<th>Om JA Hur OFTA har du haft symtomet?</th>
<th>Om JA Hur SVÄRT var det?</th>
<th>Om JA Hur mycket BESVÄRARE eller BEKYMRÄDE det dig?</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Har du haft något av följande symtom?</td>
<td>sällan</td>
<td>ibland</td>
<td>ofta</td>
<td>nästan alltid</td>
</tr>
<tr>
<td>Koncentrationssvårigheter</td>
<td>1</td>
<td>2</td>
<td>3</td>
<td>4</td>
</tr>
<tr>
<td>Smärtan</td>
<td>1</td>
<td>2</td>
<td>3</td>
<td>4</td>
</tr>
<tr>
<td>Ingen ork</td>
<td>1</td>
<td>2</td>
<td>3</td>
<td>4</td>
</tr>
<tr>
<td>Illamående</td>
<td>1</td>
<td>2</td>
<td>3</td>
<td>4</td>
</tr>
<tr>
<td>Domningar/stickningar i händer och fötter</td>
<td>1</td>
<td>2</td>
<td>3</td>
<td>4</td>
</tr>
<tr>
<td>Ledsen</td>
<td>1</td>
<td>2</td>
<td>3</td>
<td>4</td>
</tr>
<tr>
<td>Oro</td>
<td>1</td>
<td>2</td>
<td>3</td>
<td>4</td>
</tr>
<tr>
<td>Nedsatt sexuell lust och aktivitet</td>
<td>1</td>
<td>2</td>
<td>3</td>
<td>4</td>
</tr>
<tr>
<td>Nedsatt matlust</td>
<td>1</td>
<td>2</td>
<td>3</td>
<td>4</td>
</tr>
<tr>
<td>Förstoppnings</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>

OM DU HAR HAFT ANDRA SYMTOM UNDER DEN SENASTE VECKAN, FYLL I LISTAN NEDAN OCH ANGE HUR MYCKET SYMTOMET BESVÄRAT ELLER BEKYMRAT DIG.

<table>
<thead>
<tr>
<th>Annat:</th>
<th>0</th>
<th>1</th>
<th>2</th>
<th>3</th>
<th>4</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Anhat:</td>
<td>0</td>
<td>1</td>
<td>2</td>
<td>3</td>
<td>4</td>
</tr>
<tr>
<td>Anhat:</td>
<td>0</td>
<td>1</td>
<td>2</td>
<td>3</td>
<td>4</td>
</tr>
</tbody>
</table>
Referens:

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