Region Stockholm

17

Yttrande över remiss – Reviderat nationellt vårdprogram för epitelial äggstockscancer

VKN 2021-0123

Vårdens kunskapsstyrningsnämnd
Hälso- och sjukvårdsförvaltningen
Kunskapsstyrning och -stöd
Ameli Norling

TJÄNSTEUTLÅTANDE
2021-05-27

VKN 2021-0123

Vårdens
kunskapsstyrningsnämnd

Yttrande över remiss – Reviderat nationellt vårdprogram för epitelial äggstockscancer

Ärendebeskrivning

Regionala cancercentrum (RCC) i samverkan har publicerat en remissversion av reviderat nationellt vårdprogram för epitelial äggstockscancer. Syftet med remissrundan är dels att ge profession och patienter tillfälle att kommentera och ge synpunkter på det medicinska innehållet i vårdprogrammet eller vårdförloppet, dels att ge regionernas linjeorganisationer och huvudmän möjlighet att analysera organisatoriska och ekonomiska konsekvenser av ändringarna och utifrån detta meddela om de ställer sig bakom dem. Detta ärende utgör regionens remissvar till RCC i samverkan.

Beslutsunderlag

Hälso- och sjukvårdsdirektörens tjänsteutlåtande
Remissrunda - Nationellt vårdprogram för epitelial äggstockscancer

Förslag till beslut

Vårdens kunskapsstyrningsnämnd beslutar följande:

Vårdens kunskapsstyrningsnämnd antar hälso- och sjukvårdsdirektörens tjänsteutlåtande som nämndens yttrande och överlämnar det till RCC i samverkan.

Förvaltningens motivering till förslaget

Bakgrund
RCC i samverkan tar fram nationella vårdprogram inom cancervården med representation från professionen från varje region. Vårdprogrammen syftar till att bidra till en jämlik och god vård till alla patienter, oavsett bostadsort, kön och socioekonomisk status. De nationella vårdprogrammen ska bygga på bästa medicinska kunskap och ger rekommendationer om utredning, behandling, omvårdnad, rehabilitering och uppföljning av patienter.

Vårdprogrammens rekommendationer baseras inte på regionernas tillgängliga resurser och tar inte hänsyn till horisontell prioritering mellan cancerpatienter, eller mellan cancerpatienter och andra patienter utifrån den etiska plattformen. Utökade resursbehov åligger varje region att prioritera och resurssätta. Vårdprogrammen revideras årligen med fyra fasta remisstider årligen med totalt 2 månaders remisstid.
Äggstockscancer drabbar omkring 650 kvinnor per år i Sverige där epitlial form är den vanligaste och står för omkring 90% av fallen. Dödligheten är hög men den relativa överlevnaden har gradvis ökat över tid, sannolikt på grund av förbättrade behandlingar. I den reviderade versionen föreslås ytterligare analyser vid diagnostik av omkring 500 patienter och reviderad behandling av omkring 200 patienter per år. I Region Stockholm är ungefär 140 kvinnor som är aktuella för nya rekommendationer om diagnostik och 50 för behandling.

Överväganden
En genomgång har gjorts av underlagen med stöd av den regionala sakkunnigstrukturen avseende medicinskt innehåll och konsekvensbeskrivning. Den övergripande och generella bedömningen är att de ekonomiska effekterna av vårdprogram för epitelial äggstockscancer kan inte tydligt bedömas. Konsekvensanalyserna saknar hälsoekonomiskt underlag. En viss kostnadssänkning förväntas eftersom läkemedlet Bevacizumab har kommit som generiskt läkemedel. Läkemedlet Niraparib kan i vissa fall användas istället för det dyrare läkemedlet Olaparib vilket innebär en kostnadssänkning. Nya kombinationsterapier och utökade indikationer kommer dock mest sannolikt ge en kostnadsökning på totalen som inte säkert kan uppskattas utifrån underlaget.
En utökad diagnostik med HRD- analys av färsk tumörvävnad för 140 patienter per år blir en kostnadsökning om 4,9 miljoner med den idag tillgängliga kommersiella analysen. Då denna är en kombinationsdiagnostik som även omfattar BRCA mutationsanalys kan kostanden för den separata analysen dras av motsvarande 1,4 miljoner för samma antal, vilket ger en nettokostnadsökning om 3,5 miljoner. Det finns ingen hälsoekonomisk analys i vårdprogrammet som värderar kostnadseffektiviteten av den utökade diagnostiken.
Vårdprogrammet gäller patienter med ett sjukdomstillstånd med hög till mycket hög svårighetsgrad vilket innebär att det rör prioriterade grupper. De föreslagna kostnadsdrivande förändringarna kan inte helt uppskattas men givet antalet patienter leder det troligen ganska stora kostnadsökningar vid införande.

Ekonomiska konsekvenser
De ekonomiska konsekvenserna av att införa det reviderade nationella vårdprogrammet för epitelial ovarialcancer kan inte tydligt bedömas. Förändringar av läkemedelskostnader ingår i regionens regelbundna prognosarbete och ingår i ordinarie budgetprocess

Konsekvenser för patientsäkerhet
Förslaget till beslut förväntas ha oförändrade effekter på patientsäkerheten.

Konsekvenser för jämlik och jämställd vård
Förslaget till beslut förväntas ha oförändrade effekter för jämlik och jämställd vård.

Miljökonsekvenser
Förslaget till beslut förväntas ha oförändrade effekter få för miljön

Administrativa konsekvenser
Förslaget till beslut förväntas ha oförändrade effekter för administration hos vårdgivarna.

Magnus Thyberg
Avdelningschef

Beslutet ska skickas till
RCC i samverkan

Godkänd av Magnus Thyberg, 2021-05-27

Remissrunda – Nationellt vårdprogram för Epitelial äggstockscancer

Den nationella vårdprogramgruppen för äggstockscancer har reviderat det nationella vårdprogrammet. RCC är medvetna om att arbetssituationen under covid-19-pandemin är ansträngd för de personer som ska bedöma remissversionen. Vi bedömer att det ändå är angeläget att fortsätta att hålla vårdprogrammen uppdaterade och relevanta. Vi emotser tacksamt synpunkter på innehållet.

Ange vem som står bakom svaret, t.ex.

- regionens formella remissvar
- en klinik
- en förening
- en enskild, sakkunnig person.

Remissvar skickas **senast 210615**

Skicka svaret till *Elin Ljungqvist,* nvp@rccvast.se

Syftet med remissrundan är följande

1. Att ge profession och patienter tillfälle att kommentera och ge synpunkter på det medicinska innehållet i vårdprogrammet. Ge gärna konkreta förslag på ändringar och tillägg, t.ex. om det saknas relevanta behandlingsalternativ, om en rekommendation är svårtolkad eller om vi har värderat den vetenskapliga bakgrunden felaktigt.
2. Att ge regionernas linjeorganisationer och huvudmän möjlighet att analysera organisatoriska och ekonomiska konsekvenser av ändringarna i vårdprogrammet och utifrån detta meddela om de ställer sig bakom vårdprogrammet.

Målsättningen med vårdprogrammet är att belysa den diagnostik, behandling, omvårdnad och uppföljning som är specifik och central för cancerformen, vilket innebär att vi inte belyser mer generella åtgärder, t.ex. rehabiliteringsåtgärder som tas upp i vårdprogrammet för rehabilitering.

Den bilagda nationella konsekvensbeskrivningen ger en översiktlig bild av vad som är reviderat och vilka konsekvenser vårdprogramgruppen bedömer att ändringarna kan medföra. Förändringar framgår också i vårdprogrammets inledningskapitel.

På vårdprogramgruppens vägnar,

Christer Borgfeldt,
Ordförande vårdprogramgruppen för äggstockscancer

Regionala cancercentrum i samverkan
Sveriges Kommuner och Regioner | 118 82 Stockholm
Besök: Hornsgatan 20 | Telefon: 08-452 70 00
E-post: info@cancercentrum.se | www.cancercentrum.se

Konsekvensbeskrivning – revision av nationellt vårdprogram Epitelial Äggstockscancer

Datum: 21-04-06

Detta är en nationell konsekvensbeskrivning av vårdprogrammet. Den kan användas som underlag för regionala konsekvensbeskrivningar i samband med remissrundan.

Incidens och prevalens

Enligt cancerregistret rör det sig om cirka 650 nya äggstockscancerfall per år.

Antal patienter aktuella för HRD analys, behandling och uppföljning

Reviderade kapitel berör knappt 500 äggstockscancerpatienter per år för HRD analys och behandling av ungefär 200 nydiagnostiserade kvinnor.

Huvudsakliga förändringar

2021-04-15 (wt=wild type, HRD=Human Recombination Defecency)

Uppdaterade rekommendationer vid avancerad äggstockscancer (se 11.3.2) där de viktigaste nyheterna är:

- Förutom som tidigare BRCA-screening rekommenderas nu även HRD-analys av tumören vid diagnos.
- Tydligare definition av lågrisk och högriskgrupp vid avancerad äggstockscancer
- För lågriskpatient, BRCAwt/HRD-positiv eller BRCAwt/okänd HRD-status med höggradig histologi rekommenderas underhållsbehandling med K niraparib.
- För både låg och högriskpatienter med BRCA-positiv höggradig äggstockscancer, stadium III–IV, rekommenderas, förutom som tidigare underhållsbehandling med T olaparib, även alternativet med K niraparib.
- Ett alternativ till för högriskpatienter med BRCA-positiv eller BRCAwt/HRD-positiv höggradig äggstockscancer och som erhållit cytostatikabehandling i kombination med bevacizumab rekommenderas även underhållsbehandling med T olaparib i kombination med bevacizumab.
- För högriskpatienter med BRCAwt/okänd HRD-status höggradig äggstockscancer som inte bedöms lämplig för att erhålla bevacizumab rekommenderas underhållsbehandling med K niraparib

Nytt eget kapitel om Omvårdnad vid behandling med PARP-hämmare (16.4. 9)

Smärre justeringar i kapitlen 6.2 och 6.3 där PALB2 mutationen inkluderats.

Kapitlet 12.4 Angiogeneshämmare har uppdaterats.

Förändringar av verksamhet och organisation

EMA (Europeiska Läkemedelsmyndigheten) har hösten 2020 godkänt monoterapi med niraparib och kombinationen olaparib +bevacizumab till HRD positiva. Ansökan har gjorts till TLV av GSK respektive Astra Zeneca för läkemedelssubvention.

Regionalt cancercentrum i samverkan
Sveriges Kommuner och Landsting | 118 82 Stockholm
Besök: Hornsgatan 20 | Telefon: 08-452 70 00
E-post: info@cancercentrum.se | www.cancercentrum.se

Niraparib rekommenderas som underhållsbehandling av patienter med höggradig stadium III-IV epitelial ovarial-, tubar- eller primär peritonealcancer som är i respons (komplett eller partiell) efter första linjens behandling med platinumbaserad cytostatika. Detta innebär att 80% av nydiagnosticerade patienter med avancerad höggradig EOC skulle behandlas med PARP-hämmaren niraparib trots att effekten av PARP hos HRDneg, BRCAwt är signifikant men kliniskt liten.

Kombinationen olaparib +bevacizumab är godkänd som underhållsbehandling av patienter med stadium III- IV höggradig epitelial ovarial-, tubar- eller primär peritonealcancer som är i respons (komplett eller partiell) efter avslutad första linjens platinumbaserad cytostatikabehandling och vars cancer är associerad med en positiv status för HRD som definieras antingen av en *BRCA1/2*-mutation och/eller genomisk instabilitet.

Det finns två validerade kommersiella HRD analyser; Myriad MyChoice och FoundationOne. Myriad MyChoice® består av biomarkörerna LOH, TAI och LST samt en sammanslagning av de tre till ett GI Score. GI score har visat sig bättre kunna förutsäga effekten av PARP-hämmaren.

NVP gruppen samarbetar med representanter från Genomic Medicine Sweden (GMS-projektet) som för Sveriges räkning ska ta fram en akademiskt validerad analys motsvarande Myriad MyChoice GI score. Det är oklart när en sådan analys finns tillgängligt – troligen hösten 2021.

I **väntan på att en icke-kommersiell analys är tillgänglig och validerad bör därför tumörvävnad analyseras med MyriadMychoice.** Kostnaden för analysen, enligt hemsidan, ligger på 4040 USD vilket är ungefär vad en cykel (28dgr) PARP-hämmare kostar. Att ha möjlighet att utföra HRD analys gör att rätt patienter kommer att få ett läkemedel som ger möjlighet till förlängt liv och i vissa fall även bot. Dessutom utsätts då inte patientgruppen, vars tumör inte uppvisar HRD, för ett läkemedel med risk för biverkningar, i onödan och är även således ekonomiskt gynnsamt.

Centralisering och decentralisering

Initiering av PARP hämmande behandling eller angiogeneshämmare kommer att ske som tidigare av och vid Gyn-onkologiska klinikerna vid Universitetssjukhusen liksom den initiala uppföljningen av patienterna med denna behandling. När ökad kunskap om behandlingarna uppnåtts kommer uppföljning och monitorering ske vid enheterna med cytostatika mottagning såsom sker vid cystostatikaenheter idag.

Ökade kostnader

Knappt 50 % av all höggradig ovarialcancer har HRD mutation vilket leder till att de nya rekommendationerna ökar antalet nydiagnostiserade kvinnor som bör erhålla underhållsbehandling med PARP-hämmare efter första linjens cytostatikabehandling från ca 80–100 patienter till ca 160-200 patienter per år i Sverige.

Resurs- och kostnadsbesparande åtgärder

Att ha möjlighet att utföra HRD analys gör att rätt patienter kommer att få ett läkemedel som ger möjlighet till förlängt liv och i vissa fall även bot. Dessutom utsätts då inte patientgruppen, vars tumör inte uppvisar HRD, för ett läkemedel med risk för biverkningar, i onödan och är även således ekonomiskt gynnsamt.

Bevacizumab har kommit som generiskt läkemedel vilket kommer leda till kostnadssänkningar för denna behandling.

Etiska aspekter

PARP-hämmare som underhållsbehandling till kvinnor med HRD som underhållsbehandling efter första linjens behandling har visat på fyra gångers längre tid till återfall av sjukdomen och det finns data som även visar på ökad överlevnad. PARP-hämmaren Olaparib är godkänt som underhållsbehandling i Sverige idag.

Nationellt vårdprogram

Remissversion

REGIONALA CANCERCENTRUM I SAMVERKAN

Innehållsförteckning

Kapitel 1 ..... **9**
Sammanfattning **9**
1.1 Stadieindelning enligt FIGO 11

Kapitel 2 ..... **12**
Inledning **12**
2.1 Vårdprogrammets giltighetsområde 12
2.2 Förändringar jämfört med tidigare version 12
2.3 Standardiserat vårdförlopp 13
2.4 Lagstöd 13
2.5 Evidensgradering 14

Kapitel 3 ..... **15**
Mål med vårdprogrammet **15**

Kapitel 4 ..... **16**
Bakgrund och orsaker **16**
4.1 Epidemiologi 16
4.1.1 Incidens 16
4.1.2 Dödlighet och relativ 17
4.2 Orsaker 19
4.3 Riskfaktore 20
4.3.1 Ärftlighet 20
4.3.2 Ålder vi 20
4.3.3 Horm 21
4.3.4 21
4.3.5 21
4.4 22
4. 22
4.4.2 22
4.4.3 22
4.4.4 22
4.4.5 NSA 23

Kapitel 5 ..... **24**
Primär prevention och faktorer som påverkar risken för äggstockscancer **24**
5.1 Levnadsvanor 24
5.1.1 Kost 24
5.1.2 Fysisk aktivitet 24
5.1.3 Längd och vikt 24
5.1.4 Rökning 25
5.1.5 Alkohol 25

Remissversion

Kapitel 6 ..... **26**
Screening och ärftlighet **26**

6.1 Screening av asymtomatiska kvinnor utan påvisad ärftlig risk 26
6.2 Ärftlighet 27
6.2.1 Utredning av misstänkt ärftlighet 27
6.2.2 Ärftliga varianter 28
6.3 Uppföljning och omhändertagande vid ärftlighet för äggstockscancer 30
6.3.1 Bakgrund 30
6.3.2 Hereditära bröst- och ovarialcancersyndromet (HBOC) 30
6.3.3 Lynchs syndrom 31
6.3.4 BRIP1, PALB2, RAD51C och RAD51D 31
6.3.5 Profylaktisk kirurgi vid hereditära bröst- och ovarialcancersyndromet (H 31
6.3.6 Hormonell antikonception och substitution 32

Kapitel 7 ..... **3**
Symtom och tidig utredning **33**

7.1 Alarmsymtom och kliniska fynd 33
7.2 Ingång till standardiserat vårdförlopp 34
7.3 Utredning av patienter som inte uppfyl ... för valgrun ... misstanke 34

Kapitel 8 ..... **35**
Diagnostik **35**

8.1 Utredning enligt standardis 35
8.1.1 Filterfunktion 35
8.1.2 Beräkning av risk of malig 35
8.1.3 Simple rules – ultraljudsd 35
8.1.4 Pattern recognition 36
8.1.5 Datortomografi o 36
8.1.6 Magnetreson 37
8.2 Handläg ... nexexstirpation 37
8.3 Hand ... STO ... risk- nde salpingooforektomi 38
8.4 Di 39
8.5 ... och ha 40

K **41**
K **41**

9.1 ... logens ro ... diagnostiska processen 41
9.2 Pa ... i preoperativ tumördiagnostik 41
9.2.1 Preop ... diagnostik 41
9.2.2 Preopera ... agnostik – eftergranskning av PAD 42
9.3 Anvisningar för provtagarens hantering av provet 42
9.3.1 Preparatomhändertagande 43
9.4 Anamnestisk remissinformation 44
9.5 Klassificering av tumören 45
9.6 Angående de vanligaste tumörtyperna 46
9.6.1 Om serös cancer 46
9.6.2 Höggradig serös cancer (HGSC) 46
9.6.3 Låggradig serös cancer (LGSC) 46

Remissversion

9.6.4 Endometrios ... 47
9.6.5 Endometrioid äggstockscancer ... 47
9.6.6 Klarcellig äggstockscancer ... 47
9.7 Klassificering av borderlinetumörer ... 48
9.7.1 Serös borderlinetumör (ICD-O 8442/1, mikropapillär typ 8460/2) ... 48
9.7.2 Mucinös borderlinetumör (ICD-O 8472/1) ... 49
9.7.3 Seromucinös borderlinetumör (ICD-O 8474/1) ... 49
9.7.4 Endometrioid borderlinetumör (ICD-O 8380/1) ... 49
9.7.5 Klarcellig borderlinetumör (ICD-O 8313/1) ... 49
9.7.6 Borderline-Brennertumör (ICD-O 9000/1) ... 49

Kapitel 10 ... 51
Multidisciplinär konferens ... 51

Kapitel 11 ... 53
Primärbehandling ... 53

11.1 Val av behandling ... 53
11.2 Kirurgisk behandling av epitelial äggstocks ... 53
11.2.1 Kirurgi vid stadium I ... 53
11.2.2 Kirurgi vid stadium II–IIIB ... 54
11.2.3 Kirurgi vid stadium IIIC–IV ... 55
11.2.4 Per- och postoperativa komplikationer ... 59
11.2.5 Perioperativ vård (ERAS) ... 59
11.2.6 Fertilitetsbevarande kirurgisk beha ... 60
11.2.7 Laparoskopisk kirurgi vid tidig ... 62
11.3 Medikamentell onkolo ... 62
11.3.1 Medikamentell onkologis ... 62
11.3.2 Medikamentell onkol ... 65
11.3.3 Angiogeneshämm ... 72
11.3.4 PARP-hämma ... 73
11.3.5 PARP-häm ... 79
11.3.6 Immunte ... 80
11.3.7 Tumö ... 80
11.4 F ... 81

Kapitel 12 ... 82
Behandling vid återfall ... 82

12.1 Kirurgi ... 83
12.2 Medikamentell onkologisk behandling vid återfall ... 83
12.3 Endokrin behandling och strålbehandling ... 85
12.4 Angiogeneshämmare ... 85
12.5 PARP-hämmare vid återfall ... 87
12.5.1 Behandling med PARP-hämmare vid platinumkänsligt återfall ... 87
12.6 Immunterapi vid återfall ... 90
12.7 BRAF- och MEK-hämmare vid återfall av låggradig serös cancer ... 90

Kapitel 13 ... 92
Borderlinetumörer ... 92

13.1 Epidemiologi ... 92

Remissversion

13.2 Borderlinetumörer – prognostiska faktorer 93
13.3 Borderlinetumörer – kirurgi 93
13.3.1 Kirurgisk modalitet 94
13.3.2 Invasiva implantat – låggradig serös cancer 94
13.4 Medicinsk behandling ges inte vid borderlinetumörer 94
13.5 Återfall 94
13.6 Uppföljning 94

Kapitel 14 96
Graviditet och äggstockscancer 96

14.1 Diagnostiska metoder under graviditet 97
14.2 Differentialdiagnostik och handläggning vid misstänkt ma... ...ansi... 97
14.3 Kirurgi 98
14.4 Onkologisk behandling 8
14.4.1 Platinumpreparat 100
14.4.2 Mitoshämmare 100
14.4.3 Taxaner 100
14.4.4 Podofyllotoxinderivat 100
14.4.5 Alkylerare 100
14.4.6 Antracykliner 100
14.4.7 Antimetaboliter 101
14.5 Komplikationer och långtidseff... 101

Kapitel 15 102
Palliativ vård och insatser 102

15.1 Behandling av subl... 102
15.2 Behandling av 103

Kapitel 16 104
Omvårdnad o... ...rie 104

16.1 Kon... ...rska 104
16.2 M... 104
16.3 Akti... ...li... ...r 105
16.4 ...an... ...nde ...lite... 105
16.4.1 Re... ...ur... ...ho... ...ng för patienter och närstående 105
16.4.2 ...undläggan... ...specialiserad rehabilitering 105
16.4.3 ...mm... ...nstru... 105
16.5 Om... ...dna... ...äggstockscancer 106
16.5.1 Håravf... ...ppeci... 106
16.5.2 Illamående och kräkningar som är cytostatikautlösta 106
16.5.3 Trötthet (fatigue) 107
16.5.4 Kognitiv påverkan 108
16.5.5 Nutrition 109
16.5.6 Lymfödem 109
16.5.7 Fysisk aktivitet under behandling med cytostatika 110
16.5.8 Komplikationer vid kirurgi 110
16.5.9 Perifer neuropati 111
16.5.10 Omvårdnad vid behandling med PARP-hämmare 112
16.5.11 PPE, hand-fotsyndromet 115

Remissversion

16.5.12 Prematur menopaus 116
16.5.13 Sexuell funktion vid äggstockscancer 117
16.5.14 Dyspareuni – smärta vid samlag 118

Kapitel 17 119
Egenvård 119

17.1 Nationella riktlinjer 119
17.2 Rökning 119
17.3 Komplementär och alternativ medicin 119
17.4 Alkohol 119
17.5 Egenvård vid komplikationer och biverkningar 119

Kapitel 18 120
Uppföljning 120

18.1 Hitta återfall 120
18.2 Vad vill patienterna själva med uppföljningsbe 121
18.3 Vårdnivå för kontroller 121
18.4 Utredning och behandling av behandlin 122
18.5 Postoperativ uppföljning specifikt eft 122
18.6 Uppföljning av borderlinetumörer 122
18.7 Uppföljning av asymtomatiska 122
18.8 Hormonsubstitution (HRT) 123
18.9 Hormonell antikonceptio -mutation och Lynchs syndrom 123

Kapitel 19 125
Underlag för nivåstr 125

19.1 Motivering verkans rekommendationer 125

Kapitel 20 127
Kvalitetsr 127

Kapitel 21 128
Kvalit 128

Kapi 129
Refere 129

Kapitel 23 165
Länkar, defin förkortningar 165

23.1 Internationella vårdprogram 165
23.2 Definitioner och statistiska begrepp 165
23.3 Förkortningar 165

Kapitel 24 167
Vårdprogramgruppen 167

24.1 Vårdprogramgruppens sammansättning 167

Remissversion

24.2 Vårdprogramgruppens medlemmar ... 167
24.3 Adjungerade författare ... 168
24.4 Jäv och andra bindningar ... 168
24.5 Vårdprogrammets förankring ... 168

Bilaga 1 ... 169
Bilddiagnostik ... 169

Diagnostik vid adnexexpansivitet ... 169
Högspecialiserat ultraljud ... 169
Datortomografi ... 170
Magnetresonanstomografi ... 171
Malignitetskriterier ... 172
Bild- och funktionsmedicinsk preoperativ utredning vid misstänk ... 173
Datortomografi ... 173
Magnetresonanstomografi ... 174
^{18}FDG-PET-DT ... 174
Utlåtande ... 175

Bilaga 2 ... 178
Biomarkörer BT ... 178

CA 125 vid epitelial äggstockscancer ... 178
Provtagningsvariation och felkällor vid t ... 178
Beräkning av risk of malignancy inde ... 179
Beräkningsmodell ... 179
Uppföljning med CA 125 ... 180
CA 125 under pågående cytostatika ... 180
CA 125-kriterier för objektiv resp ... 180
CA 125 vid uppföljning efter b ... 181
Handläggning vid påvisad f ... 181
CA 125-nivåer vid m ... ekt tidig äggstockscancer ... 181
Mucinös äggstocksca ... 181
Lokaliserad äggsto ... 181
CA 125 vid bord ... 181
CA 125 vid tu ... 181
Komplett ... differentialdiagnostik ... 182
HE4 ... 182
Kombi ... med RMI-index ... 182
CA 72-4 ... 183
CA ... 183
CEA ... 183
CA 15-3 ... 183
AFP och ... 183
Inhibin ... 183
Paneler med m ... markörer ... 184
Tumörmarkörer vid ... ng av oklar bukmalignitet: kvoten CA 125/CEA (alternativt CA 19-9) ... 184
Fördjupningslitteratur ... 184

Bilaga 3 ... 186
Infertilitet efter cytostatikabehandling ... 186

Profylax mot ovariell insufficiens ... 187
Fertilitetsbevarande tekniker ... 188

Bilaga 4 ... 190

Remissversion

Performance status enligt ECOG/WHO/Zubrod 190

Bilaga 5 191
RECIST version 1.1 191

Tumörutvärdering enligt GCIG: CA 125 och RECIST 193

ERAS-interventioner innefattar i korthet 196

Bilaga 8 201
Tidigare revideringar 201

2020-06-01 201
2019-04-15 201

Remissversion

KAPITEL 1

Sammanfattning

Här följer en kort sammanfattning av det nationella vårdprogrammet för epitelial äggstocks-(ovarial-), tubar- och peritonealcancer och epiteliala borderlinetumörer i äggst[illegible]ken (ovariet).

Ärftlig äggstockscancer: Alla patienter med äggstocks-, tubar- eller prim[illegible]ealcancer bör, oavsett familjehistoria, erbjudas genetiskt test. Vid misstanke om [illegible]ng konstaterad ärftlig äggstockscancer bör remiss erbjudas till en cance[illegible]ttagni[illegible]

Kombinerade p-piller: Även kvinnor med ärftlig riskökning f[illegible]er p[illegible]ne BRCA1- eller BRCA2-mutationer har en påtaglig skyddande [illegible]fe[illegible]binera[illegible]p[illegible]

Alarmsymtom: Följande symtom bör föranleda snar ut[illegible]a[illegible]u[illegible]bl[illegible] (uppblåsthet), snabb mättnadskänsla eller aptitförlust[illegible]l-si[illegible]rta,[illegible]le urinträngningar. Även olaga eller postmenopausal[illegible]u[illegible]

Handläggning vid malignitetsmisstanke: C[illegible]ec[illegible]n visat [illegible]stanke om äggstocksmalignitet bör en remiss omgående[illegible]vne[illegible]kirurgiskt centrum för fortsatt handläggning och b[illegible]

WHO-klassifikation: Epitelial äggs[illegible]de[illegible]:[illegible]och låggradig serös cancer, endometrioid cancer, klarcellig ca[illegible]ine[illegible]bo[illegible]rl[illegible]etumörer med invasiva implantat klassificeras som låg[illegible]can[illegible]

Multidisciplinär konfere[illegible] [illegible]Al[illegible]patiente[illegible]l m[illegible]tänkt avancerad äggstockscancer bör diskuteras på en pr[illegible]2[illegible]

Omvårdnad: Alla [illegible]ggs[illegible]scancer[illegible]or erbjudas en namngiven kontaktsjuksköt[illegible]vidue[illegible]ri[illegible]m bör tas fram för varje patient, där även rehabiliterin[illegible]inga[illegible]

Kirurgis[illegible]ing[illegible]ur[illegible]tadieindelning bör göras enligt FIGO-systemet och utföras av[illegible]olog[illegible]ur[illegible]kirur[illegible]

Primär[illegible]h a[illegible]lsb[illegible]ing: Primärbehandlingen består av kirurgi efterföljt av cyt[illegible]ika[illegible]a[illegible]me[illegible]b[illegible]latin-paklitaxel. Målet vid kirurgi är att uppnå makroskopisk tumö[illegible]et. Neoadj[illegible]t cytostatikabehandling bör användas i utvalda fall av FIGO-stadium IIIC–IV.

Kvinnor med [illegible]CA[illegible]itiv/HRD-postiv och BRCAwt/okänd HRD-status höggradig epitelial äggstockscancer[illegible]dium III–IV rekommenderas underhållsbehandling med PARP-hämmare, vid respons på platinumkombination, se kapitel Medikamentell onkologisk primärbehandling vid stadium II–IV för preparatval av PARP-hämmare beroende specificerade faktorer. Patienter med BRCA-negativ/HRD-negativ epitelial äggstockscancer med FIGO-stadium III som har resttumör efter primärkirurgi; eller som behandlats med NACT innan fördröjd primäroperation; eller som inte genomgår kirurgi; samt alla med stadium IV rekommenderas tillägg med bevacizumab följt av underhållsbehandling med bevacizumab, som vid med BRCA-positiv/HRD-positiv höggradig histologi ges med olaparib. Vid återfallsbehandling rekommenderas bevacizumab i selekterade fall. Underhållsbehandling med PARP-hämmare

Remissversion

rekommenderas till patienter som svarat (partiellt eller komplett) på platinuminnehållande cytostatikabehandling vid återfall av höggradig äggstockscancer, om dessa inte erhållit PARP-hämmare i första linjen.

Provtagning av färsk tumörvävnad: För att möjliggöra analys av såväl ärftlig som förvärvad BRCA-mutation rekommenderas provtagning av färsk tumörvävnad från primärtumören. HRD-analys rekommenderas av tumörvävnad från primärtumören för att selektera patienter med mest nytta av PARP-hämmare vid primärbehandling.

Kvalitetsregistrering: Äggstocks-, tubar- och primära peritonealcancerfall registreras via Svenska kvalitetsregistret för gynekologisk cancer.

Remissversion

1.1 Stadieindelning enligt FIGO

Äggstocks- (ovarial-), tubar- och primär peritonealcancer, 2013 [1].

Stadium I	Tumören är begränsad till äggstocken/äggstockarna eller tuba/tubor.
IA	Tumören är begränsad till ena äggstocken med intakt kapsel eller en tuba. Ingen tumörväxt på äggstockens eller tubans yta. Inga maligna celler i ascites eller bukspolvätska.
IB	Tumören är begränsad till båda äggstockarna med intakta kapslar eller båda tuborna. Ingen tumörväxt på äggstockarnas eller tubornas ytor. Inga maligna celler i ascites eller bukspolvätska.
IC	Tumören är begränsad till ena eller båda äggstockarna eller tuborna och uppfyller någon av följande: IC1 Tumörruptur under operationen IC2 Kapselruptur innan kirurgi eller tumörväxt på äggstock eller tuba/tubor IC3 Maligna celler i ascites eller bukspolvätska
Stadium II	Tumören engagerar ena eller båda äggstockarna eller tuborna med utbredning till bäckenet (nedom linea terminalis) eller primär peritonealcancer
IIA	Tumörutbredning till och/eller implantat på livmodern och/eller tuba/tubor och/eller äggstockar.
IIB	Tumörutbredning till andra pelvina vävnader
Stadium III	Tumören engagerar ena eller båda äggstockarna eller tuborna eller är en primär peritonealcancer, med mikroskopiskt bekräftad spridning till peritoneum utanför bäckenet och/eller retroperitoneala lymfkörtlar.
IIIA1	Enbart cytologiskt eller histologiskt bekräftade retroperitoneala lymfkörtelmetastaser: IIIA1 (i) Allra största metastasen ≤ 10 mm i största utsträckning IIIA1 (ii) Metastasen > 10 mm i största utsträckning
IIIA2	Mikroskopiska pelvina (ovanför linea terminalis) peritoneala tumörmanifestationer med/utan retroperitoneala lymfkörtelmetastaser.
IIIB	Makroskopiska peritoneala extrapelvina (ovanför linea terminalis) metastaser ≤ 2 cm i största utsträckning med/utan retroperitoneala lymfkörtelmetastaser.
IIIC	Makroskopiska peritoneala extrapelvina (ovanför linea terminalis) metastaser > 2 cm i största utsträckning med/utan retroperitoneala lymfkörtelmetastaser. Inkluderar förekomst av lever och mjältkapslar utan parenkymengagemang av något av dessa organ
Stadium IV	Fjärrmetastaser exkluderande peritonealmetastaser.
IVA	Pleuravätska med cytologiskt verifierade maligna celler.
IVB	Parenkymala metastaser 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 ske i undantagsfall. Tumörutbredning från oment till mjälte eller lever (stadium IIIC) bör åtskiljas från isolerade parenkymatösa metastaser (stadium IVB).

Remissversion

KAPITEL 2

Inledning

2.1 Vårdprogrammets giltighetsområde

Vårdprogrammet gäller för äggstocks- (ovarial-), tubar- och primär peritone[illegible]er men är begränsat till att omfatta epitelial cancer. Vårdprogrammet gäller även fö[illegible] borderlinetumörer. För icke-epiteliala äggstockstumörer hänvisar vi til[illegible]rogram för icke-epiteliala äggstockstumörer. I Vårdprogrammet kommer h[illegible]g oc[illegible]ncer (ovarialcancer) att användas för äggstocks-, tubar- och primär p[illegible]för[illegible] och förkorta benämningen förutom där det specifikt anges.

Vårdprogrammet är utarbetat av den nationella arbetsgr[illegible] cancercentrum i samverkan ÅÅÅÅ-MM-DD. Beslut [illegible]ring[illegible] i [illegible]tiv[illegible]egion i enlighet med överenskomna rutiner. Stödjande Re[illegible] cancercentrum Väst.

Tidigare versioner:

Datum	[illegible]ring[illegible]
2012-06-13	Version 1.0 fastställd av RCC i samverkan
2013-11-18	[illegible]rsio[illegible]tställd av RCC i samverkan
2014-01-01	Version 1.2 fastställd av RCC i samverkan
2015-06-03	[illegible]Version[illegible]fastställd av RCC i samverkan
2019-04-15	Version 3.0 fastställd av RCC i samverkan
2020-06-01	[illegible]rsion 3.1 fastställd av RCC i samverkan
2021-04-15	Remissrunda

Tidigare va[illegible]a[illegible]u[illegible]er[illegible]e kan begäras ut från Regionala cancercentrum, info@cancercentrum.se

2.2 Förändringar jämfört med tidigare version

Tidigare re[illegible]ing[illegible] bilaga 8.

Uppdaterade re[illegible]mendationer vid avancerad äggstockscancer, se **11.3.2 Medikamentell onkologisk primärbehandling vid stadium II-IV**, där de viktigaste nyheterna är:

- Förutom som tidigare BRCA-screening rekommenderas nu även HRD-test av tumören vid diagnos.
- Tydligare definition av lågrisk och högriskgrupp vid avancerad äggstockscancer (se 11.3.2)
- För lågriskpatient, BRCAwt/HRD-positiv eller BRCAwt/okänd HRD-status med höggradig histologi rekommenderas underhållsbehandling med K niraparib.

Remissversion

- För både låg och högriskpatienter med BRCA-positiv höggradig äggstockscancer, stadium III–IV, rekommenderas, förutom som tidigare underhållsbehandling med T olaparib, även alternativet med K niraparib.
- Ett alternativ till för högriskpatienter med BRCA-positiv eller BRCAwt/HRD-positiv höggradig äggstockscancer och som erhållit cytostatikabehandling i kombination med bevacizumab rekommenderas även underhållsbehandling med T olaparib i kombination med bevacizumab.
- För högriskpatienter med BRCAwt/okänd HRD-status höggradig äggstockscancer som inte bedöms lämplig för att erhålla bevacizumab rekommenderas und behandling med K niraparib

Nytt eget kapitel om Omvårdnad vid behandling med PARP-häm 16.4.9 Perifer neuropati.

Smärre justeringar i kapitlen 6.2 Ärftlighet och 6.3 Uppföljning och omhändertagande vid ärftlighet för äggstockscancer, där PALB2 mutationen i

Kapitlet 12.4 Angiogeneshämmare har uppdaterats

2.3 Standardiserat vårdförlopp

För äggstockscancer finns ett standardi beslutsgrupp 2015-12-21.

Det finns ingen konflikt mellan i dprog t och de Standardiserade vårdförloppet (SVF). Vårdför medan vårdprogrammet utvecklar hur, samt vilken vid na i det standardiserade vårdförloppet.

Det standardiserade fin delvis in erat med texten i vårdprogrammet men kan också laddas ned rån RCC:s webbplats

2.4 Lagstöd

Vårdens sky gl bl nnat i hälso- och sjukvårdslagen (2017:30). Den anger att målet m älsa och s ar god hälsa och en vård på lika villkor för hela befolkningen sam ha kv amhet ska bedrivas så att kraven på en god vård uppfylls. God vård d ier enlig alstyrelsen som kunskapsbaserad, ändamålsenlig, säker, patientfo rad effektiv och jämlik. Vårdprogrammet ger rekommendationer för hur vården ska utföras t att u dessa kriterier. Dessa rekommendationer bör därför i väsentliga delar följas för att m ka kunna anse att sjukvården lever upp till hälso- och sjukvårdslagen.

Patientlagen (2014:821) anger att vårdgivaren ska erbjuda patienten anpassad information om bl.a. diagnosen, möjliga alternativ för vård, risk för biverkningar och förväntade väntetider samt information om möjligheten att själv välja mellan likvärdiga behandlingar (3 kap 1–2 § patientlagen). Vårdgivaren ska enligt samma lag erbjuda fast vårdkontakt samt information om möjlighet till ny medicinsk bedömning, även inom annan region. Vårdgivaren ska också informera om möjligheten att välja vårdgivare i hela landet inom allmän och specialiserad öppenvård. Enligt det s.k. patientrörlighetsdirektivet ska vårdgivaren också informera om patientens rättighet att inom hela EU/EES välja och få ersättning för sådan vård som motsvarar

Remissversion

vad som skulle kunna erbjudas i Sverige. Praktisk information om detta, t.ex. hur och när ersättning betalas ut, finns hos Försäkringskassan.

Enligt vårdgarantin (2010:349) har vårdgivaren en skyldighet att erbjuda patienter kontakt samt åtgärder inom vissa tider. De standardiserade vårdförlopp som RCC har tagit fram och som regionerna har beslutat att följa anger kortare väntetider som dock inte är en del av vårdgarantin.

I hälso- och sjukvårdslagen anges också att hälso- och sjukvården har särskilda skyldigheter att beakta barn som anhöriga och ge dem information, råd och stöd (5 kap 7 §).

2.5 Evidensgradering

Vårdprogrammet använder evidensgraderingssystemet GRADE. För [illegible] gradering ska alla ingående studier tabelleras och värderas. Detta har endast gjo[illegible] rekommendationerna, men principerna för GRADE-gradering [illegible] vårdprogrammet.

GRADE innebär att styrkan i rekommendationerna gra[illegible] följande:

- Starkt vetenskapligt underlag (++++)
  Bygger på studier med hög eller medelhö[illegible] förvägande faktorer vid en samlad bedömning.
- Måttligt starkt vetenskapligt underl[illegible]
  Bygger på studier med hög eller [illegible] vägande faktorer vid en samlad bedömning.
- Begränsat vetenskapligt u[illegible]
  Bygger på studier med l[illegible] vägande faktorer vid en samlad bedömning.
- Otillräckligt vete[illegible]
  När vetenskap[illegible] tillgång[illegible] studier har låg kvalitet eller där studier av likartad kv[illegible] kapliga underlaget som otillräckligt.

Läs mer om [illegible] SBU´s Handbok kapitel 10.

Remissversion

KAPITEL 3

Mål med vårdprogrammet

Det övergripande målet med detta vårdprogram är att utveckla och bedriva en god vård av kvinnor med äggstockscancer (ovarialcancer). En god vård innefattar att vård[illegible] ska vara kunskapsbaserad och ändamålsenlig, säker, patientfokuserad, effektiv, jämli[illegible]es i rimlig tid. Detta innebär att alla patienter med misstänkt eller bekräftad äggstocks[illegible]n likvärdig utredning, behandling och uppföljning, så att variationer mellan regio[illegible]era.

Det nationella vårdprogrammet ska fungera som ett ”paraplypro[illegible]nci[illegible]för handläggning och behandling av äggstocks-, tubar- och perito[illegible]nea[illegible]sc[illegible] baserat på bästa möjliga evidens. Principerna är generella o[illegible]et i[illegible]nnas, men lokala organisatoriska förutsättningarna kan variera[illegible]om[illegible]ingar.

Målnivåer för kvalitetsindikatorer (process- och res[illegible]kriv[illegible]ap[illegible]et Kvalitetsindikatorer och målnivåer. Ledtiden frå[illegible]s[illegible]ar[illegible]det väsentligaste processmåttet och finns framtag[illegible]et i S[illegible]dardise[illegible]vårdförlopp (SVF). Delprocesser kan definieras och mäta[illegible]t[illegible]grund av misstänkt äggstockscancer till diagnostiskt ingrepp[illegible]ir[illegible]eller antitumoral behandling. Som generellt mål rekom[illegible]om äggstockscancer till primärkirurgi inte överskrider 2[illegible]pri[illegible]ndling inte överskrider 22 dagar, och att onkologisk be[illegible]om[illegible]efter primärkirurgin.

Dessa mål följs upp inom ram[illegible]fet[illegible]vid revision av vårdprogrammet.

Remissversion

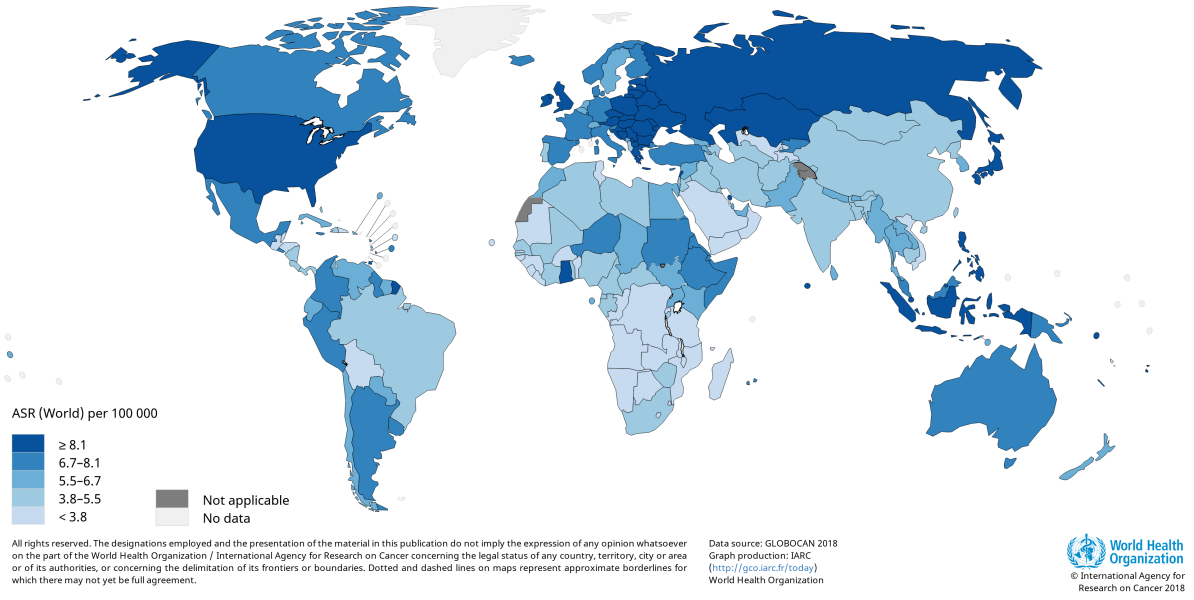
KAPITEL 4

Bakgrund och orsaker

4.1 Epidemiologi

4.1.1 Incidens

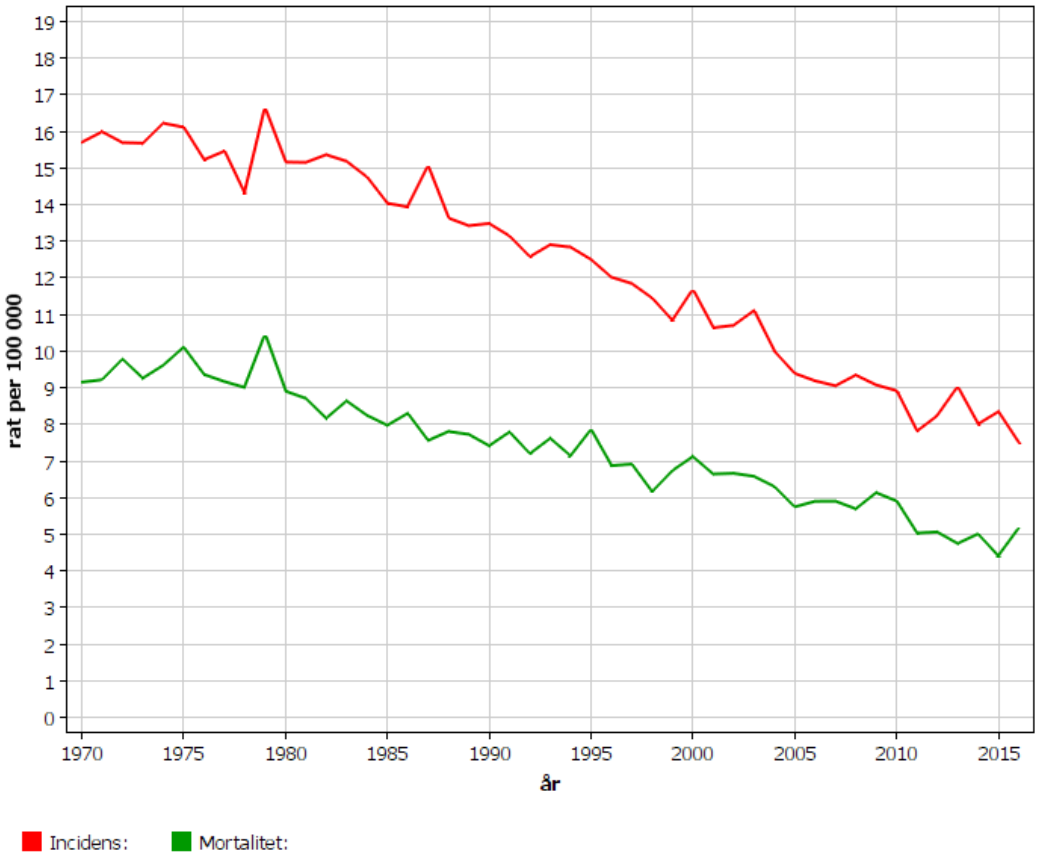
Äggstockscancer (ovarialcancer) är den sjunde vanligaste cancerform[illegible]nnor[illegible]h globalt insjuknar närmare 240 000 kvinnor årligen varav drygt 150 000 dö[illegible][2]. Antalet nya fall (incidensen) av äggstockscancer är ojämnt förde[illegible] Ho[illegible]cie[illegible]s ses i norra Europa följt av Nordamerika, medan den är lägs[illegible]den[illegible]av[illegible]a (se figur 1).



Figur 1. Geografisk spridning av äggstockscancer (ovarialcancer), antal fall per 100 000 kvinnor. Åldersstandardiserad incidens mot världsbefolkningen. Från Globocan 2018.

I Sverige utgö[illegible]stockscancer, inklusive tubarcancer, 3 % av all kvinnlig cancer och 2014 diagnostiserades [illegible]6 nya fall [3]. Äggstockscancer kan drabba kvinnor i alla åldrar men är mycket ovanlig före trettioårsåldern.

I dag insjuknar i snitt 13 av 100 000 kvinnor årligen i äggstockscancer, att jämföras med 26 per 100 000 år 1975 (se figur 2). Detta kan sannolikt förklaras av dels en ökad användning av p-piller, som har en skyddande effekt mot äggstockscancer, dels förändrade diagnoskriterier, då det i dag krävs att man i den patologiska bedömningen konstaterar malignitet med ursprung i äggstocken för att kunna sätta diagnosen äggstockscancer.



Figur 2. Incidens och dödlighet för äggstockscancer per 100 000 kvinnor i Sverige 1970–2016, 20 – 85+ år. Åldersstandardiserat mot medelbefolkningen i Norden år 2000. Källa: Nordcan.

Remiss

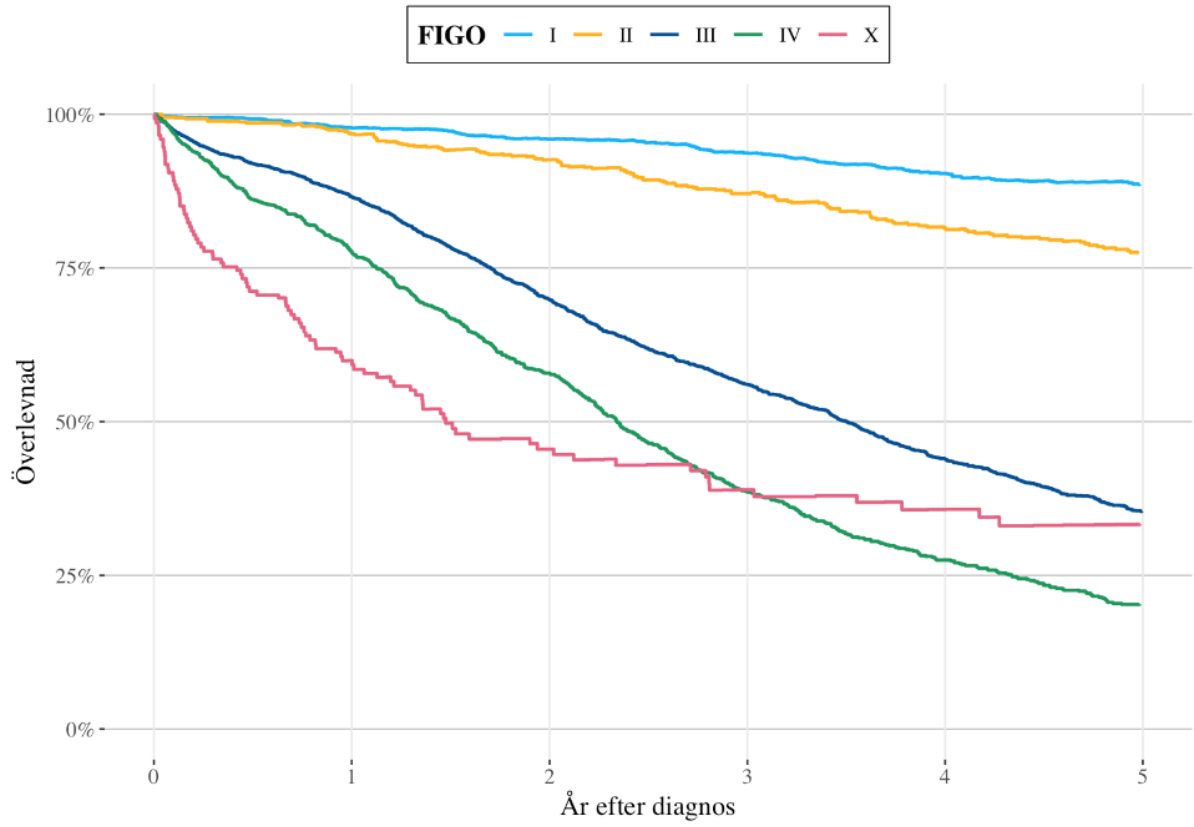
4.1.2 D[illegible] överlevnad

Äggsto[illegible] (mortaliteten) bland de gynekologiska maligna tumö[illegible]. S[illegible] svårigheterna att upptäcka sjukdomen i tidigt skede, vilket i[illegible] diagnostiseras först vid spridd sjukdom motsvarande FIGO-stad[illegible]). [illegible] diespecifika överlevnaden 2008–2015 presenteras i figur 3 och visar p[illegible] prog[illegible]ka betydelse.

Tabell 1. Fördelning av fall per stadium enligt FIGO-systemet för äggstockscancer (ovarialcancer).

Stadium	Antal fall	Andel
I	893	27 %
II	318	9 %
III	1 379	46 %
IV	497	16 %
Okänt	30	2 %
Totalt	3 117	100 %

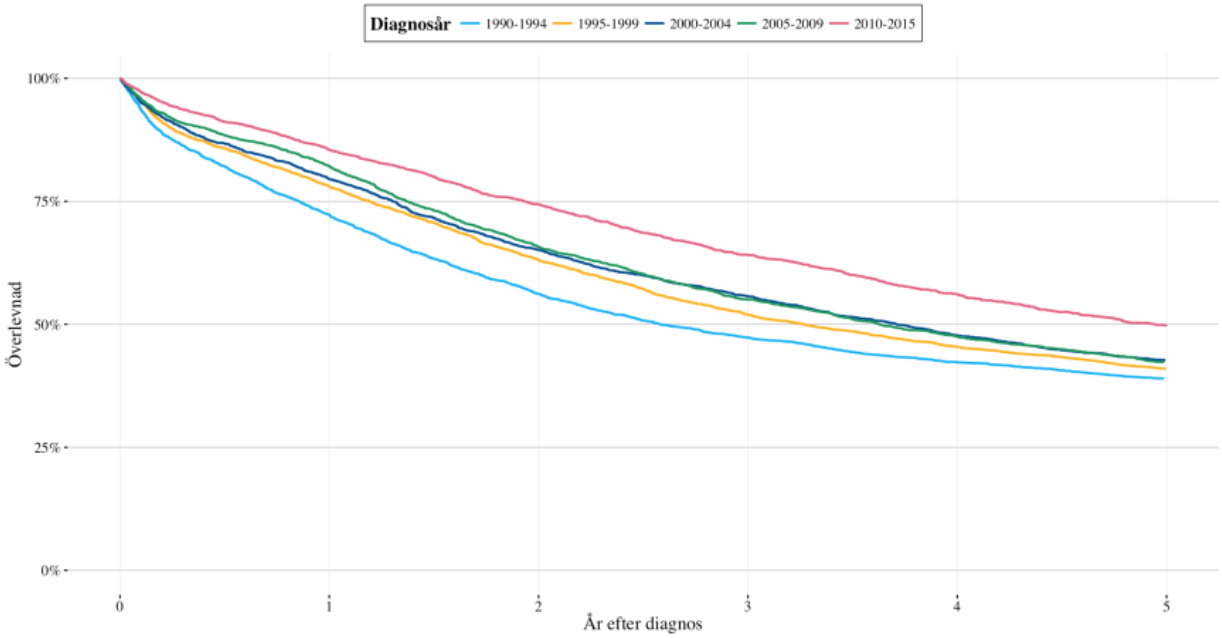
Källa: Svenska kvalitetsregistret för gynekologisk cancer, delregistret för äggstockscancer (ovarialcancer) åren 2008–2015.



Figur 3. Relativ överlevnad uppdelat per FIGO-stadium för patienter diagnostiserade 2008–2018 för kvinnor i åldern 18–89 år. Data bearbetade av Regionalt cancercentrum Väst.

Den relativa överlevnaden vid äggstockscancer har gradvis ökat. Det kan delvis bero på att de diagnostiska kraven har ändrats (se ovan) men sannolikt är det även ett resultat av förbättrade behandlingar. Ökningen gäller framför allt 1- och 2-årsöverlevnaden, och under perioden 2010–2015 var den relativa åldersstandardiserade 1-årsöverlevnaden för riket 85 % jämfört med 82 % under perioden 2004–2009, och 5-årsöverlevnaden (för de patienterna med tillräckligt lång uppföljningstid) 50 % jämfört med 44 % (se figur 4). I en retrospektiv jämförande europeisk

studie av 46 olika cancersjukdomar diagnostiserade 1999–2007 hade Sverige den högsta relativa 5-årsöverlevnaden för äggstockscancer av samtliga länder [4].



Figur 4. Relativ överlevnad vid epitelial äggstockscancer (ICD-10 = C56 [ICD-O-3 = C56.9] och C24 = 096, 116, 146, 166, 196, 896) diagnostiserad 1990–2015 för kvinnor i åldern 18–89 år. Data bearbetade av Regionalt cancercentrum Väst.

Remiss

4.2 Orsaker

Äggstockscancer är i ...ukdom utan ...tt ...vilera sinsemellan skilda sjukdomstillstånd ... av ... äggstock ... utgörs av maligna epiteliala tumörer. Man skiljer mellan f... äggstock ... cancer (HGSC) är den vanligaste typen och utgör 70 %, efterf... ...etrioid ... klarcellig cancer (CCC) som båda utgör 10 %. Låggradi... LG... utg... % och mucinös cancer (MC) 3 %. Se även kapitlet Kategorisering av tumören

U...ifrån ...nad ...urs... ...kylär patogenes kan ytterligare uppdelning ske i typ I- och typ ... 5 ... ...delas in i tre grupper: a. endometrios-relaterade tumörer som inklud... EC och ... b. LGSC; och c. MC. Typ I-tumörer utvecklas från godartade förändrin... som ... på äggstocken och som med tiden kan genomgå malign transformat... Ma... II-tumörer har sitt ursprung i tuban och utvecklas via förstadier (s.k. intraepitelial ca...) till invasiv cancer, med utbredning antingen framför allt i tuban (tubarcancer), äggstocken (äggstockscancer, ovarialcancer) eller peritoneum (peritonealcancer). Typ II-tumörer upptäcks oftast i avancerat stadium och har många gånger ett mycket aggressivt förlopp men brukar initialt svara bra på t.ex. cytostatikabehandling. Ytterligare indelningar kan göras av de olika typerna utifrån molekylär karakterisering.

4.3 Riskfaktorer

Sammanfattning

- Ärftlighet är den enskilt största riskfaktorn för att insjukna i äggstockscancer (se avsnitt 6.2 Ärftlighet). (⊕⊕⊕⊕)
- Hormonell substitutionsterapi (HRT) är associerad med något ökad risk för äggstockscancer. (⊕⊕⊕)
- Barnlöshet är en riskfaktor för äggstockscancer. (⊕⊕⊕)
- Tidig menarche och sen menopaus är associerad med viss ökad ris kscancer. (⊕⊕–⊕⊕⊕)
- Fertilitetsstimulerande medel ökar risken för borderlinetum nnat säkerställa någon ökad risk att insjukna i invasiv äggstock
- Endometrios ökar risken att drabbas av klarcellig och risken är liten. (⊕⊕⊕⊕)

Remissversion

Äggstockscancer är en heterogen grupp av tum lan de olika subtyperna. Den starkast kända riskfaktorn ä Risken är också relaterad till reproduktiva och hormonella bruk av kombinerade p-piller har skyddande ef har betydelse för utvecklingen av äggstockscancer. E öka risken för äggstockscancer med 6 % [6].

4.3.1 Ärftlighet och

De genetiska faktorer av epitelial äggstockscancer. De mutationer som sp ockscancer är antingen nedärvda eller förvärvade unde ner). För nedärvda mutationer, se avsnitt 6.2 Ärftlighet.

4.3.1.1 Nedärvda mutationer

Se avs 6.2 Ärftlighet

4.3.1 Förvärvade mutationer

De flest eter som bidrar till utvecklingen av epitelial äggstockscancer är inte nedärvda u er en kvinnas livstid. Många somatiska mutationer har betydelse för uppkomsten a kscancer, såsom mutationer av tumörsuppressorgener (t.ex. p53, BRCA1/2, PTE RID1A) och signalvägsgener (t.ex. KRAS, ERBB2) [7], se även avsnitt 6.2. P53-mutationer ses i princip i alla höggradigt serösa cancrar. I 3–7 % av dessa tumörer ses även mutationer i BRCA1/2 som uppstått i tumörcellen utan samtidigt BRCA-bärarskap [8].

4.3.2 Ålder vid menarche och menopaus

Många epidemiologiska studier har undersökt betydelsen av ålder vid första och sista menstruationen i relation till risken för äggstockscancer. Tidig menarche verkar påverka risken mindre än sen menopaus.

4.3.3 Hormonell substitutionsterapi

Hormonell substitutionsterapi (HRT) är associerad med en ökad risk för epitelial äggstockscancer enligt flera utförda metaanalyser [9-12] och stora kohortstudier [13, 14]. Dessa 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 [11]). En metaanalys av 52 epidemiologiska studier omfattande 12 110 postmenopausala kvinnor visade att nyligt HRT-bruk (< 5 år före diagnos) ökar risken för framför allt de höggradigt serösa (RR 1,53, 95 % CI 1,40–1,66) och endometrioida (RR 1,42, 95 % CI 1,20–1,67) subtyperna [14]. Risken avtar sedan ju längre tid som förflutit efter att kvinnan avslutat HRT.

4.3.4 Infertilitet och fertilitetsstimulerande läkemed

Det får anses klarlagt att barnlöshet är en riskfaktor för epitelial

Infertilitet förefaller öka risken för epitelial äggstockscancer
av andra samtidiga riskfaktorer försvårar tolkningen av r
rapporterar en ökad risk för epitelial äggstockscancer
av fertilitetsstimulerande läkemedel, men fynden st
studier försvåras också av flera metodologiska b

2011 publicerades resultaten från en stor po
medianuppföljningstid på 14,7 år [17]. St
6 006 subfertila kvinnor som inte IVF
borderlinetumörer i IVF-gruppen i
2,56). Den totala incidensen för
med längre uppföljningstid. D
förhöjd i IVF-gruppen jäm
orsak till subfertilitet. S
för borderlinetumör
Cochranerapport

4.3.5 E

Endom
(RR
äg
klar
endom
salpingoo

Efter radikal ä
behov erbjudas
Östrogen ensamt kan eventuellt öka risken för återfall av såväl endometrios som cancersjukdomen, medan gestagen har en gynnsam effekt på eventuell kvarvarande endometrios och cancerrisk [21].

Remissversion

4.4 Skyddande faktorer

Sammanfattning

- Barnafödslar minskar risken att insjukna i äggstockscancer. (⊕⊕⊕)
- Amning ger ett visst skydd mot att insjukna i äggstockscancer. (⊕⊕)
- Kombinerade p-piller minskar risken för äggstockscancer. Den skyddande effekten ökar med antal år som behandlingen pågår. Även kvinnor med ärftlig riskökning för äggstockscancer på grund av BRCA1- eller BRCA2-mutationer har en [illegible]lig skyddseffekt av kombinerade p-piller. (⊕⊕⊕)
- Tubarligation, salpingektomi och hysterektomi minskar risken f[illegible]r. (⊕⊕)

4.4.1 Graviditet och paritet

Samstämmiga resultat från kohort- och fall-kontrollstudie[illegible] löper en ökad risk för epitelial äggstockscancer [22]. Ri[illegible] (OR 0,80, 95 % CI 0,78–0,83). Kvinnor utan barn l[illegible] kvinnor med tre eller fler barn [23]. Paritet förefa[illegible] epitelial äggstockscancer och borderlinetumör[illegible] [24]. Avbrutna graviditeter har, om någon, [illegible] skyddar mer än graviditet i yngre ålder [25

4.4.2 Amning

Amning har en skyddande ef[illegible] data från 35 artiklar med 1[illegible] kvinnor som någon gå[illegible] äggstockscancer mi[illegible] [29].

4.4.3 P-p[illegible]

Det finn[illegible] äggstocks[illegible] efter a[illegible] p-piller n[illegible] aldrig anvä[illegible]

Vad gäller mini[illegible] skydd. Användandet av kombinerade p-piller minskar också risken för äggstockscancer hos kvinnor med BRCA1- eller BRCA2-mutationer [31, 32], se avsnitt 6.2 Ärftlighet.

4.4.4 Tubarligation, salpingektomi, salpingooforektomi, hysterektomi

Tubarligation (steriliseringsmetod där äggledaren knyts av) har en skyddande effekt mot äggstockscancer, och effekten förefaller kvarstå minst 10 år efter ingreppet enligt en stor dansk studie [33]. Ur data från 13 populationsbaserade fall-kontrollstudier fann man att tubarligation

Remissversion

var associerad med signifikant minskad risk för samtliga subtyper av epitelial äggstockscancer [34]. Riskminskningen var större för endometrioid och klarcellig äggstockscancer än för serös cancer.

2014 presenterades data från en svensk populationsbaserad kohortstudie som undersökte sambandet mellan benign gynekologisk kirurgi och risken för att insjukna i äggstockscancer [35]. Studien inkluderade drygt 250 000 kvinnor som 1973–2009 genomgått benign kirurgi och över 5 miljoner kvinnliga kontroller. Resultaten visar bäst skyddande effekt av hysterektomi + bilateral salpingooforektomi (HR 0,06, 95 % CI 0,03–0,12) följt av bilateral salpingektomi (HR 0,34), salpingektomi (unilateral + bilateral, HR 0,65), sterilisering (HR 0,72) och h tomi (HR 0,79). Diskussioner pågår internationellt om samtidig salpingektomi menderas vid benign hysterektomi.

4.4.5 NSAID och aspirin

Icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel, såsom NSAI
epidemiologiska studier utvärderats, men med motsägel
kontrollstudier och 7 kohortstudier har man inte fu
NSAID och risk för äggstockscancer, dock en vis
skydd [36].

Remissversion

KAPITEL 5

Primär prevention och faktorer som påverkar risken för äggstockscancer

Remissversion

5.1 Levnadsvanor

Sammanfattning

- Hög konsumtion av fett är en möjlig riskfaktor f… i äggstockscancer. (⊕⊕)
- Fysisk aktivitet har möjligen en skyddande ef… äggstockscancer. (⊕⊕)
- Övervikt är en riskfaktor för viss typ av ä… r. (⊕⊕)
- Rökning ökar risken för viss typ av äg… ⊕⊕)

5.1.1 Kost

Kostens roll för utvecklingen av … (o… cer) är oklar. Det finns otillräckligt vetenskapligt underlag för att … att minska risken att utveckla äggstockscancer, men hög … interventionsstudie har utförts och resultatet talar för … ttig diet är associerad med en 40 % minskning av risken … hos pe… ausala kvinnor [37].

5.1.2 Fys… et

I en meta… fysi… möjligen kan leda till en viss riskminskning för äggstocks… [38], men … delvis oklart [39]. Däremot är fysisk aktivitet en viktig del av cancer… bil… … sk… vitet uppmuntras; se det Nationella vårdprogrammet för cancerrehabilitering.

5.1.3 …ng och …

Metaanalyser … ett samband mellan ökad kroppslängd (170 cm eller längre) och ökad risk (40 % risko…g) för äggstockscancer [40]. I den senaste metaanalysen av 25 157 kvinnor från 47 epidemiologiska studier bekräftas sambandet mellan ökad kroppslängd och risk för äggstockscancer [41]. Därutöver påvisades ett samband mellan övervikt (högt BMI) och risk för äggstockscancer hos kvinnor som aldrig använt HRT (RR 1,10, 95 % CI 1,07–1,13) medan risken var något lägre om kvinnan hade använt HRT (RR 0,95, 95 % CI 0,92–0,99).

Sambandet mellan övervikt och äggstockscancer förefaller skilja sig mellan de olika undergrupperna av epitelial äggstockscancer. Ett högt BMI har rapporterats vara associerat med ökad risk för endometrioid, mucinös och låggradig serös äggstockscancer hos premenopausala kvinnor [40]. Bland postmenopausala kvinnor fanns ingen skillnad mellan de som använt HRT

och de som aldrig använt HRT. Något samband mellan övervikt och ökad risk för höggradig serös cancer observerades emellertid inte.

5.1.4 Rökning

En systematisk översikt inkluderande 910 kvinnor har visat en fördubblad risk för mucinös äggstockscancer bland rökare jämfört med icke-rökare (RR 2,1, 95 % CI 1,7–2,7), men ingen ökad risk fanns för icke-mucinös äggstockscancer [42]. Risken för mucinös äggstockscancer återgick till den normala 20–30 år efter rökstopp. Detta har kunnat bekräftas i en metaanalys utförd 2012 [39].

5.1.5 Alkohol

Det har spekulerats i om alkoholintag ökar risken för äggstocks[illegible] samband som observerats för bröstcancer. Flera studier har [illegible] publicerade data visar inget samband mellan alkoholintag[illegible] äggstockscancer [43].

Alla verksamheter inom hälso- och sjukvården bö[illegible] levnadsvanor. Arbetet bör bygga på Socialstyrelsens nationella [illegible] metoder för levnadsvanor [44]

Remissversion

KAPITEL 6

Screening och ärftlighet

6.1 Screening av asymtomatiska kvinnor utan påvisad ärftlig risk

Rekommendationer

- Screening av asymtomatiska kvinnor i den allmänna befolk… rekommenderas inte.
- Bakgrunden är att screening av asymtomatiska kvinn…
  - inte leder till minskad total dödlighet (⊕⊕⊕)
  - inte leder till färre kvinnor som upptäcks med …
  - är associerat med onödiga kirurgiska ingrep… …tioner (⊕⊕⊕).

Remissversion

Flera kriterier behöver uppfyllas innan en … för … kan införas i en befolkning. Bland annat krävs evidens … att upptäcka sjukdomen tidigt (sensitivitet) och tillräckligt s… friska människor. Därutöver krävs att randomiserade … av dödligheten i sjukdomen för de som screenats jämfört med d…

En systematisk översikt … CA 125 … ljud) av asymtomatiska, huvudsakligen postme… att insjukna i äggstockscancer (ovarialcancer), int… jämfört med kvinnor som inte genomgått screening [45]. … identifie… 4 … erade studier som utvärderade effekten av screening me… n … 3 största studierna är den amerikanska PLCO-studien o… …

I PLCO-s… …d … 2 … innor i åldern 55–74 år till screening med årliga CA 12… 6 år) … …ultraljud (i 4 år) jämfört med rutinvård [46]. Resultaten visar ingen s… …d … re… …fi… …vare sig vid användning av CA 125 med cut-off på 35 eller en algo… RO… …f ov… …cancer algorithm), av CA 125-värden över tid, i kombination med åld… 47]. …id en … uppföljning på 15 år, kvarstod resultaten att screening med CA 125 o… …ultraljud inte resulterade i minskad äggstockscancerdödlighet [48].

I UKCTOCS-… …en randomiserades 202 638 postmenopausala kvinnor mellan årlig screening bestående av en … …modal metod med CA 125 och ultraljud versus enbart ultraljud versus rutinvård [49]. I denna studie användes ROCA för att bedöma risken för äggstockscancer och vid användning av algoritmen upptäcktes dubbelt så många fall av invasiv äggstockscancer. Man har dock inte kunnat visa att dödligheten i sjukdomen minskat.

Sammantaget visade resultaten från dessa 2 studier att screeningen ledde till onödig kirurgi hos 1 % av kvinnorna i ROCA-gruppen och 3 % av de som genomgått ultraljud, med eller utan CA 125. Kirurgi som utfördes på grund av falskt positivt screeningresultat ledde till allvarliga komplikationer i 3 % respektive 15 % av de opererade fallen [45]. Evidens för psykologisk

sjuklighet på grund av screening var begränsad förutom för en grupp av patienter i UKCTOCS-studien som, på grund av screeningresultat, fick genomgå upprepade undersökningar under uppföljningen [50-52].

6.2 Ärftlighet

Sammanfattning och rekommendationer

- Profylaktisk salpingooforektomi minskar risken att insjukna i äggstock[illegible]er och rekommenderas för kvinnliga BRCA1- och BRCA2-bärare efter av[illegible]duktion, för BRCA1-bärare vid cirka 35–40 års ålder och för BRCA2-bärare[illegible]rs ålder.
- Samtliga kvinnor med äggstockscancer (ej borderline) bör er[illegible] analy avseende BRCA1 och BRCA2.
- Kvinnor med äggstockscancer kan därutöver också er[illegible]för MLH1, [illegible]2, EPCAM, MSH6, PMS2, , BRIP1, PALB2, RAD51C
- Provtagning av tumörvävnad från primärtumöre[illegible]era för [illegible]k [illegible]ening avseende BRCA1 och BRCA2. En påvisad pa[illegible] bekr[illegible]r att den är ärftlig eller förvärvad. Om sådan påvisas s[illegible]er till [illegible]genetisk mottagning för fortsatt utredning. Ärftli[illegible] bek[illegible]as med analys av normalvävnad (t.ex. blod).
- Vid stark misstanke om ärftlig äg[illegible]a ar[illegible]n [illegible]las remiss till en cancergenetisk mottagning för[illegible]n [illegible]in[illegible]en variant påvisats.
- Friska bärare av ärftlig pato[illegible]för [illegible]ati[illegible]m profylaktisk kirurgi och andra riskminskande åtg[illegible]
- Det saknas evidens för [illegible]a[illegible] me[illegible]traljud och CA 125 minskar dödligheten i äggs[illegible]o[illegible]tionsbä[illegible]förstahand rekommenderas därför profylaktisk bil[illegible]
- Efter preme[illegible]er[illegible]fi[illegible]oforektomi bör HRT erbjudas upp till cirka 50 års åld[illegible]förel[illegible]t[illegible]m[illegible]ostcancerdiagnos.
- Kvinn[illegible]risko[illegible]r [illegible]ggst[illegible]ckscancer har en påtaglig skyddseffekt av ko[illegible]ller[illegible]bo[illegible]judas detta om de inte genomgått profylaktisk kirurgi.

Cirka [illegible] % [illegible]a f[illegible]ägg[illegible]ckscancer är ärftliga. Epidemiologiska studier anger en kn[illegible]3 [illegible]vs[illegible]k a[illegible]om en kvinna har en förstagradssläkting med äggsto[illegible]cancer, m[illegible]re risk vid starkare familjehistoria [53].

Hos de kv[illegible]r [illegible]ärftlig äggstockscancer där man kan påvisa en ärftlig patogen variant kan 65–85 % hä[illegible]t[illegible]CA1- och BRCA2-generna, medan patogena varianter i andra gener orsakar 10–15 [illegible]av[illegible]ärftlig äggstockscancer [54].

6.2.1 Utredning av misstänkt ärftlighet

Genetisk screening vid nydiagnostiserad äggstockscancer bör omfatta BRCA1 och BRCA2 och kan även omfatta MLH1, MSH2, EPCAM, MSH6, PMS2, BRIP1, PALB2, RAD51C och RAD51D. Teknikutvecklingen tillåter att man utan större merkostnad kan testa samtliga dessa gener inom en multigenpanel. Sensitiviteten och specificiteten vid screening skattas till över 90 % på de laboratorier som rutinmässigt utför analysen, men påverkas av utgångsmaterial för

Remissversion

analysen. Om screening sker på tumörvävnad bör utförande laboratorium därför säkerställa att man har en godtagbar sensitivitet att påvisa ärftliga varianter i samtliga gener man analyserar, jämfört med om analysen hade utgått från blodprov.

Om multigenpanel utnyttjas så ökar sannolikheten att påvisa varianter av oklar signifikans (VUS) vid analysen, d.v.s. genetiska varianter som med rådande kunskapsläge varken kan tolkas som benigna eller patogena. För att inte försvåra klinisk handläggning så bör VUS i allmänhet inte rapporteras ut till inremitterande kliniker. VUS bör däremot registreras och systematiskt följas upp på laboratoriet så att det finns en möjlighet att omvärdera dessa när ny kunskap tillkommer.

Om tidigare utförd immunhistokemi eller mikrosatellitinstabilitet (MSI) ha[illegible]t misstanke om Lynchs syndrom utförs mutationsscreening endast av relevanta MM[illegible]1, MSH2, EPCAM, MSH6, PMS2).

Beslutet om att erbjuda kvinnor utökade kontroller eller förebyg[illegible]nke om ärftlig cancerrisk bör baseras på en kvalificerad bedömni[illegible] molekylärgenetisk testning. Dessa frågor bör utredas på de[illegible] finns inom varje sjukvårdsregion.

6.2.2 Ärftliga varianter

6.2.2.1 Hereditära bröst- och ovarialcancersyndromet (HBOC) – BRCA1 och BRCA2

I familjer med många fall av bröstcanc[illegible]er) samt ett dominant nedärvningsmönster kunde man i m[illegible]dentifiera två gener: BRCA1-genen på kromosom 17[illegible]2-g[illegible]n 13q16 [55]. Det är rimligt att ange livstidsrisken för kvin[illegible]1 BRCA1 eller BRCA2 till 50–80 %. Livstidsrisken för äg[illegible]BRCA1 kan anges till 30–60 % respektive 10–25 % för [illegible]% i den svenska befolkningen [56]. Insjuknandeåldern fö[illegible]är i genomsnitt högre än för bröstcancer. För [illegible]ndeålder mellan 40 och 60 år, och för BRCA2 mellan [illegible]57].

Utöver öka[illegible]cancer har kvinnor med BRCA1-mutation en ökad ris[illegible]är peritonealcancer. Avseende BRCA2 så är risken även förhöjd för [illegible]bröstcancer och prostatacancer.

M[illegible]BRCA-associerad äggstockscancer. I likhet med de sporadiska äggs[illegible]en absolut vanligaste histologin vid BRCA-associerad äggsto[illegible]. Pat[illegible]germline-varianter i BRCA1/2 förekommer hos drygt 20 % av HGSC-fa[illegible]till drygt 8 % vid andra histologiska undergrupper såsom klarcellig respektive e[illegible]cancer [58]. Mucinös äggstockscancer och borderlinetumörer förekommer m[illegible]sällan bland BRCA-bärare [59-61]. Familjehistoria för ärftlighet saknas hos drygt 40 % av kvinnorna med BRCA-germline-varianter. Mot denna bakgrund rekommenderas att alla kvinnor med äggstocks-, tubar- eller primär peritonealcancer (ej borderline), oavsett familjehistoria, ska erbjudas genetisk screening. Då det av behandlingsskäl är viktigt att identifiera både somatiska och ärftliga varianter i BRCA1/2 så görs screeningen bäst genom provtagning av tumörvävnad från primärtumören, eventuellt i kombination med blodprov. Beroende på utgångsmaterial och analysmetod kan tumöranalysen ha en lägre sensitivitet att detektera ärftliga varianter jämfört med analys utgående från blodprov. Ett positivt testresultat i tumörvävnad betyder att påvisad variant är antingen ärftlig eller förvärvad, och av de BRCA-varianter som

Remissversion

påvisas i tumören är cirka 75 % ärftliga [62]. Patienter med påvisad patogen variant bör remitteras till cancergenetisk mottagning för rådgivning och kompletterande blodprovstagning (om detta ej skett tidigare).

Studier av BRCA-bärare som genomgått profylaktisk bilateral salpingooforektomi (SOEB) har visat att BRCA-associerad äggstockscancer oftast har sitt ursprung i äggledaren (se även avsnitt 4.2 Orsaker). BRCA-bärare med äggstockscancer har bättre prognos jämfört med sporadiska fall [63]. I återfallssituationen svarar BRCA-bärare oftare på såväl platinum- som icke-platinum-innehållande regimer jämfört med mutationsnegativa patienter [58]. BRCA-mutationsbärare är den patientgrupp som har bäst effekt av konsoliderande behandling med PA[illegible]ämmare (se avsnitt 11.3.4 PARP-hämmare).

6.2.2.2 Lynchs syndrom – MLH1, MSH2, MSH6, PMS2 och EPCAM

Individer med Lynchs syndrom har en patogen variant i någon a[illegible]ch [illegible](MMR) -generna (MLH1, MSH2, EPCAM, MSH6 eller PMS2). De [illegible] karakteriseras av mikrosatellitinstabilitet (MSI) samt av d[illegible] påvisat genom immunhistokemi. Analys av MSI och i[illegible]isk [illegible]MR-proteiner kan därför användas som första screenin[illegible]m [64, 65]. Med billigare och mer lättillgängliga genetisk[illegible] direkt utföra sekvensering av Lynch-generna.

De flesta beskrivna ärftliga patogena vari[illegible] generna MLH1 eller MSH2 (cirka 90 % av alla med Lynch[illegible]as livstidsrisken att insjukna i kolorektalcancer till 40–8[illegible]er och äggstockscancer hos kvinnor uppgår till 25–60 %[illegible]re så är risken för endometriecancer och äggsto[illegible]ör kolorektalcancer och äggstockscancer sannolikt [illegible]gligt lägre livstidsrisker för samtliga Lynch-associe[illegible] http://lscarisk.org/ [66]

Patogena varianter i[illegible]av promotorn i MSH2, och medför därför samma cancerris[illegible]67] tumörer i andra organ såsom magsäck, tunntarm och övre urin[illegible]med syndromet. För detaljerad beskrivning inklusive k[illegible]syndrom, se NVP Tjock- och ändtarmscancer kapitel 7.1.2

Jämfö[illegible]ålder vid insjuknandet låg, med en medianålder på 42 å[illegible]celltypen vanligast (29 %) vid Lynch-associerad äggs[illegible]hös (19 %) och klarcellig (18 %) celltyp. Synkron endom[illegible]i cirka 20 % av fallen [65, 68].

Kvinnor m[illegible]Lynchs syndrom bör remitteras till en cancergenetisk mottagning.

6.2.2.3 Gener associerade med måttligt förhöjd äggstockscancerrisk – BRIP1, RAD51C och RAD51D

Ett flertal gener har identifierats de senaste åren där patogena varianter kopplats till en måttligt förhöjd risk att insjukna i äggstockscancer. För många av dessa gener är evidensläget fortfarande oklart, och i dagsläget bör flertalet av dessa gener inte ingå i kliniska genpaneler [53]. Avseende generna BRIP1, PALB2, RAD51C och RAD51D föreligger nu en statistiskt klarlagd förhöjd risk [69-72]. Den genomsnittliga risken för äggstockscancer upp till 80 års ålder för kvinnliga bärare av patogen variant i BRIP1 kan anges till 6-12%, för PALB2 5 %, för RAD51C 11% och för

Remissversion

RAD51D 13 %. Liksom för andra cancerassocierade gener modifieras dock risken av familjebilden (till stor del på grund av samverkande vanliga genetiska polymorfier, SNPs), så att en kvinna som har både en stark familjehistoria och en patogen variant i BRIP1, PALB2, RAD51C eller RAD51D kan ha en risk som är mer än fördubblad jämfört med genomsnittsrisken. Hos BRIP1-, PALB2-, RAD51C- och RAD51D-bärare uppträder riskökningen främst efter 50 års ålder.

Patogena varianter i PALB2, RAD51C och RAD51D medför även måttligt till starkt förhöjd risk för bröstcancer hos kvinnliga bärare. Det finns i nuläget inga säkra evidens för att patogena varianter i BRIP1, RAD51C eller RAD51D medför kliniskt relevant förhöjd risk för andra cancerformer än äggstockscancer. [54, 73-76]

6.3 Uppföljning och omhändertagande vid ärftlighet för äggstockscancer

6.3.1 Bakgrund

En engelsk prospektiv kohortstudie (the UK familial ovarian cancer screening study, UK FOCSS) av kvinnor över 35 år med betydande familjehistoria av äggstockscancer har utförts [58]. Över 5 000 kvinnor med hög risk för äggstockscancer bjöds in 2002–2009 in att delta i studien för att utvärdera effekten av screening med CA 125. I den första fas av studien, med 3 563 kvinnor, utfördes vaginalt ultraljud och CA 125-bestämning var 4:e månad. I andra fasen kortades intervallen av S-CA 125-bestämningar till var 3:e månad för inkluderade ROCA. Vaginalt ultraljud utfördes årligen vid normalt CA 125 eller i förtid vid förändringar vid onormalt värde [59]. Resultaten från denna studie talar för en potentiell stage-shift till tidigare stadier när en ROC-baserad screening används för kvinnor med ärftlig risk för äggstockscancer [60]. Det är dock oklart om ett sådant förfarande förbättrar överlevnaden.

Riskreducerande salpingooforektomi är den rekommendation för kvinnor som är BRCA1/2-bärare. För de som avstår från att genomgå operationen bör uppmanas till årlig diskussion om riskreducerande salpingooforektomi. Det är mycket tveksamt om någon positiv effekt finns av upprepade transvaginala ultraljud och CA 125 utöver vad som är känt sedan tidigare och bör därför inte erbjudas fram till dess att riskreducerande salpingooforektomi har genomförts.

6.3.2 Hereditärt bröst- och ovarialcancersyndromet (HBOC)

Friska kvinnor med en påvisad patogen variant i BRCA1 eller BRCA2 ska erbjudas uppföljning avseende bröstcancer i enlighet med det nationella vårdprogrammet för bröstcancer.

BRCA-bärare ska erbjudas en regelbunden individuellt anpassad kontakt med gynekolog som kan ge information om riskreducerande salpingooforektomi och andra aktuella gynekologiska frågeställningar. Det är lämpligt att denna kontakt initieras vid cirka 30 års ålder.

Flera studier pågår om screening med gynekologisk undersökning inklusive vaginalt ultraljud och CA 125 av kvinnor med ärftligt ökad risk för äggstockscancer (ovarialcancer). För närvarande saknas evidens för att dessa kontroller minskar dödligheten i äggstockscancer och här rekommenderar vi därför i första hand SOEB för BRCA1- och BRCA2-mutationsbärare efter avslutat barnafödande (se även avsnitt 6.3.5) [51]. Det finns i dag ingen tillförlitlig evidens för att

Remissversion

erbjuda bilateral salpingektomi i stället för SOEB, i syfte att förhindra för tidigt klimakterium; studier pågår emellertid [77, 78].

Kvinnor med påvisad ärftlig patogen variant i BRCA1 eller BRCA2 som behandlats för äggstockscancer bör erbjudas remiss för individuell bedömning för uppföljning av brösten.

6.3.3 Lynchs syndrom

Kvinnor som bär en Lynch-associerad patogen variant rekommenderas uppföljning enligt NVP Tjock- och ändtarmscancer.

Liksom för BRCA-bärare så rekommenderas vid Lynchs syndrom regell[illegible]iduellt anpassad kontakt med gynekolog som kan ge information om riskred[illegible]mi, salpingooforektomi och andra aktuella gynekologiska frågeställnin[illegible]nna kontakt initieras vid 30–35 års ålder.

6.3.4 BRIP1, PALB2, RAD51C och RAD5[illegible]

Då risken för äggstockscancer vid patogen variant i [illegible]B2, [illegible]51D är liten före 50 års ålder så rekommenderas inte nå[illegible]r. [illegible]et med resonemanget ovan så rekommenderas en indi[illegible]takt m[illegible]kolog som kan ge information om riskreducerande salping[illegible]kologiska frågeställningar.

Kvinnor med äggstockscancer och [illegible]AL[illegible]2 har en starkt förhöjd bröstcancerrisk och bör därför er[illegible]sten. RAD51C och RAD51D innebär en mer mått[illegible]mutationsbärarna. Rådgör med bröstonkolog kring eventuell [illegible]

6.3.5 Profylakt[illegible]ost- och ovaria[illegible]

Profylaktisk [illegible]SOEB) är associerad med en 80 % relativ minskning av risken för[illegible]BRCA1- eller BRCA2-bärare samt en 77 % minskn[illegible]57]. En viss risk (cirka 5 %) att insjukna i primär peritoneal[illegible]är emellertid lägre än för kvinnor som inte genomgått SOEB [79, 80].

Profylaktisk SOEB [illegible]as för kvinnliga BRCA1- och BRCA2-bärare efter avslutad reproduktion, [illegible]BRCA1-bärare vid cirka 35–40 års ålder och för BRCA2-bärare vid cirka 40–50 års ålder (++++) [57]. Rekommendationen avseende riskreducerande salpingooforektomi gäller även efter kurativ bröstcancerbehandling (++++) för reduktion av incidens i äggstockscancer, (+++) för gynnsam effekt på total överlevnad [80].

Vid profylaktisk SOEB är det av största vikt att äggledarna tas bort eftersom dessa oftast är ursprunget för tumörutveckling. Det bör framgå på PAD-remissen till patologen, att operationen är profylaktisk och att patienten är BRCA-bärare. En noggrann histologisk undersökning av hela tuban ska göras. Det föreligger en risk på cirka 5 % för ockult cancer hos BRCA-bärare vid profylaktisk kirurgi. Vid påvisad manifest cancer bör reoperation ske av gynekologisk tumörkirurg. Om STIC påträffas vid profylaktisk salpingektomi, se avsnitt 8.3 om STIC.

Remissversion

SOEB som utförs premenopausalt kan även minska risken för bröstcancer bland BRCA-bärare, för djupare resonemang hänvisas till det nationella vårdprogrammet för bröstcancer, avsnitt 10.3.7.4.

Att samtidigt med profylaktisk SOEB överväga profylaktisk hysterektomi kan göras i enskilda fall vid tilläggsindikation men bör inte ske rutinmässigt [81].

6.3.5.1 Profylaktisk kirurgi vid Lynchs syndrom

Den mest effektiva riskreducerande åtgärden är profylaktisk SOEB samt hyst ktomi. Detta rekommenderas efter avslutat barnafödande, från cirka 35–40 års ålder [82, 83 n låga risken för äggstockscancer (sannolikt <3 %) samt endometriecancer (13%) för atogena varianter i PMS2 gör att profylaktisk kirurgi inte är en självklar åtgärd muta sbärare. http://lscarisk.org/[66]

6.3.5.2 Profylaktisk kirurgi vid mutation i BRIP1, PALB2, RAD51C och RAD51D

Risken för äggstockscancer vid patogen variant i BRIP1 D C A D motsvarar risken vid Lynchs syndrom i högre ålder. S ing rta so s ar en nära släkting med äggstockscancer kan därför öve t h 50–55 års ålder, eller tidigare om ungt insjuknande finns i famil 53, 72, 76].

6.3.6 Hormonell antikoncepti s ut

Att hamna i prematur menopaus, f t 40 års ålder, innebär en ökad risk för osteoporos, depres tt li ed det nationella vårdprogrammet för bröstcan kv d BRCA1/2-mutation efter riskreducerande salpingoofore pp cirka 50 års ålder, om det inte föreligger tidigare bröst som g gått riskreducerande salpingooforektomi ö receptor bröstcancerdiagnos bör inte erbjudas HRT. Kunskapsläg ä fte behandling av östrogenreceptornegativ bröstcancer.

Flera studi y vi t p ller bruk minskar insjuknande i äggstockscancer med 30–50 % er i a population som kvinnor med BRCA1- och BRCA2-mutation [84-86 f vi isk r bröstcancer ökar hos mutationsbärare som använt p-piller är oklar n r ödd r rapporteras i litteraturen [84, 87]. Risken för bröstcancer kan mo n v re d t typen av p-piller [85].

Vid Ly sy rom rekommenderas HRT efter profylaktisk SOEB och hysterektomi upp till cirka 50 å der, an satt ökad dödlighet bland kvinnor med Lynchs syndrom som inte substitueras. g inskad risk för äggstockscancer hos kvinnor med Lynchs syndrom i samband med p ller så är detta oklart, men en skyddande effekt är sannolik [82, 86].

Remissversion

KAPITEL 7

Symtom och tidig utredning

7.1 Alarmsymtom och kliniska fynd

Rekommendationer

Följande nytillkomna symtom och kliniska fynd bör föranleda skyndsam utredning för att utesluta äggstockscancer:

- Bilddiagnostiskt fynd som ger misstanke om cancer med g
- Bäcken- eller bukexpansivitet
- Ascites
- Pleuravätska utan annan uppenbar orsak
- Bäcken- eller buksmärta (frekvent återkom
- Ökat bukomfång och/eller trycksymto
- Ökande urinträngningar (frekvent å
- Ändrade avföringsmönster utan
- Tidig mättnadskänsla eller ap
- Nydiagnostiserad IBS hos
- Djup ventrombos i ne
bar orsak

Remissversion

Äggstockscancer (ov
agnostiseras
vancerat skede (stadium III–IV), vilket reflekterar avsakn
ig
och sjukdomens ospecifika symtom.

Evidens från
tudi
ra
retrospektiva, visar att buksmärtor, uppblåsthet, ökande uri
ökn
ång
otit förlust och olaga eller postmenopausala blödnin
fta
vv
före diagnosen av äggstockscancer jämfört med kvinnor utan äggstoc
e
88]
st
n
en amerikansk studie av 1 725 kvinnor med äggstoc
nce
ut a
v
norna hade symtom före diagnos, varav 89 % med stadium I–
h 9
i
nd
IV [89]. Besvär från buken rapporterades av 77 %, magta
nalen av
vark av 58 %, besvär från urinvägarna av 34 % medan 25 % hade specifika
ekt
iska sy
om.

En systemati
ven
av 24 studier uppskattar att 93 % (95 % CI 92–94 %) av kvinnorna med äggstockscancer
symtom före diagnosen [90].

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 äggstockscancer. Det finns tillräckligt, om än begränsat, vetenskapligt underlag (⊕⊕) för att vissa symtom och kliniska fynd är tillräckliga för att initiera utredning vid misstanke om äggstockscancer, framför allt om dessa är ihållande och frekventa. Mot bakgrund av det låga positiva prediktionsvärdet rekommenderas, vid symtom utan andra kliniska fynd som talar för

äggstockscancer, i första hand gynekologisk undersökning som inkluderar ultraljud och provtagning för serum CA 125 (se kapitel 8 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.

Ovanstående rekommendationer överensstämmer väl med de evidensbaserade nationella riktlinjerna för äggstockscancer i Storbritannien[91]

7.2 Ingång till standardiserat vårdförlopp

Vid misstanke ska följande utföras:

- allmän anamnes inkl. gynekologisk anamnes och cancerärftligh
- klinisk status inkl. allmäntillstånd, palpation av ytliga lymfk
  rektalundersökning och auskultation av hjärta och lungor
- kreatinin och tumörmarkör i serum: CA 125 (svaret s
  filterfunktionen men inte inväntas innan remiss ski

Om misstanken kvarstår ska patienten skickas till f
8.1.1 Filterfunktion

Remissen ska innehålla följande:

- frågeställning: äggstockscancer?
- anamnes, ange särskilt
  - symtom som ligger till grun
  - relevanta undersöknings
  - samsjuklighet
  - tidigare sjukdomar
- eventuella språkhin
  funkti
  sättningar
- prov tagna (kre
- kontaktuppg
  telefonnummer
- uppgifter
  (direktnummer).

7.3 Utredning av patienter som inte uppfyller kriterierna för välgrundad misstanke

D
ena om välgrundad misstanke om äggstockscancer föreligger (filter
tion), och
ss till gynekolog skrivs av allmänläkare om misstanke föreligger.

Kvinnor
misstanke om äggstockscancer men med persisterande diffusa nedre buksymtom
bör remitteras till gynekolog men ingår inte i utredning för standardiserade
lförlopp.

Remissversion

KAPITEL 8
Diagnostik

8.1 Utredning enligt standardiserat vårdförlopp

8.1.1 Filterfunktion

Filterfunktionen utförs av gynekolog. Följande ska utföras:

- gynekologisk bimanuell undersökning
- vaginalt ultraljud
- bedömning av CA 125
- RMI (risk of malignancy index)-beräkning, bedö[illegible] recognition" beroende på vad som är tillgängli[illegible]

8.1.2 Beräkning av risk of malign[illegible]

RMI kombinerar tre variabler: serum CA[illegible]udspoäng (U). RMI är produkten av dessa variabler enligt [illegible]

Webbadress för att beräkna RMI: [illegible]

- Menopausstatus poäng[illegible] < 50 år vid tidigare hysterektomi; 3 om [illegible] vid tidigare hysterektomi.
- Ultraljudsfynden[illegible] en av följande karakteristika; Multicystisk, S[illegible], Ascites, Bi[illegible]tumörer, Metastaser.
- U = 0 (vid[illegible]poäng
- U = 1 ([illegible]
- U = [illegible]
- S[illegible] variera från 0 till flera hundra eller ibland flera tusen [illegible]

8.1.[illegible] Simple rules ultraljudsdefinition

För att [illegible] ska klassas som malign enligt "simple rules" ska den ha minst ett malignt (M) kriterium m[illegible]t (B) kriterium, och för att en expansivitet ska klassas som benign ska den ha minst [illegible] kriterium men inget M-kriterium. Finner man både B- och M-kriterium eller varken B- eller M[illegible]terier anses förändringen som icke-klassificerbar. Icke-klassificerbara förändringar bör remitteras för ultraljudsbedömning hos en kollega med god utrustning och stor erfarenhet – högspecialiserat ultraljud [92, 93]. Magnetresonanstomografi kan vara ett alternativ om det finns en radiolog med specialkunskaper i diagnostik av gynekologiska tumörer.

Maligna (M) kriterier:

- Oregelbunden solid expansivitet.
- > 4 papillära projektioner.

Remissversion

- Oregelbunden, flerrummig expansivitet med solid komponent, med en största diameter > 10 cm.
- Förekomst av ascites.
- Kraftigt blodflöde.

Benigna (B) kriterier:

- Enrummig expansivitet (utan solida komponenter).
- Expansivitet utan detekterbart blodflöde.
- Expansivitet med skuggbildning.
- Expansivitet, där den solida komponenten är < 7 mm. De solida [illegible] 7 mm.
- Jämn flerrummig expansivitet med största diameter < 10 cm, [illegible] nter.

Vid beskrivning av adnextumörer bör man använda sig av etabl[illegible] enligt IOTA (International Ovarian Tumor Analysis) [94, 95

8.1.4 Pattern recognition – ultraljudsd[illegible]

Med hjälp av ”pattern recognition” kan man kla[illegible] ultraljudsmorfologi och uppskatta malignitets[illegible] bilaga 1, [illegible] enterstudie med 3 511 patienter [96], så kan en erfaren ultr[illegible] maligna adnexexpansiviteter med sensitivitet 90 [illegible] iktivt värde (PPV) 88 %, negativt prediktivt värde (NPV[illegible] mindre antal fall (cirka 6–10 % i ett oselekterat material) är [illegible] om en förändring är malign eller inte. Högspecialise[illegible] att avgöra risken för cancer, om det utförs av en rutinerad ult[illegible] 94].

Rutinerad undersökare [illegible] gnitetspotentialen som: benign, sannolikt benign, ok[illegible] tial/ma[illegible] n ej uteslutas, sannolikt malign, med största sannolikhe[illegible]

Vill man inte [illegible] ntitetsrisken utan kunna prediktera risken samt den relativa ris[illegible] er stadium I–II respektive III–IV, samt metastatisk äggstoc[illegible] DNEX-modellen [97]. För att kunna använda denna modell (http[illegible] model/) behöver man vara förtrolig med IOTA-klassifi[illegible] 93] av [illegible] och det är en fördel om man har ett CA 125-värde.

Pun[illegible] tecken på spridd sjukdom för att differentiera mellan benigna och ma[illegible] kontraindicerat eftersom detta kan sprida tumören och försämra patientens [illegible] bot [98]. Mellannålsbiopsi är dock ett värdefullt komplement vid spridd malignitet fö[illegible] på tumörens histopatologi.

Se även bilaga 1 Bilddiagnostik.

8.1.5 Datortomografi och positionemissionsdatortomografi

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, levermetastaser och extraabdominella metastaser.

Remissversion

Vårdprogramgruppen anser att det inte finns evidens för att i dag rekommendera att PET-DT utförs vid all preterapeutisk utredning.

PET-DT kan övervägas vid oklara fall.

8.1.6 Magnetresonanstomografi

Av de olika modaliteterna inom bild- och funktionsmedicin är magnetresonanstomografi (MRT, MRI eller MR) den metod som med högst vävnadsdistinktion och specificitet avbildar lilla bäckenets organ. Exempelvis kan man med MRT oftast avgöra om en adne[illegible]nsivitet utgörs av teratom, endometriom, fibrom, stjälkat myom eller en malignitet. Däre[illegible]etoden inte med säkerhet differentiera de olika typerna av äggstockscancer.

Flera studier har visat att MRT har en god förmåga att differentiera[illegible]a adnexexpansiviteter, med rapporterad sensitivitet på 67–100 % o[illegible]77[illegible]% 99 100]. Enligt en metaanalys från 2011 [100], inkluderande 1 26[illegible]RT[illegible] hög tillförlitlighet (sensitivitet 92 %, specificitet 85 %, AUC[illegible]er eller invasiva ovariella tumörer. En metaanalys från 201[illegible]är den bästa avancerade sekundära bildgivande metoden att[illegible]ra adnexexpansiviteter efter primär ultraljudsunders[illegible]specificitet p.g.a. förmågan att med hög tillförlitlighet ställ[illegible]s [101][illegible]e metoder som MRT jämfördes med var DT, PET-DT och[illegible]ary ultrasound").

Se även bilaga 1 Bilddiagnostik och standardiserat vårdförlopp – filterfunktion.

Vid välgrundad misstanke om ä[illegible]mör bör följande utföras:

- DT torax-buk med ko[illegible]
  Vid kontraindikatio[illegible]el kan[illegible]tt alternativ.
- Anamnes inkl. [illegible]amnes.
- Klinisk unde[illegible]onsstatus (WHO-status) och samsjuklighet.
- Värderin[illegible]-status (t.ex. med arbetsprov, EKG, UKG, spiron[illegible]
- An[illegible]ering.
- [illegible]atinin och albumin, CA 125, HE4, CEA, CA 19-9.
- [illegible]
  - [illegible]ytologi
  - [illegible]ning med cytologi
  - [illegible]r eller andra tecken på spridning: vävnadsprov med PAD
  - [illegible]differentialdiagnostik, t.ex. koloskopi, gastroskopi, mammografi, [illegible]er.
- Hos kvinn[illegible]som är premenopausala och/eller vid misstanke om icke-epitelial äggstockstumör bör provtagning för AFP, beta-hCG, inhibin, AMH, LD, testosteron, kalcium och eventuellt serumprov för frysning för ytterligare analyser utföras.

Remissversion

8.2 Handläggning av adnexexpansivitet

Hos symtomfria kvinnor med expansiviteter som bedöms vara icke-funktionella, men av sannolikt benign genes (enligt simple rules, pattern recognition och normala biomarkörer), kan förnyat transvaginalt ultraljud (TVS) i kombination med biomarkörer utföras efter cirka 2–3

månader, efter ytterligare 6 månader och i de enstaka fall där viss osäkerhet råder om lesionen inte är benign eventuellt även efter ytterligare 12 månader, d.v.s. efter 20-21 månader från ursprungsfyndet.

I enstaka fall kan funktionella cystor vara svåra att bedöma. 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 [102]. Dessa bör betraktas som ett normalfynd som inte behöver följas upp, då malignitetsrisken är mindre än 1 % [94].

I interimsanalysen, efter 2 år, av en stor prospektiv longitudinell multic luderades 3 114 kvinnor med förmodat benigna cystor utan symtom. Samtliga kvalificerat transvaginalt + transabdominellt ultraljud. Man fann borderline och 0,4 % råkade ut för torsion, under en median u månader. Av de med cancerdiagnos opererades 7 av 10 ino borderlinetumör opererades 4 av 7 inom 6 månader och 20 månader [103]. Vid symtomgivande expansivitet, stig et som tillväxer eller ändrar utseende rekommenderas kiru

Vid initial stark misstanke om malignitet, till e av as på DT synlig karcinos i buken, kan vid malignitet av okla (biopsi fastställa tumörens histologiska ursprung i 94 % a ens på cirka 1 % [93, 104, 105].

För ytterligare läsning om de diag med referenser om ultraljudsdiagnostik i bilaga 1.

8.3 Handläggning av STIC vid riskreducerande salpingooforektomi

Vid isolerad s IC) efter opportunistisk salpingektomi rekommend irurgiskt centrum för information, ärftlig canceran etskapitlet remiss till klinisk genetik.

På g av rlag rekommenderas inte kompletterande staging o kabehandling vid STIC funnen vid riskreducerande sal pportunistisk salpingektomi.

Inom die rekommenderas uppföljning vid isolerad STIC funnen vid RRSO eller oppo pingektomi.

STIC är ett fö ium till höggradig serös cancer. Det är inte klarlagt huruvida kirurgisk stadieindelning o eller adjuvant cytostatikabehandling har någon positiv effekt för kvinnor med STIC funna accidentellt efter salpingektomi.

Kunskapsläget om värdet av kirurgisk stadieindelning och adjuvant cytostatikabehandling är även bristfälligt för BRCA-mutationsbärare med STIC efter RRSO. Prevalensen av ockult cancer och/eller STIC är låg bland kvinnor med BRCA1/2-mutation som genomgår RRSO (1–4 % ockult cancer; 0,7–4 % STIC). I en kohortstudie bestående av 235 bärare av BRCA 1/2 som genomgått RRSO, hade 1,3 % invasiv cancer och 0,9 % STIC [106]. I en studie omfattade 82 BRCA-mutationsbärare med isolerad STIC efter RRSO [106] uppvisade ingen av de 13 fallen

Remissversion

(16 %) med isolerad STIC som genomgått fullständig kirurgisk stadieindelning invasiv cancer. Vid uppföljning påvisades återfall hos 4 av de 32 kvinnorna; ingen av dessa 4 kvinnor hade genomgått stadieindelning eller erhållit cytostatikabehandling. I nyligen framtagna riktlinjer från ESGO/ESMO rekommenderas att peritoneal restaging ska övervägas i de fall isolerade STIC-lesioner påvisats accidentellt (rekommendationsgrad b, level of evidence IV) [107]. I andra internationella riktlinjer, t.ex. NCCN, rekommenderas att kvinnor med isolerad STIC remitteras till cancercentrum för diskussion om ytterligare diagnostisk utredning och/eller kirurgi.

Mot bakgrund av det otillräckliga vetenskapliga underlaget rekommenderar inte vårdprogramgruppen vare sig kirurgisk stadieindelning eller adjuvant cytost handling. Däremot rekommenderas att kvinnor med isolerad STIC som upptäckts remitteras till gynekologiskt tumörkirurgiskt centrum för informativt samtal. Del iva kliniska studier uppmuntras starkt.

8.4 Diagnosbesked

Rekommendationer

Patienter bör få saklig information om sjukdo fo iatar resultat, så att de kan göra ett grundat ställningstagand som erb ls.

Vid stark misstanke om äggstockscan kontaktsjuksköterska närvara.

Oftast är inte diagnosen säke kolog (filterfunktion) eller vid första mottagningsbesöket ntrum. Så noggrann information som möjligt bör ges on lingen och planeringen kommer att fortgå från beskedet lls definitiv diagnos finns.

Framgångsrik p vårdtid och sjukfrånvaro, postoperativt bättre fysisk tupplevelse och analgetikakonsumtion samt mindre o [108] [109]

Hållpunkt följande samtal:

- närstående med sig. Den närstående har då möjlighet att efter information som patienten inte har uppfattat eller kunnat ta till

- i samband med diagnosbeskedet eller säkerställ på annat sätt att patien skriftlig som muntlig information.
- Ge info om sjukdomen och behandlingen: förväntat sjukdomsförlopp, behandling möjligheter, komplikationer och tidsperspektiv.
- Ge information om rätten till ny medicinsk bedömning.
- Ge information om patientföreningar.
- Ge praktisk information, t.ex. vårdavdelning och rutiner kring undersökningar och behandling.
- Ta upp påverkan på arbetsförmågan. Berätta om de sjukskrivningsregler som gäller enligt rekommendationer från Socialstyrelsen samt om olika högkostnadsskydd.

Remissversion

- Identifiera patientens sociala nätverk och sociala stöd. Har patienten kommit ensam, ta reda på om det finns någon som patienten kan kontakta direkt eller vid hemkomst. Erbjud kontakt med kurator vid behov.

8.5 Omvårdnad och rehabilitering

Omvårdnad och rehabilitering påbörjas redan vid utredning av misstänkt äggstockstumör.

Att få diagnosen äggstockscancer är en traumatisk upplevelse för kvinnan och hennes närstående. Det påverkar familjeliv och samliv och kan leda till stora psykosociala påfr[illegible]. Kontaktsjuksköterska bör vara med vid diagnosbesked för att kunna föl[illegible]formation som ges och följa upp eventuella reaktioner hos patient och närstående.

Tiden mellan diagnos och behandling är en tid fylld av oro för p[illegible]. Oron kan minskas av att få både muntlig och skriftlig information.

Råd:

- Utse och namnge ansvarig läkare och kontaktsj[illegible]
- Informera om kommande behandling och fö[illegible]
- Informera om vart man vänder sig vid frå[illegible]
- Upprätta ”Min vårdplan”.
- Ta reda på om patienten har minde[illegible]
- Var lyhörd för kulturella aspekt[illegible]
- När remiss inkommit till spe[illegible] där ringa upp kvinnan för att informera om plan[illegible] av sjukdomen för optimal prehabilitering inför e[illegible]

För vidare omvårdnad[illegible] vårdprogrammet för cancerrehabilitering.

Remissversion

KAPITEL 9

Kategorisering av tumören

9.1 Patologins roll i den diagnostiska processen

Vid undersökning av preparat ska patologen i görligaste mån identifiera tu och tumörursprung och andra karaktäristika som påverkar vidare behandling

Ett välbevarat och välfixerat preparat gör att specialanalyser (immun SH, R m.m.) kan göras med bästa möjliga kvalitet, vilket kan vara avgörande f g.

Preparatet ska (om möjligt) besvaras med tumörtyp enl. WH ing stadieindelning, samt kirurgiska marginaler då detta påverk ex. hormonreceptorer resp. BRCA-mutation) kan bli aktue

Mer detaljerad information om den diagnostiska p VAT:s ent på webbplatsen för Svensk Förening för Patologi.

9.2 Patologins roll i preoperativ tumördiagnostik

Målet med morfologisk diagnostik ä typ och gradering, som är av vikt för rätt behandling och p ning

9.2.1 Preoperativ d

9.2.1.1 Material för preoperativ diagnostik

Preoperativ diag ellt operation eller neoadjuvant cytostatikabe säker get. Histologiskt material rekommenderas i första han as, immunhistokemiska undersökningar kan göras med st kan bevaras för eventuella efterföljande mutati et av mellannålsbiopsi eller laparoskopisk biopsi.

I det finnas extra anledning att säkerställa histologiskt material för RCA-ana had.

Mycket s ar (1–3 mm) kan läggas på filterpapper, för optimal identifiering och orienter inbäddning.

Vid immunhisto undersökning är färgningen CK7 (cytokeratin 7) vanligen positiv, men ospecifik, varför andra färgningar som Pax8 (Paired Box 8 protein), som vanligen är positiv i tumörer med Müllerskt ursprung, samt WT1 (Wilms Tumor 1), som vanligen är positiv i serösa tumörer, är en bra grundpanel för att diagnostisera tubo-ovariella tumörer. Liknande immunprofil ses bl.a. i mesoteliala celler (WT1) och tumörer med ursprung i njure och tyreoidea (Pax8).

Remissversion

Om preoperativ diagnostik görs på cytologiskt material, t.ex. ascites, bör man vara medveten om att materialmängden kan vara sparsam, och på grund av degeneration kan viabiliteten och morfologin vara påverkad, och att de tekniska möjligheterna att diagnostisera med hjälp av immunhistokemi är begränsade eller osäkra. Reaktiv cellulär atypi vid till exempel inflammation eller endometrios kan vara svår att skilja från atypiska celler i maligna tumörer.

I cytologiska svarsutlåtanden uppges i första hand om maligna tumörceller finns eller inte.

Immunfärgningar görs bäst efter att det cytologiska materialet bundits i en paraffinklots (cellblock m.m.) så att standardiserad färgningsmetodik kan användas, men k[illegible]teten är generellt sämre än i välfixerat histologiskt material.

9.2.2 Preoperativ diagnostik – eftergranskning av

Eftergranskning av PAD bör begäras av den behandlande läkar[illegible] slutgiltig behandling

- om fallet saknar fullständiga uppgifter i utlåtandet [illegible] behandling.

Detta kompletteras i första hand av den prim[illegible]

Eftergranskning av referenspatolog kan b[illegible]

- vid tumörtyper som är ovanliga [illegible] multidisciplinär konferens
- om fallet primärt diagnost[illegible] patologi
- om patienten önska[illegible]

Definitionen av re[illegible] motsvarande åt[illegible] per år samt d[illegible] universite[illegible]

Remissversion

9.3 Anvisningar för provtagarens hantering av provet

I k[illegible]et:

Operat[illegible]

Vävnaden s[illegible] fixerad (dvs. undvika långvarig ischemi) via kort ischemiperiod in situ, snar formalinf[illegible]ning och/eller nerkylning.

Fryssnitt

De diagnostiska möjligheterna och precisionen är begränsade vid fryssnittsdiagnostik. Generellt är precisionen mellan benign och malign epitelial tumör god, problemområden är mucinösa tumörer, klarcelliga tumörer och borderlinetumörer.

Cytologiskt material

Då tumörarkitekturen inte går att avgöra på cytologiskt material, och immunhistokemiska färgningar är svårare att göra med god kvalitet, är detta inte ett förstahandsval vid diagnostik, framför allt vid önskemål om subtypning.

9.3.1 Preparatomhändertagande

För optimal fixering ska formaldehydmängden (4 % buffrad formaldehydlösning) vara minst 10 (helst 20) ggr preparatmängden. Förvaring i kylskåp fördröjer nedbrytningen av materialet avsevärt. Markera ev. områden med speciella frågeställningar.

9.3.1.1 Peroperativ diagnostik/fryssnitt

Färskt material för fryssnitt och ev. nedfrysning för specialanalyser [illegible] optimal kvalitet. För bäst bevarande av materialet kan det [illegible] med is (obs. inte kolsyreis) under transporten. Transport [illegible] snabbt.

Då den diagnostiska precisionen är begränsad på fryssnitt [illegible] beroende på i vilken utsträckning den påverkar [illegible] fryssnittsdiagnosen ofta skiljer sig från slutdiagnos [illegible] mellan borderlinetumör vs benigna resp. invasiva [illegible] mucinösa tumörer [110, 111].

Bäst bedömning av fryssnittat material [illegible] diagnostiker med stor erfarenhet av gynekologisk patologi [illegible] linetumörer [112].

9.3.1.2 Cytologiskt material

Cytologiskt material kan [illegible], ascites, cystvätska och pleuraexsudat. Tappa [illegible] att bottensatsen slammas upp innan vätskan hälls i ett [illegible] parin behövs omgående för att undvika koagulering. V[illegible]tagande så snart som möjligt alt. kylskåpsförvaras vid väntetid [illegible]

9.3.1.3 Operationsmaterial

B[illegible] beroende av materialets kvalitet vilken påverkas av både tem[illegible] bindvävsnedbrytning, både före uttagande (”varm ischemitid”) och mellan uttaget [illegible] fixering (”kall ischemitid”). Därför är det viktigt att vävnaden fixeras snabbt, o[illegible] felsökning bör man notera båda dessa tider på remissen.

Vid riklig tum[illegible] finns det möjlighet för kirurgen att under operation tillvarata en bit färsk vävnad för infrysning. I dessa fall kan en intilliggande bit fixeras i formalin som referensmaterial för att verifiera tumörförekomst i det frusna provet.

På en del sjukhus finns resurser att skicka preparatet färskt direkt till patologen. Preparatet kan, efter primär makroskopisk bedömning, klippas upp resp. skivas i tunnare delar varför en större andel vävnad kan fixeras på kortare tid. Färsk vävnad kan även tillvaratas för infrysning till specialanalyser.

I övrigt läggs preparat vanligen i 4 % buffrad formaldehydlösning (s.k. formalin), innan preparatet skickas till patologen. För att formaldehyden ska räcka till för fixering beräknas

Remissversion

formalinmängd motsvarande 20 ggr provets storlek/vikt behövas. Då detta är svårhanterligt för stora preparat har en praktisk gräns på minst 10 ggr preparatets storlek använts.

Man måste då vara medveten om att formaldehyd tränger in ytterst långsamt, framför allt i blodrika organ. Tjocka preparatbitar kan därför behöva delas för att vävnaden ska hinna fixeras. I annat fall bryts den ner och blir tekniskt suboptimal för t.ex. immunfärgningar och PCR-analyser.

Ett alternativt sätt att bevara preparatets kvalitet är att ställa det i kylskåp över natten, då den låga temperaturen effektivt sänker nedbrytningshastigheten av vävnaden. Detta är av betydelse för immunhistokemiska färgningar [113], och rekommenderas framför allt om preparatet riskerar att stå över längre tid (natten/helgen).

För komplett information v.g. se Svensk förening för Patologi.

9.4 Anamnestisk remissinformation

För komplett information v.g. se Svensk förening för Patologi

Materialet ska vara inskickat i de fraktioner som behövs för bedömning av tumörutbredning inför efterföljande behandling.

Med provet ska det komma information om:

- Identifikation: patientens namn och personnummer
- Insändande läkare och avdelning, telefonnummer till avdelning
- Vilket datum preparaten är tagna
- Beskrivning av vilka preparat som ska undersökas, samt hänvisning till ev. märkning av preparaten, och om remissen är elektronisk ska det finnas identifikationsnummer som kopplar remissen till preparaten

Anamnesen ska vara lämplig för att ge följande anamnestisk information:

- Sjukhistoria, tidigare operationer, PAD- och RTG-fynd (t.ex. CA 125, CEA, CA 19-9, hysterektomi, strålbehandlingar).
- Hormonstatus (t.ex. graviditet, medicinering, hormonspiral).
- Preparatets position/orientering.
- Tidpunkt för ligatur/förstämning.
- Ev. önskemål om svarsdag, enl. lokal överenskommelse.
- Ev. önskemål om speciella analyser, t.ex. BRCA- eller hormonreceptoranalys.

Remissversion

9.5 Klassificering av tumören

Epiteliala äggstockstumörer klassas enl. WHO 2014 [114].

Urval av de morfologiska koderna 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, höggradig intraepitelial neoplasi (/2) eller malign (/3).

Tumörtyp	ICD-O-kod
Seröst cystadenom	8441/0
Seröst adenofibrom	9014/0
Seröst ytpapillom	8461/0
Serös borderlinetumör (sBOT)	8442/1
sBOT, mikropapillär	8460/2
Låggradig serös cancer	8460/3
Höggradig serös cancer	8461/3
Mucinöst cystadenom	8470/0
Mucinöst adenofibrom	9015/0
Mucinös borderlinetumör	8472/1
Mucinös cancer	848
Seromucinöst cystadenom	
Seromucinöst cystadenofibrom	
Seromucinös borderlinetumör	
Seromucinös cancer	
Endometrioitt cystadenom	
Endometrioitt adenofibr	
Endometrioid borde	8380/1
Endometrioid ca	
Klarcelligt cy	
Klarcelligt	
Klarce	8313/1
Klar	8310/3
	9000/0
Bre	9000/1
Brenne	9000/3
Odifferenti	8020/3
Karcinosarkom	9780/3

(Malign Müllersk ndtumör)

Vid blandad tumörtyp (> 10 % av epitelet) kodas detta med egen kod och/eller med koderna för samtliga tumörtyper.

Remissversion

9.6 Angående de vanligaste tumörtyperna

9.6.1 Om serös cancer

Historiskt har all serös cancer som engagerat äggstocken betraktats uppkomma primärt i äggstocken, men senare års forskning talar för en tvådelad klassifikation: höggradig respektive låggradig serös cancer med olika geneser.

9.6.2 Höggradig serös cancer (HGSC)

HGSC är den vanligaste tumörtypen tubo-ovarialt, motsvarande cirka 7 fallen, och är vanligen snabbväxande, aggressiva och upptäcks oftast i ett avanc Tum rna karakteriseras av genetisk instabilitet och nästan alla fall har p53-

HGSC är även den vanligaste typen av tubo-ovarialcancer h ky 1- BRCA2-germlinemutationer och det finns allt starkare bel för ss tumörer är i tuban [115]. Förstadierna kallas serös tuba ca r o delar de utmärkande dragen för HGSC såsom p53-mutatione 116 tu visat i majoriteten av patienter utan känd BRCA-mutati 117 118 associerad med lägre incidens av äggstockscancer (ovaria 35

Tubarepitelet är utan avgränsning mot bu ning, och tidig överväxt på äggstocken med makrosko tuba och därmed är ursprungsplatsen ofta svår att fastst dindelningen [119]. Identifiering av den primära lokal IO 2014. Senare förslag har lyft fram tuban som ursprung i tumörväxten [120, 121]; äggstockarna resp. peritoneu

Studier talar för att upp parationssystemet av DNA-dubbelsträngsbrott (fect [HRD]), vilket används för att bedöma känslighe mare, se avsnitt 11.3.4.

Histologiskt h ser. WT1 är vanligen positiv. Ibland kan intilliggand toser och immunhistokemiskt påvisbar prolifer nt) infärgning för p53 identifieras, som markör för mutation

9.6 Låggradig serös cancer (LGSC)

Låggradig serös cancer ( ) ses som en malignisering av serösa borderlinetumörer, och utgår vanligen fr fta med papillär och cystisk växt i och/eller utanpå äggstocken. LGSC utgör mindre % av all epitelial äggstockscancer. Tumörerna har ofta (i cirka 70 %) specifika mutationer, inklu nde KRAS och BRAF. I tumörerna finns ofta stora områden av serös borderlinetumör. Denna tumörgrupp är betydligt mer stabil och homogen i sitt genom än höggradig serös cancer [122].

Spridning till bukhålan ses ofta vid serös borderlinetumör och om dessa implantat är invasiva betraktas detta som övergång i malignitet motsvarande låggradig serös cancer. Denna cancertyp har lägre grad av atypi (grad 1–2) och vanligen ingen hög mitosförekomst, till skillnad från höggradig serös cancer. Immunhistokemiskt är de vanligen WT1-positiva och med normal p53-infärgning (wildtype).

Remissversion

9.6.4 Endometrios

Endometrios är ofta associerad med endometrioida, klarcelliga tumörer, samt den närbesläktade seromucinösa typen, i eller i anslutning till äggstocken. Dessa typer har initialt en kapsel som hindrar direkt tumörspridning till bukhålan och vanligen är tuban inte involverad i tumören.

9.6.5 Endometrioid äggstockscancer

Endometrioid äggstockscancer utgör cirka 10 % av all epitelial äggstockscancer, ett adenokarcinom som har områden med skivepitelmetaplasi i upp till hälften av tumören. Upp till 42 % av dessa tumörer ses associerade med endometrios, bilaterala i 17 % av fallen och 20 % av fallen ses en synkron endometriecancer. Detta förhållande talar för att [illegible] gemensamma riskfaktorer. Det är vanligt med mutationer, bland annat med PTEN- och ARID1A-mutation, men även mutationer i CTNNB1- (associerat med [illegible]), KRAS- och PIK3CA-generna samt mikrosatellitinstabilitet i 15–50 % av tumörerna [illegible] andel p53-mutation och är relativt stabila i sin arvsmassa. Östrogen- och progesteronreceptorer kan oftast påvisas immunhistokemiskt [123].

9.6.6 Klarcellig äggstockscancer

Klarcellig äggstockscancer utgör 5–10 % av [illegible] och är sällan bilateral men en högre andel, upp till 25 %, ses i den japanska [illegible] associerad med Lynchs syndrom (se avsnitt 6.2.2.2 Lynchs syndrom

Klarcellig äggstockscancer är den [illegible] med endometrios, och är sällan bilateral. I 50–70 % av fallen [illegible] från endometrios. Klarcellig äggstockscancer är också associerad med [illegible] hypercalcemi och venös tromboembolism. Cirka 50 % av tumörerna har ofta [illegible] i ARID1A-genen (46–57 %), ofta i kombination med [illegible] i PTEN-genen ses också ofta (cirka 40 %). Tumörerna har [illegible] och är stabila i sitt genom [124]. Östrogen- och progesteronreceptorer kan påvisas [illegible] immunhistokemiskt [123].

9.6.6.1 Mucinös äggstockscancer

Ursprunget för [illegible] är oklart eftersom äggstocken normalt inte innehåller mucinösa epitel [illegible] av Müllerskt epitel. Morfologiskt ses ofta ett kontinuum från [illegible] benigna [illegible] maligna. Såväl morfologiskt som immunhistokemiskt ses överensstämmelser med mucinösa tumörer från andra organ, framför allt övre gastrointestinaltraktet. Spridningssätten [illegible] t.ex. bilateralitet, växt på ytan och lymfkärlsinväxt är vanligare vid metastaser, medan stromal [illegible] samtidig förekomst av borderlinebild, Brennertumör eller teratom talar för primär äggstockstumör. Pseudomyxoma peritonei talar för primär appendixtumör. Cirka 3–4 % av de epiteliala äggstockscancerfallen beräknas vara av mucinös typ och majoriteten diagnostiseras i ett tidigt stadium (83 % St I). Spridd tumör har dålig prognos. KRAS-mutation ses i 40–50 % och alternativt ses HER2-gen-amplifiering i 20–30 % och TP53-mutation i 16–50 %, medan ingen association ses med t.ex. BRAC1/2-mutationer [125].

9.6.6.2 Metastas

Äggstockarna är samtidigt en vanlig plats för metastaser, och detta ska framför allt misstänkas vid bilaterala maliga tumörer, framför allt om de är mucinösa, små och med samtidig peritoneal spridning.

Remissversion

Mucinös äggstockscancer är oftare metastas än primär [126]. Detta kan inte alltid visas immunhistokemiskt då det finns tumörer som har samma utfall som primär äggstockstumör (framför allt från övre gastrointestinalkanalen) och, i enstaka fall, tumörer som uppstår ur ett teratom och som är identiska med andra lokaler (t.ex. nedre gastrointestinalkanalen).

9.7 Klassificering av borderlinetumörer

Borderlinetumörer är en undergrupp av de ovariella epiteliala tumörerna och kallas i en del publikationer för ”atypiska prolifererande tumörer” (APT). Jämfört med den[illegible]igna motsvarigheten har dessa ett delvis proliferativt och atypiskt epitel.

De vanligaste borderlinetumörerna är de serösa (cirka 55 %). Därefte[illegible]nösa (cirka 40 %, dock 70 % i Asien). Övriga typer är sällsynta. Av de s[illegible]a upptäcks 70–90 % i stadium I.

Borderlinetumörer har genetiskt liknande förändringar som[illegible]

9.7.1 Serös borderlinetumör (ICD-O 84[illegible]0/2)

Definition:

- Histologiskt lätta–måttliga kärnatypier[illegible]
- Mitoser
- Epitelproliferationer, oftast papi[illegible]knoppande epitelförband.

Dessa förändringar ska ses i[illegible]orderlinediagnos. Cirka 1/3 är bilaterala.

Spridda små foci med[illegible]kan ses i serösa borderlinetumörer (sBOT). Om den[illegible]mm i största utbredning, ska detta tas upp i PAD-svaret eft[illegible]på a[illegible]högre stadium och invasiva implantat. Detta ses i 5–15 %[illegible]borderlinetumör mikropapillär variant” (ICD-O 8460/2).[illegible]er ”låggradig serös icke-invasiv tumör” eller ”låggradig[illegible]diom”.)

Serös[illegible]nd[illegible]stå primärt i peritoneum respektive tuba.

9.7.1.[illegible] Peritoneala tumörmanifestationer, implantat

Vid cirka[illegible]T ses tumörväxt i peritoneum, implantat, som morfologiskt indelas i icke-invasiva (epi[illegible]smoplastiska) och invasiva. Dessa ska differentieras mot endometrios och endosalping[illegible]vilka är benigna.

Icke-invasiva implantat har en godartad prognos motsvarande sBOT med växt på äggstocksytan (stadium IC), men den invasiva typen är ett prognostiskt dåligt tecken och ska diagnostiseras som låggradig serös cancer (LGSC, ICD-O 8460/3). Invasiva implantat ses i cirka 10 % av fallen med implantat, men oftare vid mikropapillär typ [127-129].

Remissversion

9.7.1.2 Mikroinvasion

Fokal mikroinvasion i stromat < 5 mm ses i 10–15 % av fallen, med små ansamlingar eller dissocierade med atypiska celler i lakunära hålrum, oftast utan stromareaktion, av samma typ som, eller med mer riklig eosinofil cytoplasma än den ytliga komponenten. Detta växtsätt har samma goda kliniska prognos som borderlinetumörer utan mikroinvasion [130].

9.7.1.3 Lymfkörtlar

Lymfkörtelengagemang förekommer i 25–50 % av fallen. Detta är relaterat till [illegible]mörförekomst i peritoneum, men inte med mikroinvasion, och har tolkats som upptag via [illegible]alhinnan, snarare än tecken på invasion [131].

9.7.2 Mucinös borderlinetumör (ICD-O 8472/1)

Prognosen för patienter med mucinös borderlinetumör i sta[illegible] Väldokumenterade fall med implantat saknas, varför alla i [illegible] borderlinetumör med intraepitelialt karcinom i stadium [illegible] 5-årsöverlevnad [132]. Kriteriet för detta är icke-inv[illegible]

Den immunhistokemiska profilen är lik mucinö[illegible]

Mikroinvasion definieras som stromainvasi[illegible] dessa enskilda foci inte överstiger 5 mm [illegible] goda prognosen för mucinös borderli[illegible]

9.7.3 Seromucinös bo[illegible]

(Synonymer: Mucinös bor[illegible] proliferativ seromucinö[illegible]

Seromucinösa bord[illegible] borderlinetumör[illegible] stadium I me[illegible] och uppvi[illegible]

9.7.4 [illegible]

[illegible] ovanliga tumörer (0,2 % av alla epiteliala äggstockstumörer) med [illegible] typer, adenofibromatös och glandulär/papillär.

I äggstoc[illegible] vanligare än benigna/icke-maligna endometrioida tumörer.

9.7.5 Klarc[illegible] borderlinetumör (ICD-O 8313/1)

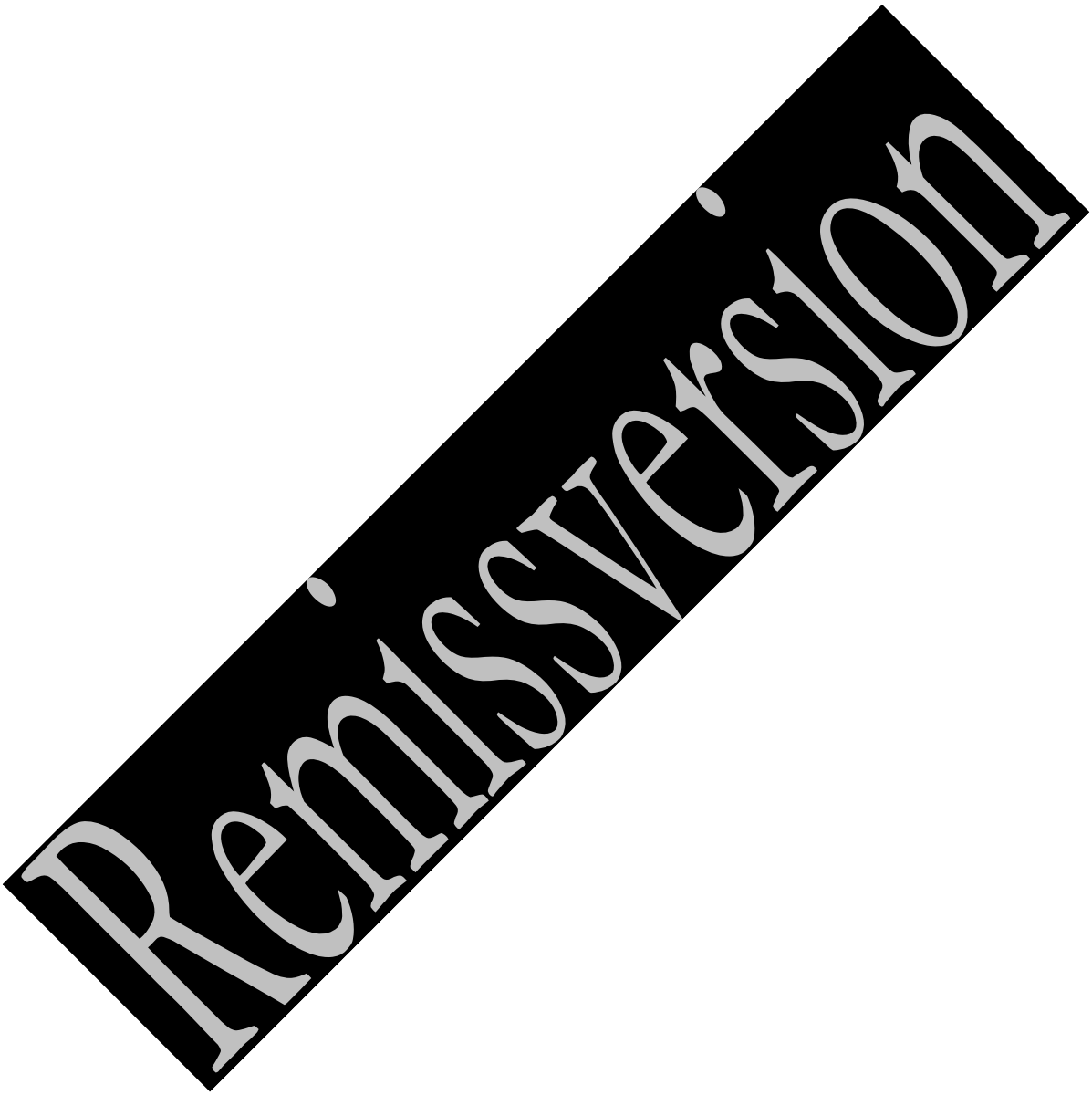
Klarcellig borderlinetumör är sällsynt och ses i en adenofibromatös form, samt en epitelial variant som är svår att differentiera mot klarcellig cancer [133].

9.7.6 Borderline-Brennertumör (ICD-O 9000/1)

Borderline-Brennertumörer är också mycket sällsynta. De är oftast unilaterala och i stadium I. Morfologiskt har dessa en intracystisk papillär del med en bild liknande låggradig uroepitelial

Remissversion

icke-invasiv papillär tumör, och bör vara associerad med en komponent av benign Brennertumör för att kunna diagnostiseras som borderline-Brennertumör [134].



KAPITEL 10

Multidisciplinär konferens

Rekommendationer

- Multidisciplinära konferenser (MDK) kan förbättra den diagnostiska [illegible]nen, öka användandet av evidensbaserade riktlinjer och i vissa fall förbättra [illegible]tfallet. (⊕⊕)
- Organisatoriska faktorer och formatet på de multidisciplinä[illegible]na [illegible]ka på utfallet av dem. (⊕⊕–⊕⊕⊕)
- Alla patienter med stark misstanke om äggstockscan[illegible] [illegible] återfall, som detekterats kliniskt minst 6 månader [illegible] diskuteras på en MDK. Senare återfall med lån[illegible] bli föremål för MDK.
- Patientkategorier med misstänkt äggstoc[illegible] [illegible]ling inte är väldefinierade, bör diskuteras på en M[illegible]

Remissversion

Med multidisciplinär konferens me[illegible] [illegible]pecialiteter träffas regelbundet (t.ex. varje vecka) fö[illegible] [illegible]dling av patienter. Observationella studier talar f[illegible] [illegible]serna och gemensam bedömning ger ett bättre g[illegible] [illegible]attningar för effektivare vårdkedjor med minska[illegible] [illegible]niska studier [135]. Denna typ av konferenser är även [illegible]drar till mer likvärdig bedömning av patienterna.

Resultaten frå[illegible] [illegible]n prospektiv studie visar att den kliniska handläggni[illegible] [illegible]cancer ändras efter MDK i 20–30 % av fallen [136, 137[illegible] [illegible]på ändrad histologisk bedömning. I en studie rapporteras [illegible] [illegible]ngen ändrades i 10 % av fallen [137]. Effekter på överlev[illegible] [illegible]kologisk cancer, men en positiv effekt har rapporterats bl[illegible] [illegible]135].

I en sy[illegible] [illegible]uderades faktorer som kan inverka på kvaliteten av MDK för kliniskt beslutsfat[illegible] [illegible]138]. Tidsbrist, för många fall, för få deltagare, bristande ledarskap och bristande samarbete bl[illegible] [illegible]ackligt informationsunderlag och försämring av beslutsfattandet. I en interventionsst[illegible] [illegible]omfattande 1 421 patienter var otillräcklig bild- och funktionsmedicinsk information efterfrågat av bristande histologisk information de vanligaste orsakerna till fördröjt beslutsfattande [139]. Schemalagd förberedelsetid för alla deltagande specialiteter, träning i samarbete och ledarskap samt deltagande av kontaktsjuksköterskor rekommenderas för att kompensera dessa tillkortakommanden.

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

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

Vårdprogramgruppen rekommenderar att alla patienter med misstänkt avancerad äggstockscancer och patienter med sitt första återfall bör diskuteras på en preoperativ MDK. Med återfall menas i detta sammanhang insjuknande i tidigare, till synes utl dom, det vill säga komplett remission efter primärbehandling, som detekterats kliniskt nader efter avslutad primärbehandling. Därutöver bör patientkategorier där tillst inte är väldefinierade och överenskomna tas upp på en MDK. En multidi konferens rekommenderas också, där riktlinjer för postoperativ dras upp. Detta är viktigt även ur utbildningssynpunkt och f studier.

Remissversion

KAPITEL 11

Primärbehandling

11.1 Val av behandling

Vid misstanke om tidig äggstockscancer (ovarialcancer) är kirurgi förstahan[illegible]. Vid misstanke om spridd äggstockscancer stadium II–IV finns utförlig diskussion om v[illegible]ling i avsnitt 11.2.2 Kirurgi vid stadium II–IIIB.

11.2 Kirurgisk behandling av epitelial äggstockscancer

Rekommendationer

Stadium I:

- Laparotomi med fullständig stadieindelni[illegible]iesnitt.
- Lymfkörtelutrymning kan undvaras v[illegible] endometrioid äggstockscancer samt vid mucinös[illegible]

Stadium II–IIIB:

- Primär kirurgi med resek[illegible]ancer i bukhålan och vid behov stadieindelning exklusi[illegible]lymfkörtlar tas bort).

Stadium IIIC–IV:

- Primärkirurgi[illegible] (kur[illegible]tention) är förstahandsval.
- Patienter[illegible]irurgi men med aktuellt medicinskt tillstånd som o[illegible]färsk lungemboli, ECOG > 2) kan erbjudas neo[illegible]kurer och opereras när hindret för kirurgi är hävt, f[illegible]pågående cytostatika inte föreligger.
- [illegible]irurgisk resektabilitet kan ge ofullständig information och r[illegible]
- [illegible]gi utan deltagande av kirurg med äggstockscancerkompetens b[illegible]bedömning och ställningstagande till snar reoperation vid äggs[illegible]m innan start av adjuvant cytostatikabehandling.

Remissversion

11.2.1 Kirurgi vid stadium I

Syfte:

- ställa diagnos
- utvärdera hur utbredd sjukdomen är (fastställa stadium)
- kirurgiskt avlägsna all synlig och palpabel cancer i bukhålan (gäller de fall där mer avancerad sjukdom upptäcks i samband med kirurgin).

Omfattning: Exstirpation av inre genitalia (hysterektomi och bilateral salpingooforektomi), omentresektion, blinda peritonealbiopsier samt pelvin och paraaortal lymfkörtelutrymning upp till vänster njurvenshöjd. Buksköljvätska vid operationens inledning tillvaratas för cytologi. Appendektomi utförs vid mucinös tumördifferentiering.

Lymfkörtelutrymning kan undvaras vid låggradig serös, högt differentierad (FIGO-grad 1) endometrioid äggstockscancer samt vid mucinös äggstockscancer. Risk för lymfkörtelmetastasering vid dessa subtyper och differentieringsgrader har i en nyligen publicerad genomgång av 163 patienter från flertalet institutioner med endast ”adekvat lymfkörtelutrymda patienter” (minst 10 pelvina och 10 paraaortala lymfkörtlar) inkluderade vis ligga på 2,4 % [140]. Vidare fann man ingen skillnad i överlevnad vid 5 år hos patienter an lymfkörtelmetastaser, dock erhöll patienter med metastaser cytostatika

I normalfallet föreligger inte någon säker cancerdiagnos varför op misstänkt äggstockscancer. Preoperativ biopsi riskerar att sprid bukhålan och rekommenderas inte vid tumör utan uppenba möjligt att innan operationstillfället säkert avgöra hur ex kan därför planeras på olika sätt och i samråd med pa

- Primär planering av tvåstegsförfarande, d.v diagnos (med fördel laparoskopiskt förutsatt att det in ör eller latrogen ruptur av tumören). När histopatolog gnosen görs en reoperation med laparotomi via m enligt ovan.
- Primär laparotomi med makros ed tyssnitt och beslut om omfattning av kirurgi perop r- och underbehandling [111, 141].
- Primär laparotomi me terektomi, bilateral salpingooforektomi fter histopatologisk verifikation av tumören, reoper ortal lymfkörtelutrymning i de fall där detta är indic mi vid s differentiering. Denna operation kan utföras la

Vid kirur er krävs god tillgång till hela bukhålan och enligt FIGO ska utföras vid tidig äggstockscancer för att möjliggöra palpat Det finns svagt stöd i litteraturen för säker bedömning a minalinvasiva kirurgiska tekniker varför laparoskopisk stad as [142], men kan vara indicerat i vissa situationer. För diskus nitt 11.2.7 Laparoskopisk kirurgi vid tidig äggstockscancer.

11.2.2 Kirur vid stadium II–IIIB

Syfte:

- ställa diagnos
- utvärdera hur utbredd sjukdomen är (fastställa stadium)
- kirurgiskt avlägsna all synlig och palpabel cancer i bukhålan.

Remissversion

Omfattning: Exstirpation av inre genitalia (hysterektomi och bilateral salpingooforektomi) samt omentresektion. Därutöver exstirperas all synlig och palpabel cancersjukdom, inklusive metastasmisstänkta retroperitoneala lymfkörtlar.

11.2.3 Kirurgi vid stadium IIIC–IV

11.2.3.1 Patientselektion

Patientselektion syftar till att optimera behandlingen för den enskilda patient[illegible]. Vid hög kronologisk ålder och signifikant samsjuklighet bör extensiv kirurgi undvi[illegible]ken för postoperativa komplikationer och perioperativ död är förhöjd [143-146][illegible]tioner i Europa och på andra kontinenter har lokala inklusions- och exklusio[illegible]r de[illegible] typ av kirurgi; vanligt är att patienter över 75 år samt de med ECOG > 2[illegible]nses vara aktuella. I Sverige finns i dag inga definitiva sådana riktlinje[illegible].

Beslut bör tas vid MDK avseende den mest lämpliga primä[illegible] neoadjuvant cytostatikabehandling med ställningstagand[illegible]t[illegible]vt palliativt inriktad cytostatikabehandling.

Syfte:

- ställa diagnos
- utvärdera hur utbredd sjukdomen ä[illegible]
- kirurgiskt avlägsna all synlig och[illegible]tuellt utanför bukhålan.

11.2.3.2 Bakgrund

Vid stadium IIIC–IV kan[illegible]as i[illegible]hart för[illegible]tatikabehandling eller efter neoadjuvant cytostatik[illegible]tikabehandling. Målet vid kirurgin är densamma, att upp[illegible]alitet.

Den teoretiska[illegible]om at[illegible]ka tumörvolymen (cytoreduktion) i bukhålan är att göra cy[illegible]ndlin[illegible]147]. Följande verkningsmekanismer kan ha betydelse:

- Minsk[illegible]esi[illegible]örkloner – ju större tumörbörda desto högre risk för [illegible]om[illegible]cyt[illegible]esi[illegible]ta tumörkloner.
- Min[illegible]ri[illegible]r[illegible]av cytostatikaresistens – mindre tumörer behöver färre cykler [illegible]statika fö[illegible]örsvinna varför sannolikheten för att utveckla cytostatikaresistens m[illegible]r.
- Förba[illegible]pat[illegible]immunologiska förmåga – stor tumörvolym producerar immunh[illegible]ande substanser varför cytoreduktion potentiellt kan förbättra patientens egna tumörspeci[illegible]immunförsvar.
- Ökad tumörperfusion – cytoreduktion tar bort tumörvolymer med sämre vaskularisering/nekros och förbättrar därmed cytostatikabehandlingens effekt i resttumör.

Radikal cytoreduktiv kirurgi medför mindre tumörbörda och bättre förutsättningar finns för cytostatikabehandlingen att avdöda cancercellerna, således blir teorin mätbar genom kombinationen av kirurgi och cytostatikabehandling med förlängd överlevnad i kliniken, där ingen resttumör förlänger överlevnaden mest [148-150]. Det är omtvistat huruvida

Remissversion

överlevnadsvinsten vid framgångsrik cytoreduktiv kirurgi beror på tumörbiologi (mindre aggressivt växtsätt) eller på kirurgens förmåga att avlägsna all synlig tumör. Denna fråga är dock omöjlig att besvara då en studiedesign som adresserar frågan inte är etiskt godtagbar.

Det råder internationell konsensus att primärkirurgi där all synlig cancer i buken tas bort, följt av cytostatika, är den behandlingsmodalitet som ger bästa förutsättningar till förlängd överlevnad, förutsatt att detta är kirurgiskt genomförbart [151, 152].

Även om vinsten med primär cytoreduktiv kirurgi ännu inte påvisats i randomiserade kontrollerade studier talar retrospektiva observationsstudier för att primärkir följt av cytostatika ger störst möjlighet till förlängd överlevnad [153-160]. Majorite ssa studier kommer från länder/institutioner med uttalad patientselektion och är i baserade varför resultaten inte är direkt applicerbara på svenska förhållanden.

De två randomiserade kontrollerade studier som är publicerade oavsett när kirurgi utförs, men med fördel till neoadjuvant cyt avseende postoperativ komplikationsfrekvens [161-163]. D då den kirurgiska kvaliteten inte uppnått de krav man i intention [164, 165]. Andelen radikalopererade patie 17 % och medianoperationstiderna var 165 respektive 1 ta tider jämfört med vad man enligt klinisk praxis bord ven mot slutsatsen att överlevnaden är densamma, o tatika givits eller efter tre kurer, då data påvisar en signifik gruppen som fått neoadjuvant cytostatikabehandling (19 tikernas tolkning är att undermålig primär kirurgi ger samm fördröjd primärkirurgi och att studierna inte besvarar frågan en överlevnadsvinst av att utföra kirurgin primärt. En ny rando die av den tyska gynonkologiska gruppen (AGO) har initier Surgical Therapy) för att adressera frågan om nä center som anses hålla en hög kirurgisk kvalitet ink

Vårdprogramgr an på nya studier att man i första hand bör genomföra ki edicinska kontraindikationer.

11.2.3.2 Bedömning av resektabilitet

Re en viktig prognostisk faktor varför det kirurgiska teamets a or optimeras maximalt. Bilddiagnostiska metoder har beg att era huruvida det finns peritoneala metastaser och om dessa är tillgän tion. Däremot kan radiologiska metoder detektera icke-resektabla parenkym exempelvis lever och lungor samt metastaser till andra extraabdomi Dessa fakta gör att enbart bilddiagnostiska metoder inte kan ligga till grund för om pa n ska bli föremål för avancerad kirurgi. Laparotomi med okulär och palpatorisk besiktning är den metod som säkrast kan besvara frågan om resektabilitet [166]. Det finns institutioner som rutinmässigt bedriver laparoskopisk bedömning av resektabilitet [167]. I litteraturen finns visst stöd för laparoskopisk bedömning av resektabilitet innan laparotomi, dock råder olika syn på värdet av laparoskopi vid avancerad äggstockscancer. Tumörkonglomerat i ooment samt tumörsammanväxningar kan hindra inspektion av hela bukhålan och göra att palpation inte kan utföras [168, 169]. Vidare krävs omfattande kirurgisk erfarenhet och kunskap för att utföra denna bedömning där ett visst mått av subjektivitet är ofrånkomligt. Den slutliga bedömningen görs av det kirurgiska teamet.

Remissversion

11.2.3.4 Radikalitet

Äggstockscancerkirurgi är ofta mycket extensiv med kirurgi i bukens alla fyra kvadranter, multipel organresektion, stor resektion av bukhinnan och vid behov extra-abdominell resektion av tumörmanifestationer. Syftet är att reducera tumörvolymer till endast mikroskopiskt kvarvarande, d.v.s. makroskopiskt radikal kirurgi. Att utföra partiell tumörreduktion med resttumör som inte överskrider 1 cm i diameter (oavsett antal härdar som kvarlämnas) om inte radikal kirurgi är möjligt har visat sig ge en överlevnadsvinst vid stadium IIIC [170]. Om radikal kirurgi inte är möjligt vid stadium IV är vinsten med < 1 cm resttumör begränsad och man bör överväga att avbryta försöken till cytoreduktion [171-174]. Gränsen för vilken tumörbörd[illegible] kan kvarlämnas med återstående överlevnadsvinst har i en metaanalys från 20[illegible] vara 1–3 cm [175]. Det råder i dag internationell konsensus om att det man tidigare[illegible]irurgi, med olika storleksangivelser på resttumör, har ersatts med begrepp[illegible] där man avser att all synlig tumör är borttagen så att inte någon makrosk[illegible] i patienten.

Kirurgisk strävan efter att uppnå radikal kirurgi måste stä[illegible] innebära försenad start av cytostatikabehandling efter[illegible] beslut bör endast tas av kirurgiskt team med teoreti[illegible] kirurgisk skicklighet. Vidare krävs att andra kirurgiska kon[illegible] samt att avancerad anestesiologisk kompetens stödjer[illegible]

Ibland finner man vid kirurgins inledning[illegible] omöjliggör kirurgisk resektion av all cancer. Ofta [illegible] hela tunntarmspaketet eller omfattande karcinos i övre gas[illegible] as biopsi från adnex för att säkerställa den histopatologisk[illegible]

För att säkerställa radikalitet[illegible] adikal kirurgi utförts är det önskvärt att två erfarna ä[illegible] lån innan operationen avslutas. Vid beslut om att avbr[illegible] perativt bör minst två äggstockscancerkir[illegible] ingen.

11.2.3.5 Lymfkörtelutrymning

En samm[illegible] studien (Lymphadenectomy In Ovarian Neopl[illegible] 20[illegible] rican Society of Clinical Oncology (ASCO)-kongressen [176] [illegible] [176]. [illegible] hade 35 pelvina och 22 paraaortala lymfkörtlar e[illegible] dominerats till lymfkörtelutrymning, vilket talar för en hög kirur[illegible] lymfkörtelutrymning inte har något terapeutiskt värde vid äggsto[illegible] ingen indikation för lymfkörteldiagnostik vid äggstockscancer som överstiger[illegible]

Lymfkörtelexstirpation av palpatoriskt eller synligt förstorade metastatiska lymfkörtlar är en självklar del av de cytoreduktiva kirurgin.

Förstorade lymfkörtlar i de så kallade kardiofreniska vinklarna, kan radiologiskt detekteras. Det är ännu inte visat vilken radiologiskt storleksmässig cut-off som korrelerar bäst till metastasering. Värdet av kirurgisk resektion av dessa körtlar är inte klarlagt. Enstaka ”case-series” finns publicerade där man redovisar att ingreppet i sig inte adderar ytterligare sjuklighet eller försenar starten av adjuvant cytostatikabehandling [177-179].

Det går således inte att ge några allmänna rekommendationer, utöver att det är viktigt att minimera risken för komplikationer som kan fördröja starten av cytostatikabehandling och att

Remissversion

eventuell resektion av kardiofreniska lymfkörtlar endast kan övervägas om radikal kirurgi i övrigt har uppnåtts.

11.2.3.6 Kvalitetsmått för kirurgi

Europeiska sällskapet för gynekologisk onkologi (ESGO) kom i oktober 2016 med riktlinjer avseende kvalitet vid avancerad äggstockscancerkirurgi, där målnivån för andelen patienter som erhåller primärkirurgi anses vara 80 % med antalet remitterade patienter i nämnaren, och andelen patienter som blir radikalt opererade bör vara 65 % med remitterade patienter i nämnaren [151]. Dessa data samt målnivåer kan vara svåra att applicera på svenska förhållan[illegible] vi har en populationsbaserad sjukvård.

Hur stor andel av patienter med stadium III–IV-sjukdom som bör e[illegible]kirur[illegible]följt av adjuvant cytostatikabehandling, neoadjuvant cytostatikabehandlin[illegible]rö[illegible]ch därefter adjuvant cytostatikabehandling eller primär cytostatikab[illegible]tt anses hålla en hög kvalitet är hittills okänt, vilket försvårar i[illegible]kvalitetsmått.

11.2.3.7 Var utförs äggstockscancerkirurgi i Sverige och av vem?

Det är visat att patienter som erhåller sin kirurgisk[illegible] universitetsklinik/centraliserad enhet och av e[illegible]nekologisk tumörkirurg i högre grad blir radikalopererade [180-188], varför cent[illegible]ock[illegible]till de 6 universitetsklinikerna i Sverige rekomme[illegible]. ESGO rekommenderar att avancerad äggstock[illegible]gi följ[illegible]år där 100 fall per år opereras. Vidare rekommenderas a[illegible]som minimum 10 radikala primäroperationer årligen.

11.2.3.8 Operationsberättelsen

Operationsberättelsen[illegible]lokalisation av tumörspridning rapporteras detalje[illegible]patient[illegible]är radikalt opererad (ingen resttumör) efter operationens av[illegible]den största lesionen resttumör (RD = residual disea[illegible]kirurgi inte har utförts eller kunnat utföras.

11.2.3.9 Nomenklatur

Primär[illegible]rgi: [illegible]epp innefattande tumörreducerande kirurgi innan cytostatik[illegible]

Fördr[illegible]primärkirurgi[illegible]efter neoadjuvant cytostatikabehandling följt av adjuvant cytostatikabehandling. Oftast 2–4 cykler med cytostatikabehandling och sedan kirurgi med avsikt att tumörreducera inom 4 veckor; i senare skede kan annan behandling förekomma. Explorativ laparotomi kan[illegible]göras före cytostatikabehandlingen, dock utan att försök till tumörreduktion är utfört.

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

Återfallskirurgi: Kirurgi vid återfall av sjukdom.

Remissversion

11.2.4 Per- och postoperativa komplikationer

Avancerad äggstockscancer kräver komplex avancerad kirurgi som är behäftad med en högre sjuklighet än kirurgi vid de andra gynekologiska cancerdiagnoserna. Komplikationsfrekvensen vid sigmoideum-rektumresektion med direktanastomos utan avlastande stomi har i studier varit kring 3–6 % [189-192]. I en amerikansk studie från 2010 redovisas specifik postoperativ sjuklighet vid radikal övre bukkirurgi hos patienter med avancerad äggstockscancer. En postoperativ sjuklighet på totalt 22 % rapporterades, där pleuravätska som krävt pleuratappning noterades som den vanligaste komplikationen, och en total postoperativ dödlighet på 1,4 % [193]. Vidare kunde man visa att samma grupp kvinnor med avancerad sjukdom hade en total 5-årsö ad på 49 % och medianöverlevnad på 57 månader efter avancerad äggstockscancerki od överlevnad trots avancerad sjukdom och hög sjuklighet av den extens

Komplikationer som kan uppstå vid äggstockscancerkirurgi inklusi urg [193-195]:

- blödningskomplikationer (intraabdominella)
- andningskorrelerade komplikationer (pleuravätska, p k h sl svikt)
- bakteriella infektioner (ytliga och djupa)
- tromboemboliska komplikationer (djup ve
- kärlkomplikationer
- bukväggskomplikationer
- gastrointestinal perforation/läcka
- fistelproblematik (pankreas, g h
- hjärtkomplikationer (arytm ikt och hjärtinkompensation)
- njur- och leversvikt.

De peroperativa kom ymfkörtelutrymning är främst blödning, uretär sk ada finns rapporterat hos 3–10 % [196, 197]. Sena komplikationer utryv mfödem i benen som rapporteras hos 3–21 %. Denna sis ar det borttagna lymfkörtlar [198, 199]. Symtomgi er kommer men incidensen är oklar.

Patient ae av omp följd av extensiv äggstockscancerkirurgi bör erbjudas omhä aga et kirurgiskt team med erfarenhet av behandling av k lika r. to sk studie omfattande 36 624 patienter med äggstockscancerkirurgi fann en otal p era dlighet på 1,6 %. Högvolymsjukhus (högsta tertialen) hade högre andel s kon likatio 25 %) än lågvolymsjukhus (lägsta tertialen) (20 %), men patienten hade halverad ri t a sin komplikation på högvolymsjukhusen [200]. I en svensk kohort inkluderande un tetssjukhus med kvinnor med alla stadier av äggstockscancer och borderlinetumö ttades 5,2 % allvarliga komplikationer och andelen reoperationer var 2,7 % [181].

Remissversion

11.2.5 Perioperativ vård (ERAS)

Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) är ett vårdprogram som sammanför enskilda evidensbaserade interventioner för den perioperativa vården till ett sammanhängande behandlingsprogram med målet att förbättra återhämtningen efter operation. De olika interventionerna samverkar och ett flertal syftar till att minska den biologiska stress som operationstraumat innebär [201].

Störst andel studier av ERAS finns för kolorektal kirurgi, och påvisar förkortade vårdtider, snabbare rehabilitering och färre komplikationer (50 %) med bibehållen eller ökad patientnöjdhet [202, 203]. ERAS har införts världen över och ERAS® Society har utvecklat specifika protokoll inom ett flertal opererande specialiteter [201, 204]. Inom gynekologisk kirurgi har liknande program med olika namn (fast-track, ERP, ERAS) vid individuella centra påvisat liknande resultat med kortare vårdtid, färre eller oförändrad andel komplikationer, men studierna är färre och antalet interventioner som introducerats olika [205, 206]. 2016 publicerades det första internationella vårdprogrammet för gynekologisk onkologisk kirurgi enligt ERAS [207, 208]. Preliminära data från en internationell kohort för gynekologisk kirurgi (10 ce drygt 2 000 patienter) påvisar att utfallet avseende vårdtid och komplikationer är direk t till ökad följsamhet till protokollet.

Eftersom kirurgi för äggstockscancer är individuellt anpassad, kom d olika organsystem, måste den perioperativa vården också anpass vara av vikt att även ha kunskap om specifika rekommendati rektumkirurgi, pankreaskirurgi och urologisk kirurgi [209] patientgrupp med unika utmaningar vid radikal kirurgi

Se även bilaga 7 ERAS.

11.2.6 Fertilitetsbevarande kirurgi

Rekommendationer

- Fertilitetsbevarande kirurgi ar ha kvar sin fertilitet och som diagnostiserats med
  - låggradig serös, muci trioid äggstockscancer stadium IA (efter stadieindelni ning)
  - låggradig serös d cancer i FIGO-stadium IC
  - mucinös ägg IC (efter komplett kirurgisk stadieindelning utan syste
- Vid fe kscancer i stadium I rekommenderas:
  - Ko systematisk inspektion och om laparotomi bursa omentalis, multipla peritoneala biopsier, för cytologi och noggrann inspektion av det kvarvarande lymfkörtelutrymning pelvint och paraaortalt tag av mucinös äggstockscancer eller låggradig serös eller högt id cancer i presumtivt stadium IA. (⊕⊕)
  - Om ovariet bedömts som normalt av en erfaren operatör och preoperativt vaginal sat helt normala förhållanden bör kilresektion undvikas för att inte påverka fe en negativt. (⊕⊕)
  - Äggstocksbiopsi bör utföras endast av suspekt förändring och enukleation av eventuell cysta. (⊕⊕)
  - Endometriebiopsi bör utföras på grund av risk för samexisterande endometriecancer. (⊕⊕)
- Radikal operation bör rekommenderas efter avslutat barnafödande. Vid eventuellt kvarlämnat ovarium bör uppföljning ske i 10 år. (⊕)

Remissversion

Omkring 7–8 % av äggstockscancer i stadium I diagnostiseras hos kvinnor yngre än 40 år. Femårsöverlevnaden för kvinnor med äggstockscancer i stadium I anges i olika material till 76–98 %. Fertilitetsbevarande kirurgi vid äggstockscancer är därmed viktig och innebär att uterus sparas för framtida graviditeter och del av en äggstock alternativt borttagande av bägge äggstockarna om kvinnan kan tänka sig äggdonation i framtiden. Onkologisk säkerhet är essentiell då man frångår den internationella standardbehandlingen med radikal kirurgi. Retrospektiva studier talar för en jämförbar progressionsfri 5-årsöverlevnad på 85 % vid fertilitetsbevarande kirurgi för äggstockscancer i stadium IA och låggradig (högt differentierad) tumör, jämfört med radikal kirurgi. Vid stadium IC och grad 3 rapporteras en 5-årsöverlevnad och återfallsfri överlevnad på drygt 65 % efter fertilitetsbevarande kirurgi [210-213].

Det finns ännu inga prospektiva studier av fertilitetsbevarande kirurgi [214]. Det finns dock en systematisk översikt av 15 retrospektiva studier som genomgått fertilitetssparande kirurgi [215]. Återfallsförekomsten på i median 6 år, 11,4 % (n = 104). Bland 31 kvinnor med FIGO IA återfallsfrekvens på 29 %. Återfallsförekomsten var 6 % i FIGO IA/grad 1, 12 FIGO IA/grad 3. Enbart FIGO IA/grad 1 och FIGO återfallsfrekvens på < 10 %. Återfallsförekomsten 5,0 % i FIGO IC/grad 3. Av de mucinösa tumörerna 254 av 913 kvinnor gravida (27,8 %), och 288 friska barn ne 352 graviditeter. Det exakta graviditetsutfallet var svårt att beräkna hållandet levande barn vid fullgången graviditet till 7 finns dock brister i de studier som ingår i översikten i fo iska data, efterbehandling och eftergranskni underlaget är begränsat. Baserat på tillgängligt vetenskap kirurgi efter noggrann information och diskussion h na kvar sin fertilitet och som diagnostiserats med låggra ntierad endometrioid äggstockscancer i stadi stadieindelning inkluderande lymfkörtelutrymnin eller h ntierad endometrioid cancer i FIGO-stadium IC. Fertil rt vid mucinös äggstockscancer i FIGO-stadium I [212

Fertilitetsb inte vid samtidig endometriecancer, histologisk grad 3 bilateralt engagemang (FIGO-stadium IB), identifierad a eller en histologisk aggressiv celltyp (till exempel anaplastisk tumör, tumör). Dessa rekommendationer överensstämmer väl me iska sällskapet för gynekologisk onkologi, ESGO [216].

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

Remissversion

11.2.7 Laparoskopisk kirurgi vid tidig äggstockscancer

Vid kirurgisk stadieindelning av äggstockscancer krävs god tillgång till hela bukhålan och enligt FIGO ska en vertikal abdominell incision utföras vid tidig äggstockscancer. Laparoskopi leder emellertid ofta till kortare sjukhusvistelse, mindre peroperativ blödning och snabbare återhämtning. För att utvärdera vinster och risker med laparoskopi vid handläggning av äggstockscancer i stadium I utförde Cochrane en systematisk översikt [142]. Ingen randomiserad kontrollerad studie identifierades och översikten gav inte stöd för att använda laparoskopi i klinisk rutin vid handläggning av tidig äggstockscancer. Flera retrospektiva studier har därefter publicerats som adresserar säkerheten, risken för återfall och överlevnaden [illegible] laparoskopisk stadieindelning vid tidig äggstockscancer [217-219] samt även en metaanalys [illegible]sikt [220, 221]. Sammantaget talar dessa studier för att reoperation med laparos[illegible]ning är en säker och effektiv teknik om den utförs av en erfaren gynekolo[illegible]rg [222] [illegible]⊕⊕⊕).

Vid ESMO-ESGO:s konsensuskonferens avseende äggstocks[illegible] [illegible]sa[illegible]av delegater att laparoskopisk kirurgisk stadieindelning vid tidi[illegible]et[illegible]til öppen kirurgi. NCCN:s riktlinjer (National Comprehens[illegible]r[illegible] minimalinvasiv kirurgi är ett alternativ vid tidig äggst[illegible]d [illegible]

Risken för portmetastaser vid laparoskopi är låg[illegible]d avancerad sjukdom och karcinomatos. I en retrospektiv [illegible]04 patie[illegible]r med intraperitoneal malign sjukdom fick 20 pati[illegible]astaser [223]. 19 av de 20 patienterna (95 %) hade karcin[illegible]ktes. Förekomsten av portmetastaser har inte visats inverka[illegible]

Vid förmodat benigna äggstocks[illegible]ukleation, äggstocksresektion eller oofor[illegible]dock medför ökad risk för cystruptur. För att undvika sp[illegible]när man tar ut cystor eller adnexa. Eftersom stora cystor lä[illegible]ker vid [illegible]lation är både patientselektion, kirurgisk teknik och a[illegible]stor vikt för att minska risken för spill av cystmaterial till [illegible]vilket kan försämra överlevnaden [98].

11.3 Medikamentell onkologisk primärbehandling

11.3.1 Medikamentell onkologisk primärbehandling vid stadium I

Rekommendationer

- Adjuvant platinumbaserad cytostatikabehandling kan förlänga överlevnaden hos kvinnor med [illegible]ggstockscancer. (⊕⊕⊕⊕)
- Följande [illegible]rupper med FIGO-stadium I bör behandlas med adjuvanta cytostatika (⊕⊕–⊕⊕⊕):
  - höggradig serös cancer
  - odifferentierad cancer
  - karcinosarkom
  - endometrioid cancer, grad 3
  - klarcellig cancer
  - låggradig serös och endometrioid cancer grad 2 båda FIGO-stadium IC (⊕⊕)
- Följande subgrupper bör undvaras adjuvanta cytostatika (⊕⊕–⊕⊕⊕):

Remissversion

- högt differentierad (grad 1) endometrioid FIGO-stadium IA–IB
- låggradig serös cancer, FIGO-stadium IA–IB
- mucinös äggstockscancer, FIGO-stadium IA–IC3
- endometrioid äggstockscancer FIGO-stadium IA–IB som genomgått komplett stadieindelning inkluderande lymfkörtelutrymning.

• Val av cytostatika och antal cykler:

- Singelbehandling med karboplatin (AUC 6, 6 cykler) ges till de fall som genomgått kirurgisk stadieindelning inklusive lymfkörtelutrymning när det är indicerat, och som rekommenderas adjuvant cytostatikabehandling. (⊕⊕) Vid singelbeha kan karboplatindosen behövas sänkas till AUC 5 eller cykelintervallet f n var 3:e till var 4:e vecka p.g.a. dosbegränsande benmärgstoxicitet.
- Kombinationsbehandling med karboplatin (AUC 5) och paklitaxel (175 mg/m^2) var 3:e vecka ges alltid till högrisk, typ II-subgrupper (höggradig s endometrioid cancer, grad 3 och karcinosarkom) när ly av olika skäl inte kan genomföras. Sex cykler rekom medan 4 cykler rekommenderas till övriga under

Tabell 1. Lymfkörtelutrymning och primär adju ium IA–C

Histologi/differentieringsgrad*	Stadium lymf	logisk behandling
Höggradig serös (HGS)		Karbo AUC6# var 3:e v x 6
	ej	KarPak var 3:e v x 6
Endometrioid – FIGO	dicerad	---
	rad	Karbo AUC6# var 3:e v x 6
Endom	indicerad	---
	indicerad	Karbo AUC6# var 3:e v x 6
	om ej körtelutrymd	KarPak var 3:e v x 4
	körtelutrymn. indicerad	Karbo AUC6# var 3:e v x 6
	IA–C om ej körtelutrymd	KarPak var 3:e v x 6
Klarcellig	IA–C körtelutrymn. indicerad	Karbo AUC6# var 3:e v x 6
	IA–C om ej körtelutrymd	KarPak var 3:e v x 4
Mucinös	IA–C körtelutrymn. ej indicerad	---
Låggradig serös (LGS)	IA–B körtelutrymn. ej indicerad	---
	IC körtelutrymn. ej indicerad	Karbo AUC6# var 3:e v x 6
Odiff./karcinosarkom	IA–C körtelutrymn. indicerad	Karbo AUC6# var 3:e v x 6
	IA–C om ej körtelutrymd	KarPak var 3:e v x 6

Förkortningar: gr = grad; Odiff. = odifferentierad; Karbo = karboplatin; v = vecka; KarPak = karboplatin (AUC 5) och paklitaxel (175 mg/m^2).

Remissversion

* FIGO-grad 1 = högt differentierad; FIGO-grad 2 = medelhögt differentierad; FIGO-grad 3 = lågt differentierad

§ Lymfkörtelutrymning bör utföras när det står ”indicerad” enligt ovan och när inte samsjuklighet eller andra individuella orsaker förhindrar detta. Vid endometrioid FIGO-grad 2 är det oklart med värdet av körtelutrymning.

Vid singelbehandling karboplatin kan cykelintervallet behövas förlängas från var 3:e till var 4:e vecka eller dossänkas till AUC 5 på grund av dosbegränsande hematologisk toxicitet.

Rekommendationerna för adjuvant cytostatikabehandling vid äggstockscancer stadium I i ovanstående tabell och sammanfattning är samstämmiga med internationella riktlinjer [224-226]. Att avstå från adjuvant cytostatikabehandling från mucinös stadium IC är bas[illegible]t på att det föreligger låg evidens att det medför klinisk nytta. Att avstå ifrån cytostatik[illegible]ling vid mucinös stadium IC står dock inte i alla internationella riktlinjer, men ä[illegible]iven enligt The National Comprehensive Cancer Networks (NCCN:s) riktlinjer[illegible]ng a äggstockscancer och även enligt ESMO-ESGO:s konsensuskonfe[illegible]226[illegible] äggstockscancer i stadium I har generellt en mycket god progno[illegible] överstiger 80 % efter enbart kirurgi [227]. För kvinnor med[illegible] eller hög differentieringsgrad (grad 1–2) är den sjukdoms[illegible] 90 % efter kirurgi enbart [228]. Emellertid finns det u[illegible] återfallsrisken är betydligt högre, upp till 30 %.

Cochrane har utfört en systematisk översikt på a[illegible] äggstockscancer som inkluderande 5 randomi[illegible] för störfaktorer (bias) [229]. Översikten in[illegible] genomfördes innan paklitaxel introduce[illegible] platinumbaserad cytostatikabehandli[illegible] behandling ges först vid återfall ([illegible] visade stabila värden för totalö[illegible] stycken kvinnor behövde e[illegible] en 10-årsperiod. Översik[illegible] risk för återfall, dvs. s[illegible] 0,48, 95 % CI 0,32[illegible] IA grad 2; stadi[illegible] dessa subgr[illegible] studerade[illegible] inklu[illegible] sta[illegible] e[illegible] 95 %[illegible] totalöve[illegible]

Remissversion

ikabehandling för kvinnor med hög
adium I[illegible]ad 2–3; klarcellig oavsett stadium (HR OS
[illegible](stadium IA, grad 1) till medelhög (stadium
[illegible]OS 0,95, 95 % CI 0,54–1,66). Resultaten från
[illegible]mpen. Effekten av adjuvant cytostatikabehandling
[illegible]lance, Epidemiology, and End Results, SEER) som
[illegible]ndometrioid äggstockscancer samt 1 995 kvinnor med
[illegible] multivariat analys så hade endast kvinnor med stadium IC,
[illegible]vnadsvinst av adjuvant cytostatikabehandling; OS (HR OS 0,58,
[illegible]2[illegible]. Adjuvant cytostatikabehandling hade i studien ingen effekt på
[illegible]IC vid klarcellig äggstockscancer.

Vilken typ [illegible]cykler av adjuvant behandling som är mest effektiv och som ger minst risk för tidigt [illegible]ppkomna biverkningar är inte känt. Det råder internationell enighet om att behandlingen [illegible]vara platinumbaserad, men oenighet om huruvida kombinationsbehandling med paklitaxel ger bättre effekt då jämförande studier mellan singelbehandling karboplatin och kombinationsbehandling med karboplatin och paklitaxel saknas vid tidig äggstockscancer.

Den amerikanska GOG 157-studien randomiserade 457 kvinnor med tidig högrisk äggstockscancer till 6 versus 3 cykler av adjuvant karboplatin (AUC 7,5) och paklitaxel (175 mg/m^2) givet var 3:e vecka [231]. Komplett stadieindelning utfördes inte hos närmare en tredjedel av patienterna. Efter en uppföljningstid på i medel 6,8 år var återfallsrisken 24 % lägre efter 6 cykler men skillnaden var inte statistiskt signifikant (HR 0,76, 91 % CI 0,51–1,13). Det förelåg ingen skillnad i risken att dö (HR

1,02, 95 % CI 0,62–1,57) mellan de två behandlingsarmarna. I en explorativ analys av GOG 157-resultaten grupperades utifrån tumörens histologiska subtyp [232]. Resultaten visar att kvinnor med serös cancer hade signifikant lägre risk för återfall efter 6 jämfört med 3 cykler av cytostatika (HR 0,33, 95 % CI 0,14–0,77) men att den risksänkningen inte kunde ses för övriga subtyper. Vid stadium IC och grad 3 är risken för lymfkörtelmetastaser och återfall störst.

11.3.1.1 Behandlingsrelaterad toxicitet och livskvalitet

I GOG 157 medförde 6 cykler med karboplatin och paklitaxel ökad sjuklighet jämfört med 3-cykelarmen. Tretton procent fullföljde inte 6 cykler på grund av toxicitet i [illegible] med 3 % i 3-cykelarmen. Signifikant fler patienter fick neurotoxicitet av grad 3–4 i 6 [illegible] (11 %) jämfört med 3-cykelarmen (2 %).

Efter platinumbaserad cytostatikabehandling finns en viss överrisk [illegible] leukemi. En stor fall-kontrollstudie omfattande 28 971 kvinnor [illegible] (95 % CI 1,2–36,6) efter behandling med karboplatin och 3 [illegible] med cisplatin [233]. De få studier som adresserat behandl[illegible]kan på livskvaliteten efter adjuvant cytostatikabehandling [illegible] metodologiska begränsningar varför några säkra sl[illegible] 234, 235].

11.3.2 Medikamentell onkologisk [illegible]dium II–IV

Nedanstående definition av lågrisk- resp[illegible] för patienter som inte kunnat operer[illegible] vid primärkirurgi (d v s som har resttumör) samt för de patient[illegible]tel Kirurgisk behandling av epitelial äggstockscancer (ref [illegible]D: 30814245). Majoriteten av patienter som genomgår neo[illegible] fördröjd cytoreduktiv kirurgi, erhåller NACT för att mi[illegible]ka ingreppet så att chanserna till framgångsrik kirurgi ö[illegible]r sämre än de som genomgår primärkirurgi enligt [illegible] studie (ref P. Dahm-Kähler 2021).

• **Lågriskgrup**[illegible]ncer definieras som: patienter med stadium III som inte [illegible] (makroskopisk tumörfri).

• **Högri**[illegible]ncer definieras som: patienter med FIGO-stadium III som har kva[illegible] primäroperation; samtliga patienter som behandlats med NACT [illegible]; samtliga patienter med FIGO stadium IV; samtliga pa[illegible] morreducerande kirurgi som del av primärbehandling (icke-opera[illegible]

I texten nedan för[illegible]ende höggradig histologi av epitelial äggstockscancer avses höggradig serös-, lågt d[illegible] (FIGO-grad 3) endometrioidt, odifferentierat adenocarcinom samt carcinosarkom.

Remissversion

Rekommendationer

- Primär cytostatikabehandling enligt standard består av karboplatin (AUC 5) och paklitaxel (175 mg/m^2) givet var 3:e vecka i 6 cykler. (⊕⊕⊕⊕).
- Alla histologiska typer av stadium II epitelial äggstockscancer rekommenderas enbart cytostatikabehandling efter radikal primäroperation, oavsett BRCA eller HRD-status.

- BRCA-screening liksom kliniskt validerat HRD-test av tumören rekommenderas vid diagnos.
- Patienter med BRCAwt/HRD-negativ äggstockscancer med FIGO-stadium III som bedöms vara makroskopisk radikalopererade (lågrisk) efter primärkirurgi rekommenderas enbart cytostatikabehandling.
- För lågriskpatient, BRCAwt/HRD-positiv eller BRCAwt/okänd HRD-status med höggradig histologi i remission på platinuminnehållande cytostatikabehandling rekommenderas underhållsbehandling med K niraparib, som sätts in inom 12 veckor efter avslutad cytostatikabehandling och pågår* i 36 månader (⊕⊕⊕)
- Både låg-och högriskatienter med BRCA-positiv höggradig äggstocks[illegible]m III–IV, och som svarat på platinuminnehållande cytostatikabehandling rek[illegible] underhållsbehandling med T olaparib eller med K niraparib (⊕[illegible] alternativ för högriskpatienter. T olaparib sätts in inom 8 ve[illegible] efter avslutad cytostatikabehandling och pågår* i 24 resp[illegible] behandling och resttumör efter 24 månader kan man [illegible] progress eller till oacceptabel toxicitet.
- För högriskpatienter, oavsett histologi, rekomm[illegible] kombination med cytostatikabehandling. O[illegible] underhållsbehandling med endast bevaci[illegible] tidigast 4–6 veckor efter kirurgi (vanli[illegible] kirurgi vid NACT.
- För högriskpatienter med BRCA-[illegible] äggstockscancer och som svara[illegible] med bevacizumab rekomme[illegible] bevacizumab (⊕⊕⊕⊕[illegible] för de BRCA-muterade [illegible] antal cykler/behandlingstid.
- För högriskpatient[illegible] höggradig äggstockscancer som inte bedöms lämpli[illegible] svarat på platinuminnehållande cytostatikab[illegible] behandling med K niraparib (⊕⊕⊕), se ovan för[illegible]
- Man [illegible] efter primärkirurgi vid avancerad äg[illegible] tillåter och senast inom 21 dagar. (⊕⊕⊕)
- Intrav[illegible] under 1 timme) och karboplatin (AUC 5), givet [illegible] är en alternativ behandling för patienter med hög risk för [illegible] parat är emellertid inte registrerat vid äggstockscancer. (⊕⊕⊕)
- [illegible] doxorubicin (30 mg/m^2, under 1 timme) och karboplatin (AUC 5) giv[illegible] vecka i 6 cykler kan vara ett behandlingsalternativ för kvinnor som inte kan [illegible]. (⊕⊕⊕)
- Om platin[illegible] kombinationsbehandling inte kan ges på grund av kraftigt försämrat allmäntillstånd, samsjuklighet eller mycket hög ålder bör man erbjuda karboplatin som singelbehandling.
- Vid perifer neuropati grad 2 under behandling med karboplatin-paklitaxel bör dosen reduceras till 135 mg/m2 och vid perifer neuropati grad ≥ 3 seponeras paklitaxel.

Remissversion

Förkortningar: BRCAwt= BRCA vild typ, d.v.s. saknar BRCA-mutation; HRD= homolog rekombinant defekt; NACT= neoadjuvant kemoterapi

* Sätts ut tidigare progress eller oacceptabel toxicitet.

Tabell 2. Primär postoperativ onkologisk behandling vid äggstockscancer stadium III–IV

BRCA-status/HRD-status/Histologi	Stadium, kirurgiskt utfall	Onkologisk behandling
BRCAwt/HRD-negativ/ höggradig[1] samt icke-höggradig[2] histologi oavsett BRCA-/HRD-status	III makroskopiskt radikalopererad	KarPak x 6
	NACT III-IV, oavsett kirurgiskt utfall	NACT med KarPak x 3, IDS + KarPakBev[3] x 3+ Bev x 15[4]
	III ej radikalopererad /IV/III–IV inoperabel	KarPakBev[3] x 6 + Bev x
BRCAwt/HRD-okänd/ höggradig[1] histologi	III makroskopiskt radikalopererad	KarPak x 6 + vid CR- niraparib[6]
	NACT III-IV, oavsett kirurgiskt utfall	NACT x3 + vid CR-PR alternativt: KarPakBev[3] x 3+
	III ej radikalopererad /IV/III–IV inope	nativt KarPak x 6 + vid CR- niraparib[6]
BRCA-positiv höggradig[1] histologi	III makrosk radikalop	underhållsbehandling med T olaparib[7] raparib[6]
	NA set	NACT x3, IDS +post-operativt KarPak x 3 + vid llsbehandling T olaparib[7] alternativt med K ternativt: med KarPak x3, IDS +post-operativt KarPakBev[3] x 3+ Bev x 15[4] + vid CR-PR[5] konkomitant underhållsbehandling med olaparib[7]
	Ej op /I operabel	KarPak x 6 + vid CR-PR[5] följt av underhållsbehandling. med T olaparib[7] alternativt med K niraparib[6], alternativt: KarPakBev[3] x 6 + Bev x 15 + vid CR-PR[5] konkomitant underhållsbehandling med T olaparib[7]
BRCAwt/HRD-positiv/ höggradig[1] histologi	oskopiskt radikalopererad	KarPak x 6 + vid CR-PR[5] underhållsbehandling med K niraparib[6]
	NACT III-IV, oavsett kirurgiskt utfall	NACT med KarPak x 3, IDS +post-operativt KarPak x 3 + vid CR-PR[5] underhållsbehandling med K niraparib[6], alternativt: NACT med KarPak x 3, post-op KarPakBev[3] x 3+ Bev x 15[4] + vid CR-PR[5] konkomitant underhållsbehandling med T olaparib[7]
	III ej radikalopererad /IV/III–IV inoperabel	KarPak x 6 + vid CR-PR[5] underhållsbehandling med K niraparib[6] alternativt: KarPakBev[3] x 6 + Bev x 15[4] + vid CR-PR[5] konkomitant underhållsbehandling med T olaparib[7]

Remissversion

Förkortningar: BRCAwt= BRCA vild typ, d.v.s. saknar BRCA-mutation; HRD= homolog rekombinant defekt; KarPak = karboplatin (AUC 5) och paklitaxel (175 mg/m^2) givet var 3e vecka; NACT= neoadjuvant kemoterapi; IDS=intervall cytoreduktiv kirurgi/fördröjd primärkirurgi; Bev = bevacizumab 7,5 mg/kg; CR= komplett remission; PR= partiell remission

[1]Höggradig histologi menas här höggradig serös, lågt differentierad/FIGO-grad3 endometrioid, odifferentierad och karcinosarkom

[2]Icke-höggradig histologi = låggradig serös, högt/medelhögt differentierad /FIGO-grad 1-2 endometrioid, klarcellig och mucinös histologi

[3]Bevacizumab ges tidigast 4–6 veckor efter kirurgi och cirka 1 v efter central venport och regel inte innan kirurgi vid NACT

[4]Bevacizumab ges i 15 cykler i underhållsbehandling eller sätts ut tidigare vid progress/oacceptabel toxicitet

[5]CR-PR, för definitioner se bilaga 6 ”Tumörutvärdering enligt GCIG: CA 125 och RECIST”.

[6]K niraparib 2-300 mg x1 sätts in senast 12 veckor efter avslutad platinumbaserad cytostatikabehandling och pågår i 36 månader eller sätts ut tidigare vid progress/oacceptabel toxicitet.

[7]T olaparib 300 mg dagligen x 2 sätts in senast 8 veckor efter avslutad platinumbaserad cytostatikabehandling och pågår i 24 månade eller sätts ut tidigare vid progress/oacceptabel toxicitet. Vid SD eller PR (ej CR) efter 24 månader med olaparib och resttumör kan fortsatt behandling övervägas.

Remissversion

11.3.2.1 Cytostatikaregimer

11.3.2.1.1 Karboplatin och paklitaxel

Platinumbaserad kombinationsbehandling har s[illegible]et varit stan[illegible]lb[illegible]dling vid äggstockscancer. Under 1990-talet genomför[illegible]ise[illegible]lle[illegible]de studier (RCT) som utvärderade tilläggseffekten av paklit[illegible]t[illegible]ar[illegible]t [illegible]ndardarm med cyklofosfamid och cisplatin. Den ameri[illegible]k[illegible]de suboptimalt opererade (> 1 cm resttumör) i stad[illegible] [236] [illegible]isk-kanadensiska OV10-studien såväl optimalt som subop[illegible]ade [illegible]V [237]. GOG 111 visade en signifikant förlängd progressi[illegible]sus[illegible]åna[illegible]0,001) och total överlevnad (38 versus 24 månader, p < 0,001) [illegible]bi[illegible]med[illegible]nbinationen cisplatin (75 mg/m^2) och paklitaxel (135 mg/[illegible]nar) var[illegible]cka, totalt 6 cykler. Resultaten konfirmerades i OV 1[illegible]ogress[illegible]evnad (PFS) på 15,5 versus 11,5 månader (p = 0,00[illegible]versus 25,8 månader (p = 0,0016), trots en hög förekomst av c[illegible]klitaxe[illegible]nferiority RCT visade ingen signifikant skillnad i eff[illegible]bopl[illegible]jämfört med cisplatin och paklitaxel [238, 239].

Calverts[illegible]) = [illegible]GFR = 25) är väletablerad och används för att beräkna dosen av ka[illegible]. Det[illegible]n[illegible]ndarddos av karboplatin vid behandling av äggsto[illegible]nc[illegible] [240]. [illegible]st[illegible]har använt AUC (area under curve) 5–7,5, oftast beroende på[illegible]Gr[illegible]ad[illegible]erumkreatinin (enligt exempelvis Cockcroft-Gault) eller mätt geno[illegible]l exempe[illegible]olclear[illegible]nce. Tre randomiserade studier har utvärderat effekten av eskalera[illegible]dos[illegible]v ka[illegible]tin (ökad dosintensitet) men ingen signifikant förbättrad effekt har påvisats vi[illegible]re[illegible]är AUC 6 [241-243].

Beräknad GFR[illegible]reatinin har lägst precision för patienter med kraftig övervikt, äldre patienter, patienter med myc[illegible]et lågt serumkreatinin och hos patienter med låg muskelmassa. Endogent kreatininclearance (renalt), uppskattat exempelvis med Cockcroft-Gault, har således otillräcklig noggrannhet och bör inte användas [244]. Vid ordination bör man använda absolut GFR (aGFR), antingen omräknad från relativ GFR (eGFR) enligt formeln aGFR=eGFR x (kroppsyta/1.73), eller uppmätt med accepterad metod för att mäta absolut GFR: Cr-EDTA-, iohexol-och inulinclearance.

Två randomiserade studier vid primär avancerad äggstockscancer som jämförde 5–6 cykler versus 10–12 cykler av cisplatinbaserade cytostatika visade ingen vinst med fler än 6 cykler för patienter i komplett remission [245, 246].

Det saknas internationell konsensus om exakt optimal tid till cytostatikabehandling (TTC) efter primär cytoreduktiv kirurgi av äggstockscancer medan man är enig om att TTC har en viss betydelse. Enligt en metaanalys som inkluderade 3 326 kvinnor med FIGO-stadium IIB–IV från tre randomiserade fas III–prövningar (utförda 1995–2002) verkar TTC mest viktigt för de kvinnor som bedömdes makroskopiskt radikalopererade (1/3, n = 1 106) medan TTC inte är hade effekt på totalöverlevnad för de med resttumör efter primär kirurgi [247 fördröjning av TTC var associerad med en signifikant men måttlig sänkning av totalöve 1,087, 95 % CI 1,005–1,176, p = 0,038) per vecka hos patienter som var makrosko rade. Till skillnad till detta så såg man inte att TTC påverkade totalöverlevna kvarvarade tumör efter operation (HR 0,983, 95 % CI 0,940–1,0 TTC var 19 (1–56) dagar. Att tid mellan primäroperation och ta cytostatikabehandling stöds av en explorativ analys av AG mellan operation och utgångs-DT innan start av cytost det fanns synliga metastaser vid DT hos patienter som h radikalopererade (OR per vecka 1,272, 95 % CI 1 248].

11.3.2.1.2 Behandlingsrelaterad toxicitet och

Cirka var femte kvinna får lätta till mått axelinfusionen, vilka ofta försvinner med långsammare in et allergiska reaktioner kan även inträffa vid platinumbehandling, e. Allergiska reaktioner efter paklitaxel tenderar att up cyklerna medan platinum-associerade reaktioner tende g med platinum. Grad 2-neuropatier drabbar cirk och bor att paklitaxeldosen reduceras till 135 mg/m^2. Vid grad 249

11.3.2.1.3 Doce orlatin

Docetaxel, profil sämre än paklitaxel, förefaller vid kombination med karbopla effekt och associerad med mindre neurotoxicitet men mer benmärgsh /paklitaxelregimen [250]. PFS var likvärdig i båda grupp (0,7 C 1,13, p = 0,7) liksom tvåårsöverlevnaden på 64,2 % och 6 (1 %; 0,30). Behandling med docetaxel/karboplatin är associerad med lägre förekomst av toxicitet grad 2 och högre (11 % versus 30 %; p < 0,001), men högre f grad 3–4 (94 % versus 84 %; p < 0,001) jämfört med paklitaxel/ regimen [250]. Det förelåg ingen skillnad i global livskvalitet.

11.3.2.1.4 Pegyle liposomalt doxorubicin och karboplatin

MITO-2-studien utvärderade om karboplatin och pegylerat liposomalt doxorubicin (PLD) är mer effektivt än standardbehandling med karboplatin och paklitaxel [251]. Kemonaiva patienter med stadium IC–IV (n = 820) randomiserades till karboplatin (AUC 5) och PLD (30 mg/m^2) eller till karboplatin (AUC 5) och paklitaxel (175 mg/m^2) givet var 3:e vecka, totalt 6 cykler. Resultaten visade ingen skillnad i progressionsfri eller total överlevnad. I karboplatin/PLD-armen fick signifikant fler patienter trombocytopeni, anemi, hudbiverkan och stomatit, och i allvarligare grad, jämfört med standardarmen. Karboplatin/paklitaxel var associerat med högre förekomst av

Remissversion

neurotoxicitet och håravfall. Det fanns ingen skillnad i global livskvalitet mellan behandlingsarmarna.

11.3.2.1.5 Trippelkombinationer, sekventiell behandling och högdosbehandling

Under de senaste 10 åren har flera randomiserade studier genomförts för att utvärdera effekten av cytostatika inkluderande trippelkombinationer [153, 249, 252], sekventiell behandling [153, 253, 254] och högdoscytostatika med perifert stamcellsstöd [255] men utan påvisad bättre effekt jämfört med standardregimen.

11.3.2.1.6 Dostät (eng. dose-dense) paklitaxel eller karboplatin

Behandlingsstrategin att ge lägre dos av cytostatika vid varje enskilt t[illfälle] med kortare intervall för att öka exponeringen kallas dostät behandling. Slutsatsen [av] studier är att dostät behandling med paklitaxel inte rekommenderas.

En japansk fas III-studie (JGOG3016) randomiserade 637 [patienter] till dostät behandling med veckovis paklitaxel (80 mg/m^2 dag 1, 8 [och] 15 i en 3-veckorscykel eller standardregim i 6 cykler. Resultat [visade] en [förbättring] av PFS i median 28,2 vs 17,5 månader (HR 0,76, 95 % CI [0,63–0,92]) och [förlängd] total överlevnad i median 100,5 jämfört med 62,2 månader (HR [0,75], 95 % CI [0,63–0,99]) vid dostät behandling jämfört med standardbehandling [256]. Den [dostäta behandlingen] gav [dock] högre hematologisk toxicitet, och föranledde oftare cykelförlängning. Patienter [med] optimal cytoreduktion verkade störst nytta av den dostäta paklitaxelbehandlingen, både [vad] gäller [förbättrad] PFS och [förlängd] total överlevnad. Kvinnor med mucinös och klarcellig [histologi] verkade [inte] ha [någon] nytta av dostät paklitaxel.

Flera europeiska och amerikanska [studier] har [undersökt] värdet av tillägg av dostät behandling och sammantaget har de inte kunnat [bekräfta] [resultaten] från den japanska studien JGOG3016, möjligen p.g.a. skillnader [i] [regimval] (varav [JGOG] 262-studien randomiserade kvinnor med FIGO-stadium [III–IV] [till] standardbehandling eller till karboplatin givet var 3:e vecka samt veckovis dostät [paklitaxel] [257]. [Primärt] endpoint var tillåtet att ge. Resultaten visade ingen skillnad i PFS mellan [de] dostäta [paklitaxelregimerna] jämfört med standardregimen. I MITO-7-studien randomiserade [patienter] [till] [behandling] av standardregim och veckovis karboplatin (AUC 2) [och] [paklitaxel] [80 mg/m^2] [258]. Ingen skillnad noterades i PFS.

ICON 8 [studien] [inkluderade] [1 566] patienterna (n = 1 566) vid primärbehandling randomiserades [till] standardbehandling eller till karboplatin var 3:e vecka och dostät veckovis paklitaxel [80 mg/m^2] [och] dostät veckovis behandling med både karboplatin (AUC 2) och paklitaxel (80 mg/[m^2]). Slutsatsen var det inte fanns någon fördel med dostät behandling med paklitaxel [jämfört] med [standard] dostät karboplatin [259].

11.3.2.2 Intraperitoneal cytostatikabehandling

Administration av cytostatika intraperitonealt är särskilt intressant vid äggstockscancer då ju sjukdomen huvudsakligen är lokaliserad till bukhålan. Intraperitoneal behandling ger en mycket högre koncentration av cytostatika (högre dosintensitet) lokalt, men efter passage över bukhinnan samma koncentration i blod som efter intravenös tillförsel. Denna behandlingsstrategi förväntas framför allt gynna kvinnor med avancerad äggstockscancer med liten resttumör efter primärkirurgi.

Tre systematiska översikter med hög kvalitet har publicerats avseende nyttoeffekten av intraperitoneala (IP) cytostatika [260-262]. I Cochraneöversikten från 2011 inkluderas nio RCT

Remissversion

(n = 2 119) som publicerats under en period av 23 år, 1986–2009 (338). 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). Denna metaanalys har nyligen uppdaterats med oförändrade slutsatser [260, 263]. Metaanalyserna har i viss mån ifrågasatts mot bakgrund av heterogeniteten i de inkluderade studierna [261].

GOG 172 inkluderade kvinnor i stadium III med resttumör ≤ 10 mm efter primär kirurgi [264]. I studien gavs paklitaxel intravenöst (dag 1) medan intraperitonealt administrerades både cisplatin (dag 2) och paklitaxel (dag 8). Kontrollarmen bestod av cisplatin och paklit ravenöst. Behandlingarna gavs var 3:e vecka. Den progressionsfria överlevnaden 8 respektive 24 månader till förmån för den intraperitoneala behandlingen, och de den i median 50 respektive 66 månader. Endast 42 % av kvinnorna i de n fick de planerade 6 cyklerna, majoriteten på grund av kateterrelatera

Intraperitoneal behandling är associerad med högre toxicite intraperitoneal behandling associerad med högre föreko 3–4: feber (RR 1,64, 95 % CI 1,13–2,38), fatigue (RR 2,32 besvär (RR 1,71, 95 % CI 1,28–2,26), infektioner (bola effekter (RR 4,45, 95 % CI 2,72–7,26) och små mfört med enbart intravenös behandling. Risken för hö toneal behandling (RR 0,67, 95 % CI 0,46–0,99)

Hälsorelaterad livskvalitet har enbart OG 172) och var, upp till 6 veckor efter avslutad behandl som fick intraperitoneal behandling. Dock var neurotoxi som var mer uttalad i IP-gruppen ett år efter avslutad cytostatikab 265].

Sedan GOG 172 presen ade studier av intraperitoneala cytostatika i primärbe förts: iPocc, OV21/PETROC och GOG 252. Även b behandlingsprotokoll så mycket att det är svårt att omedel äggsvärdet av den intraperitoneala administratio u ej rapporterad) inkluderades även suboptimalt opererade er.

I den 3-ar gavs först 3 cykler neoadjuvant cytostatikabehandling int öjd primärkirurgi, randomiserades till 3 cykler med e aperitonealt karboplatin eller intravenöst karboplatin, alla i kom och 8, i IP-armarna givet intraperitonealt dag 1 [263]. Bäst resultat m erhållit intraperitonealt karboplatin. Andelen intraperitonealt behandlad m progredierat efter 9 månaders uppföljning var sålunda signifikant lägre än motsvaran ruppen som erhållit all behandling intravenöst (23,3 respektive 42,2 %).

I GOG 252 rand serades hela 1 560 patienter till endera av tre olika dostäta regimer, alla med tillägg av bevacizumab konkomitant och som underhållsbehandling därefter. I en av två armar med intraperitoneal administrering gavs karboplatin och i den andra cisplatin. Fyrtiotre procent av de inkluderade patienterna var inte radikalopererade och 15 % var diagnostiserade i stadium II eller IV. Studien är ännu ej publicerad, men man har rapporterat att man inte kunnat påvisa någon signifikant skillnad i progressionsfri överlevnad mellan armarna.

I en uppdaterad sammanställning av den 5:e internationella konsensuskonferensen för första linjens behandling av äggstockscancer fastslogs att intraperitoneal cytostatikabehandling är en av

Remissversion

de tillgängliga behandlingsstrategier som kan användas som kontrollarm i randomiserade kontrollerade studier [266]. Dock kvarstår fortsatt frågor om bland annat optimal regim. SBU har kommenterat den systematiska översikten av Cochrane, vilket i sin helhet kan läsas på deras webbplats (www.sbu.se). Tills vidare rekommenderas intraperitoneal cytostatikabehandling i primärbehandling av äggstockscancer endast inom ramen för klinisk prövning.

11.3.2.3 Hyperterm intraperitoneal cytostatikabehandling (HIPEC)

Peroperativt administrerad uppvärmd intraperitoneal cytostatikabehandling (HIPEC) efter utförd tumörreducerande kirurgi vid avancerad primär äggstockscancer (eller vid å erbjuds i selekterade fall vid vissa sjukhus i världen. Det finns emellertid fortfaran r evidens för att HIPEC bidrar till en bättre prognos vid primärbehandling av ä 267]. Två randomiserade kontrollerade studier har rapporterats. Den första i stadium III–IV, av vilka hälften erhöll 75 mg/m^2 cisplatin unde kunde inte se någon överlevnadsskillnad (varken progression (5-årsöverlevnad 50,0 % respektive 49,4 %) [268]. I en an medarbetare [269], randomiserades 245 patienter med å 3 neoadjuvanta cykler karboplatin + paklitaxel till fö peroperativt intraperitonealt cisplatin 100 mg/m^2 karboplatin + paklitaxel. Mediantid till återfall ngre i HIPEC-gruppen, 14,2 månader jämfört med 10,7 månader bl (HI 0,50–0,87). Medianöverlevnaden var också signifika månader. Toxiciteten skilde sig inte nämnvärt mellan grupp

Då utförda studier ännu är få och ga, råder i dagsläget internationell konsensus om a rfarande är under utvärdering och enbart bör erbjudas inom r studier [267, 270].

11.3.3 Angiogen vid primärbehandling

Sammanfa

Det ve abs effekt som del i primärbehandlingen är må erat stadium är emellertid prognosen utomordentligt allv en att behandla med bevacizumab bedöms vara trängande. Vida ab, i selekterade fall, i kombination med rib, se PARP-hämmare vid primärbehandling samt rek medikamentell onkologisk primärbehandling vid stadium II-IV.

Det är vis bevacizumab 15 mg/kg ger bättre effekt, varför vårdprogr ruppen anser det rimligt att ge lägsta dos, d.v.s. 7,5 mg/kg. Godkända biosimilarer ersättare för bevacizumab rekommenderas när de blir tillgängliga.

11.3.3.1 Bevacizumab vid primärbehandling

Bevacizumab är en antikropp som binder sig till och blockerar VEGF. Två randomiserade fas III-studier har utvärderat tillägget av bevacizumab till standardcytostatika vid primärbehandling av äggstockscancer. Den amerikanska 3-armade GOG 218-studien inkluderade 1 873 primäropererade kvinnor med resttumör efter kirurgi [261]. Den europeiska 2-armade ICON 7-

Remissversion

studien inkluderade 1 528 kvinnor med högriskhistologi stadium I–IIA eller stadium IIB–IV [271]. Majoriteten, 74 %, av patienterna var optimalt opererade i ICON 7 jämfört med 35 % i GOG 218. I ICON 7 gavs bevacizumab i dosen 7,5 mg/kg som tillägg till standardbehandling följt av underhållsbehandling med ytterligare 12 cykler med bevacizumab, medan i GOG 218-studien gavs bevacizumab i dosen 15 mg/kg som tillägg till standardbehandling följt av underhållsbehandling med ytterligare 16 cykler.

Sammanfattningsvis redovisas i dessa två studier vetenskapligt underlag för att tillägg av bevacizumab i kombination med karboplatin och paklitaxel efterföljt av underhållsbehandling med enbart bevacizumab var 3:e vecka i ytterligare 12–16 cykler fördröjer t[illväxt]rogress mellan 2,4 månader (ICON 7 HR 0,87, 95 % CI 0,77–0,99, p = 0,04) och 3,8 m[ån]G 218 HR 0,72, 95 % CI 0,63–0,82, p <0,001). Störst vinst redovisas i gruppen p[atienter] det vill säga kvinnor med stadium III–IV som trots försök till maximal pri[märkirurgi] resttumör > 1 cm eller var inte opererade. I denna grupp rappo[rteras] skillnad i PFS på 3,6 månader till förmån för bevacizumab-ar[men] skillnad i total överlevnad enbart påvisas för patienter med [stadium] analys av motsvarande högriskgrupp. Det var ingen öve[rlevnadsvinst] studiepopulationen som helhet. I ICON 7, i högrisk[grupp] fanns en signifikant skillnad i total överlevnad på [36] fick bevacizumab (39,3 jämfört med 34,5 mån[ader] mean [survival] HR 0,78, 95 % CI 0,63–0,97, p = 0,03) [272]

Svenska NT-rådet (då benämnd NLT-[rådet] [20]ges landsting att använda bevacizumab i kombination [med karboplatin och paklitaxel] följt av underhållsbehandling med bevaci[zumab] [vid] [nyupptäckt] avancerad epitelial äggstocks-, tubar- eller primär peritonealca[rcinom] [med] [stadium] efter operation eller stadium IV. Till grund för ställningsta[gandet] [låg] [den] förd av TLV [273] [274]

De biverkningar som r[apporterats] [för] [bevacizumab] är bl.a. att hypertension av grad 2 eller mer drab[bar] [ca] [10] patient[er] [och] rapporteras ökad risk för kärlkomplikation[er] [och] [trom]bolier. Tromboembolisk sjukdom, som ju är relativt frekven[t] [förekommande] [och] [lätt] under kontroll och behandlad med antikoagula[tion] [och] [bevacizumab]behandling påbörjas. Komplikationer som gastrointestinala perforati[oner] [och] [fistlar] [och] [sår]komplikationer och anastomosläckage samt av allvarliga blödningar [i] [mage]tarmkanalen [är] mindre än 3 %. Tidigare tarmobstruktion eller bukab[scess] är [också] [kontraindikation].

Be[vacizumab] [ges] [postoperativt] efter kirurgi och ges i Sverige i regel inte vid neoadjuvant kemo[terapi] (NACT) [utan] fördröjd primärkirurgi. I ICON 7-studien påvisades en liten, men statistiskt [säkerställd] [för]sämring av livskvaliteten i gruppen som fick bevacizumab [275]. I GOG 218-studien [fanns] [ingen] skillnad i livskvalitet mellan armarna under pågående cytostatikabehandling till nackdel för bevacizumab, men den kvarstod inte i underhållsbehandlingsfasen efter behandlingen [276]. Godkända biosimilarer som ersättare för bevacizumab rekommenderas.

Remissversion

11.3.4 PARP-hämmare

Verkningsmekanismen för cancerbehandling har historiskt byggt på att inducera DNA-skada, med antingen cytostatika eller strålbehandling, och därmed inducera apoptos. En ny farmakologisk väg är att hämma det kroppsegna enzymet poly-ADP-ribospolymeras (PARP). Läkemedel som hämmar detta enzym skadar inte DNA i sig, utan förhindrar att cellen reparerar

enkelsträngsbrott genom base excision repair. BRCA1- och BRCA2-muterade celler har en defekt homolog rekombination, en av de viktigaste vägarna för att reparera dubbelsträngsbrott, och får därför förlita sig på base excision repair via PARP.

11.3.4.1 Homolog rekombinationsdefekt (Homologous Recombination Deficiency, HRD)

HRD är ett samlingsbegrepp för ett tillstånd med en nedsatt reparationsförmåga av dubbelsträngsbrott i DNA-molekylen pga. mutationer i, eller minskad aktivering av, gener som kodar för proteiner nödvändiga för homolog rekombinationsreparation (HRR). Ett flertal gener finns identifierade för HRR och vanligast förkommande vid HRD är defekt BRCA1, BRCA2, RAD51, RAD51C, RAD51D och PALB2 [277]. Konsekvensen av HRD isk instabilitet (GI) och HRD-relaterade mutationer förekommer i knapp gaste cancersjukdomarna och i 50 % av alla fall med HGSC [278, 279] H ökad känslighet hos cancerceller för behandling med platinumbaserad topoisomerashämmare och PARP-hämmare [277].

Det finns idag två kommersiellt tillgängliga test för att be sta hand inte framtagna för att påvisa HRD i sig utan oli för heterozygosity (LOH), telomeric allelic imbalance ((LST), och för att identifiera de patienter som har störs att svara p med olika PARP-hämmare (1). Myriad Genetics test (m a biomarkörer medan testet från Foundation Medicine (LOH, och vid en jämförelse mellan testerna finns en skill 280]. Ett icke-kommersiellt HRD-test är under utv en för projektet Genomic Medicine Sweden och förväntas nders Edsjö, överläkare, med dr, klinisk patologi, Lund tester har ännu inte använts i klinisk rutin i Sverige efters betydelse vid förskrivningen av PARP-hämmare. I nove A-1 studien till en utökad indikation för olaparib hos patie och frågan om HRD-testning har därför aktualiserats

11.3.4.2 Behandling med PARP-hämmare i första linjen

SOLO 1 studie som utvärderade olaparib (T 300 mg x 2) jämfört me dling hos patienter (n = 391) med höggradig serös eller h cancer, FIGO stadium III-IV och med BRCA-mutation so baserad cytostatikabehandling [281]. Man kunde se en påtag atienter i olaparib-armen. Andelen patienter som var progres pföljning var 60,4 % jämfört med 26,9 % i placeboarmen (HR 0,30, 95 % CI 0, 0,001). Vid ESM0 2020 presenterades uppdaterade PFS-resultat efter ca 5 års uppföljn sade median PFS på 56,0 månader i olaparib-armen jämfört med 13,8 månader i placeboarmen (HR 0, 33, 95% CI 0,25–0,43), således en förlängd mediantid till återfall på 42,2 månader med underhållsbehandling med olaparib jämfört med placebo vid avancerad BRCA-muterad höggradig ovarialcancer. Överlevnadsdata är inte mogna för analys. Toxicitetprofilen och andelen patienter som avbrutit behandlingen skiljde sig inte från tidigare studier med olaparib [282]. Tolv procent av studiedeltagarna i olaparib-armen avbröt studien pga. biverkan (lägg in ref 280 igen). Den vanligaste biverkan var illamående (77%), men var mycket sällan svår (1%). Den vanligaste biverkan av svår grad (grad 3-4) i olaparib-gruppen var anemi (22% av fallen). Se kapitel 11.3.4.3 för hantering av biverkningar av PARP-hämmare.

Remissversion

Resultaten från SOLO 1-studien har lett till att tablett olaparib innefattas av läkemedelsförmånen för kvinnor med BRCA-positiv höggradig stadium III–IV äggstockscancer vid komplett eller partiell respons på första linjens platinumkombinationsbehandling (se rekommendationsruta och Tabell 2 i ovan kapitel 11.3.2). Detta innebär att BRCA-screeningen av tumören behöver ske direkt vid diagnos.

Förutom SOLO-1 finns nu ytterligare tre studier (PRIMA, PAOLA-1 och VELIA studien) med PARP-hämmare i första linjens behandling vid ovarialcancer stadium III-IV [283-285]

PRIMA är en fas III-studie som utvärderade underhållsbehandling med nirap jämfört med placebo efter respons på platinumbaserad primärbehandling hos patienter radig serös/endometrioid ovarialcancer stadium III-IV, oavsett BRCA-status dast högriskpatienter (n=733) med kvarvarande tumör efter primäroperat ium inkluderades [284]. PAOLA-1 är en fas III-studie (n=806) som u) tillsammans med bevacizumab jämfört med endast bevacizuma ber respons på platinumbaserad kemoterapi med bevacizumab [285 ver radikalopererade stadium III. VELIA är en 3-armad plac patienter (n=1140) med höggradig serös ovarialcancer kemoterapi (karboplatin-paklitaxel) + veliparib elle underhållsbehandling med veliparib eller placeb 283 nbart underhållsbehandling med veliparib efter ken

Sammantaget visar samtliga tre studier en gressionsfri överlevnad (PFS) av PARP-hämmare i den BRCA ppen jämfört med placebo. I PRIMA var skillnaden i dan PFS 11,2 månader vid underhållsbehandling med nirap 2,1 vs 1 ,9 månader; HR 0,40, 95 % CI 0,27–0,62). I den HRD-p dan PFS 11,5 månader (21,9 vs 10,4 månader; HR 0,43, 95 % ch placebo. I den BRCA-muterade gruppen i PAOLA-1 st sbehandling med olaparib + bevacizumab 37,2 m 5 % CI) jämfört med 21,7 månader vid placebo + bevacizumab. I svarande median PFS 37,2 vs 17,7, månader (HR 0,

Noterbart e patienter med HRD men som saknar BRCA-mutatio med HRD+/BRCAwt i PRIMA studien resulterade niraparib un ian PFS 19,6 vs 8,2 månader för de som fick placebo (HR 0,50, 9 I, handling med olaparib/bevacizumab i PAOLA-1 res FS 16,6 månader (HR 0,43, 95% CI 0,28–0, 66) jämfört med enbar acizumab ppen med HRD+/BRCAwt. Det är därför önskvärt att förutom BRCA-a ku ra HRD-test vid diagnos av ovarialcancer för att selektera ut patienter so tta av PARP-hämmare i första linjen.

I gruppen med HR-funktion (även benämnd HRD-negativa) gav tillägget med niraparib i PRIMA studien en modest men signifikant förlängd median PFS på 2,8 månader jämfört med placebo (8,1 månad jämfört med 5,4 månader, HR 0,68, 95% CI 0,49-0,94) [lägg in ref 278). Ingen skillnad i PFS observerades i PAOLA-studien i gruppen med normal HR-funktion (HR 0, 92, 95% 0,72–1,17) mellan de som fick underhållsbehandling med olaparib/bevacizumab jämfört med placebo/bevacizumab [285].

Direkta jämförelser mellan studierna avseende median PFS bör göras med försiktighet, då studiedesignen skiljer sig åt.

Remissversion

Data från både PRIMA och PAOLA-1 har under hösten 2020 lett till indikation enligt European Medicines Agency (EMA). Nationella läkemedelsprocesser för eventuell subvention för niraparib respektive olaparib i kombination med bevacizumab pågår i Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV) men är för närvarande ej klart. Tablett olaparib är således nu även godkänt i kombination med bevacizumab för underhållsbehandling vid höggradig ovarialcancer stadium III – IV som är i respons efter avslutad första linjens platinumbaserad kemoterapi, med kravet att cancern är HRD-positiv, vilket definieras antingen av en BRCA-mutation och/eller genomisk instabilitet (hit räknas även mutation i kända HR-gener som RAD51, BRIP1, CHECK-2, se ovan text om HRD).

Vårdprogrammet rekommenderar behandling enligt denna indikation, be
högriskgruppen som definieras som patienter som behandlats med ne rapi innan fördröjd primärkirurgi, eller har kvarvarande tumör efter primärop IV eller är icke-operabla. För samma grupp finns även andra alterna re om det bedöms inte lämpligt med bevacizumab, se rekomme och 11.3.2. I PAOLA-1 såg man svåra biverkningar (grad tre el och hypertension var vanligast) och 20% avbröt behandling SOLO1 där svårare biverkningar sågs ca i 39 % av fallen och rkningar [281, 285].

Baserat på PRIMA studien är niraparib nu g hållsbehandling vid höggradig ovarialcancer stadium III-IV opererade) som är i respons efter platinumbaserad cytostat . Se rekommendationsruta och tabell 2 i 11.3.2 för niraparib baserat på BRCA-mutation eller HRD-statu cer. Vid BRCAwt och HRD-negativ tumör rekomme hållsbehandling med niraparib då vinsten bedöms mycket b 284

Behandlingsrekommen ancerad ovarialcancer bör ske i samråd med gynonk . Detta inkluderar även ställningstagande till underhållsbeh

11.3.4.3 Biverkningar av PARP- hämmare

PARP- tolererad, och de olika preparaten har likartade biverkningar något olika sätt att verka avseende enzymatisk effekt (dvs s krävs mer än en utslagsmekanism i cellfunktionen för att ce så kallade trappingen som innebär att PARP-enzymet block tid, så skiljer sig trots allt biverkningarna ändå något åt. Det finns ingen ökad risk hos gmline BRCA- bärare, vilket man hade kunnat tro med tanke på att mutationen alla celler. Det är än så länge oklart om effekten av PARP-hämmare är större hos p med ökad toxicitet av PARP-hämmare [286]

PARP-hämmarna metaboliseras i levern, olaparib via cytokrome P450 och niraparib via carboxylesteras. Det gör att interaktioner med läkemedel som metaboliseras via dessa vägar kan därför förekomma exempelvis –statiner, vissa typer av antibiotika, antifungorala läkemedel, antiepileptika, metformin. Man behöver därför vara uppmärksam på detta då behandling med PARP-hämmare initieras. Eventuella biverkningar uppträder framför allt i början av behandlingen och eventuella biverkningar har i regel stabiliserats efter tre behandlingscykler [287]. Någon kumulativ toxicitet finns inte beskrivet.

Remissversion

Eftersom behandlingen med PARP-hämmare pågår i flera år så bör patientens tillvaro under behandling med läkemedlet vara acceptabel. Man har dock inte kunnat påvisa att biverkningar accentueras eller att fler patienter väljer att bryta behandlingen på grund av intolerabel toxicitet, över tid [288, 289].

Frekvens av de vanligaste biverkningarna av PARP-hämmare

Typ och grad av biverkning	K Niraparib Zejula®	T Olaparib Lynparza®
Illamående		
Alla grader	74%	76%
Grad 3-4	3-4%	3-4%
Fatigue		
Alla grader	60%	
Grad 3-4	8%	
Anemi		
Alla grader	50%	44%
Grad 3-4	25%	19%
Trombocytopeni		
Alla grader		1
Grad 3-4		%
Neutropeni		
Alla grader	30%	14%
Grad 3-4	20%	5%
Kreatininstegring		
Alla grader		11%
Grad 3-4		-
Hypertoni		
Alla grader	19%	-
Grad 3-4	8%	-
Hjärtklappni		
Alla grad	10%	-
Grad	-	-
GI- symtom (diarré, förstoppning, kräkningar)		
Alla grader	20-40%	20-40%
Grad 3-4	≤ 4%	≤ 4%
Neuro tom: k, yrsel, sömnbesvär		
Alla grad	17-26%	6-25%
Grad 3-4	-	-
Ledvärk		
Alla grader	11-15%	11-15%
Grad 3-4	-	-
Hud: fotosensitivitet, ödem, klåda		
Alla grader	-	-
Grad 3-4	≤ 1%	≤1%
Luftvägssymtom: dyspné, hosta, pneumonit		
Alla grader	15-19%	12-15%

Grad 3-4	-	(pneumonit ≤ 1%)
AML/MDS förekomst	0,5-1,4%	0,5-1,4%

[287, 290, 291]

11.3.4.3.1 Hematologisk toxicitet

Hemologisk toxicitet och kräver ofta dosanpassning. Anemi är vanligt förekommande hos båda preparaten. Niraparib kan ge uttalad trombocytopeni men förekommer även vid medicinering med olaparib. Vid Hb under 80 g/l och/eller trombocyter under 100 x 109/l rekommenderas behandlingsuppehåll upp till 4v och därefter återinsättande av läkemedlet dos eller om det inte är möjligt, dossänkning (se dosrekommendation för respektive Neutropeni kan förekomma vid medicinering med både niraparib o

Den hematologiska toxiciteten av niraparib kan minimeras om s sas kroppsvikt samt trombocytantal när behandlingen inleds. Su ser ha patient som väger ≤ 77 kg och/eller har trombocyter vid l har isk att drabbas av trombocytopeni, och man bör då starta n i stället för 300 mg). Detta påverkar inte preparatets 292

11.3.4.3.2 MDS/AML

En ovanlig biverkan av PARP- hämmare) och akut myeloisk leukemi (AML). Två deletära ovanliga metaanalys från 2021 av 18 randomiserade studier med P sken på 0,73% (95% CI 0,5,1,07) jmf med placebo 0,47% as. [293]

Blodstatus skall kontrolleras 1g/v första 4 veckorna därefter 1g/4v samt tätare vid dos ll på grund av låga värden. Pancytopeni som inte å g skall utredas av hematolog för att utesluta MDS och A

11.3.4.3.3 Ga

Illamående olaparib men förekommer även vid behandling med ni biverkningar. Besvären försvinner ofta efter 3-4 cykler. Atie indikationer. Gärna inför tablettintag. OBS undvik a icin (Imo ib medicinering pga metabolisering via samma enzymsystem. Så väl rekomma vid användning av alla tre preparaten. Symtomatisk behan rekommenderas.

11.3.4.3.4 Nj

Kreatininstegring anligt ffa vid initiering av PARP-hämmare. Om kreatininhöjningen kvarstår så bör man kontrollera eGFR. Ligger detta normalt så kan medicineringen fortgå utan uppehåll eller dossänkning. Kreatininstegringen beror snarare på en försämrad transport och sekretion via njurarna än på parenkymstada. Vid patologiskt kreatininvärde så är det viktigt att utesluta annan genes till nedsatt njurfunktion. Kreatinin skall kontrolleras inför uppstart av behandling samt inför varje cykel de första 3-4 cyklerna.

Remissversion

11.3.4.3.5 Fatigue

Trötthet är vanligt förekommande ffa första 2-3 cyklerna. Det brukar gå över spontant och leder sällan till dossänkning. Fysisk aktivitet har god effekt mot fatigue.

11.3.4.3.6 Levertoxicitet

Ovanligt men man kan dock notera en övergående transaminasstegring i början av behandlingen. Ingen doskorrigering är nödvändig. Stiger levervärdena kraftigt så är det viktigt att annan genes till detta utreds. Leverstatus kontrolleras inför uppstart av behandling

11.3.4.3.7 Ovanliga biverkningar

Hypertoni: förekommer framför allt vid behandling med niraparib, behandlingsuppehåll/dossänkning rekommenderas. Blodtrycket [illegible] behandling samt inför de första behandlingscyklerna. Antihypertensiv [illegible] initieras. Var uppmärksam på läkemedelsinteraktioner.

Hjärtklappning: kan förekomma ffa vid behandling me[illegible], Symtomatisk behandling med beta-blockad kan öve[illegible]

Neurotoxicitet: i form av huvudvärk, yrsel, sömn[illegible] med analgetika och insomningstablett vid behov.

Luftvägsbesvär: ovanligt nasofaryngit, d[illegible]. Det är angeläget att snabbt utreda förvärrade luftvägssym[illegible] vid medicinering med olaparib) eller lungemboli.

Muskelapparaten: led- och ryg[illegible] behandling med analgetika rekommenderas

Hud: fotosensitivitet k[illegible]ckande kläder vid vistelse i sol kan rekommenderas.

Remissversion

11.3.5 PA[illegible]till kirurgi och strålbehandling

Behandli[illegible]s minst tre dagar före planerad kirurgi. Efter kirurgi kan behan[illegible] när operationssåret har läkt. Behandling med PARP-hämm[illegible]biopsi eller tandläkarbesök. Individuell anpassning och h[illegible]emellertid.

Behan[illegible] bör avbrytas minst tre dagar före uppstart av strålbehandling. Behandl[illegible]yra veckor, efter avslutad strålbehandling under förutsättning att eventuell b[illegible], av given strålbehandling, har gått i regress.

[282, 292, 294], [illegible]ig kommunikation med GSK och AstraZeneca).

11.3.5.1 Biverkningar av kombinationen PARP-hämmare och bevacizumab

I PAOLA studien så jämfördes kombinationen T olaparib och bevacizumab mot bevacizumab och placebo (se kapitel ovan). Fatigue (53%), illamående (53%) samt anemi (41%) var de mest frekventa biverkningarna vid kombinationen av olaparib och bevacizumab jämfört med bevacizumab och placebo Hypertoni (60%) var den mest frekventa biverkningen i placeboarmen. 20% av patienterna i olaparib-bevacizumab armen gick ur studien i förtid jämfört med bevacizumab-placeboarmen. MDS och AML förekom med samma låga frekvens (1%) båda

studiearmarna. Hur biverkningarna av respektive drog skall hanteras, se ovan samt under kapitlet 11.3.3.1 behandling med bevacizumab och i kapitel 16 Omvårdnad [285]

11.3.6 Immunterapi vid primärbehandling

Det är känt att en hög infiltration av cytotoxiska T-celler i tumören vid äggstockscancer är associerat med förlängd totalöverlevnad [295]. PD-1 sitter på T-cellernas ytor och PD-L1 uttrycks på cancercellerna. När en antikropp binder till programmed death (PD)-1 eller PD-L1 eller hämmas, leder det till en hämmande signal varvid immunsystemet aktive

Det finns inga publicerade slutdata på primärbehandling med PD1/L1-hä äggstockscancer men flera fas II–III-studier pågår eller har nyligen avs immunmodulerande terapi med så kallade checkpointhämmare av t -häm re, som tillägg till cytostatikabehandling, i underhållsbehandling efter cyt om io ed bevacizumab eller PARP-hämmare. Preliminära data från fas III vrag) 0/ G 3015/ENGOT- OV39, presenterade på ESMO 2020, visa S l t v atezolizumab till cytostatika och bevacizumab. Behandli ap nd sk inom ramen för studier.

11.3.7 Tumörutvärdering under me ling

Rekommendationer

Följande rekommenderas före st vid avslutande av planerad behandling:

- klinisk undersökning in
- bedömning av allmä ag (ECOG
- provtagning för C
- bild- och funk k, el DT k buk
- biverkning g (pa ligt CTCAE).

Därutö de erkningar handläggas före varje kur under prim

Kli un sö be ng av allmäntillstånd enligt ECOG (se bilaga 5), provtagning för CA 12 dio i sa erkningsrapportering utgör grundstommen vid utvärdering av antitumo ha g. De sa undersökningar utförs före start av behandling, efter tre cykler och vid avslu le a erad behandling. Förutom ovanstående rekommenderas kontroll av biverkningar oc ovtagning för CA 125 före varje kur för att följa respons av behandling.

Vid adjuvant cytostatikabehandling i ett tidigt stadium av äggstockscancer räcker det med undersökningar vid behandlingsstart och -avslut. Tumörutvärdering vid behandling av platinumresistent äggstockscancer individualiseras då gruppen är heterogen.

Objektiv mätning av förändring i tumörbördan är viktig för säker utvärdering av behandlingseffekten. I regel används DT torax-buk som underlag för utvärdering av respons och en DT bör därför ha utförts före behandlingsstart. För definition av responskriterier enligt RECIST 1.1 [296], se bilaga 4.

Remissversion

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 [297], se bilaga 2 och bilaga 5.

Patientskattad biverkningsrapportering rekommenderas och även användandet av CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events), se webbadress nedan. (http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm)

11.4 Fertilitetsbevarande behandling

Se avsnitt 11.2.6 Fertilitetsbevarande kirurgisk behandling vid stadium I, bilaga 3 Infertilitet efter cytostatikabehandling och kapitel 14 Graviditet och äggstockscancer.

Remissversion

KAPITEL 12

Behandling vid återfall

Rekommendationer

- Platinumfritt intervall (PFI) är vägledande för behandlingsval, och p med återfall av äggstockscancer bör diskuteras på en MDK eller onkologisk beha ens.
- Selekterade patienter med återfall som uppkommit mer än 6 m avs platinumbaserad behandling (PFI > 6 månader) kan erbjud sannolikheten är stor för makroskopisk radikalitet. Urval första hand: performance status 0–1, ascites < 500 m primäroperationen. Avsteg från dessa rekommend MDK (⊕⊕).
- Vetenskapligt stöd finns för förlängd progre tumörfrihet uppnås vid sekundärkirurgi, vid sekundärkirurgi trots makroskopis
- Valet av cytostatikabehandling styr tidigare och eventuella kvarstående och önskemål.
- Vid återfall med platinum platinumbaserad komb av:
  - karboplatin + pakli
  - karboplatin + p
  - Om dessa be karboplati
  - Tillägg kom ö
- Patient och som svarat (partiellt eller komplett) på ov platinumbaserade cytostatikabehandling rekommenderas PARP-hämmare. (⊕⊕⊕⊕) Gäller endast patienter som inte t bev med PARP-hämmare.
- Vid PFI < 6 månader rekommenderas:
  - I först paklitaxel (80 mg/m^2 dag 1, 8, 15 och 22 var 4:e vecka) eller pegylerat liposomalt doxorubicin (40 mg/m^2 var 4:e vecka) i kombination med bevacizumab (10 mg/kg varannan vecka). (⊕⊕⊕⊕)
  - I andra hand rekommenderas icke-platinumpreparat i singelbehandling utan kombination med bevacizumab (t.ex. veckovis behandling med paklitaxel, pegylerat liposomalt doxorubicin, oralt etoposid, veckovis gemcitabin, metronomisk cyklofosfamid). (⊕⊕–⊕⊕⊕)
- Biverkningar och livskvalitet bör noga vägas mot möjligheten till behandlingseffekt.

Remissversion

- Antitumoral behandling vid enbart biokemiskt återfall rekommenderas inte utanför kliniska studier.

12.1 Kirurgi

Majoriteten av de kvinnor med avancerad äggstockscancer (ovarialcancer) som uppnått klinisk tumörfrihet efter primärbehandlingen kommer att få återfall. 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 [298-300].

I en Cochraneöversikt från 2014 inkluderades 9 studier om återfallskirurgi, ingen prospektivt randomiserad (RCT). Man fann att totalöverlevnaden [illegible] med platinumkänsligt återfall där makroskopisk tumörfrihet nåtts vid [illegible] klarlagt om tumörbiologi kan spela in, och man rapporterar [illegible] bias [301].

Som stöd för att välja ut kvinnor som kan ha nytta av [illegible]k. AGO-score som är utvärderad retrospektivt [302] och [illegible] 303]. [illegible] sägs man att kvinnor med positiv AGO-score, d.v.s. perfor[illegible]lites < [illegible] samt radikal operation vid primäroperationen (alternativ [illegible] radikalitet) har bra förutsättningar för makroskopisk rad[illegible] kirurgi. [illegible]valideringsstudie, jämförande flera retrospektiva patient[illegible] värde för makroskopisk radikalitet för kvinnor med positiv [illegible] prediktivt värde till 68,5 %, d.v.s. relativt många som inte u[illegible] opereras radikalt vid återfall [304].

En randomiserad kontrollerad [illegible] kirurgi vid återfall med platinumfritt intervall > 6 månader (D[illegible]). Studien [illegible]attar 407 kvinnor som randomiserats till kirurgi med efterföljande [illegible] enbart cytostatikabehandling. Komplett kirurgisk resektion [illegible] kvinnor som genomgick kirurgi. På ASCO-mötet 2017 presenterades [illegible] effektmåttet progressionsfri överlevnad (PFS) med en [illegible] på drygt 5 månader till förmån för de som opererats. [illegible] preliminärt förväntas analysen av det primära effektmåttet [illegible] 2019 (du Bois interim Desktop111 [305]).

Ytterligare en [illegible] presenterades vid ASGO och IGCS 2018. I denna studie randomiserades [illegible] sitt första återfall av äggstockscancer till kirurgi med efterföljande cytostatika alternativt endast cytostatika. Sekundärkirurgi ökade inte total eller progressionsfri överlevnad [illegible] de patienter som genomgått återfallskirurgi.

Sammanfattningsvis [illegible] dag vetenskapligt stöd för förlängd progressionsfri överlevnad om makroskopisk tumörfrihet uppnås vid sekundärkirurgi, medan det saknas evidens för förlängd total överlevnad vid sekundärkirurgi även om makroskopisk radikalitet vid återfall som uppkommer mer än 6 månader efter avslutad primärbehandling uppnås.

12.2 Medikamentell onkologisk behandling vid återfall

För summering av rekommendationer, se högst upp i kapitel 12 Behandling vid återfall.

Remissversion

Patienter med avancerad äggstockscancer vid primärdiagnos svarar i cirka 70 % av fallen på primär cytostatikabehandling. Majoriteten får dock återfall inom 2 år. Fortsatt behandling ges i syfte att förlänga tiden till sjukdomsprogress och lindra symtom.

Vid så kallade platinumkänsliga återfall som upptäcks med PFI > 6 månader är situationen gynnsammare jämfört med platinumresistenta återfall (PFI < 6 månader). Rekommendationen i denna situation är förnyad behandling med platinum, kombinerat med paklitaxel [306], PLD [307], eller gemcitabin [308]. Kvinnor med PFI > 12 månader har större möjlighet till behandlingseffekt jämfört med kvinnor med PFI 6–12 månader.

I ICON 4-studien randomiserades 802 kvinnor med PFI ≥ 6 månader till k[illegible]in som singelbehandling eller paklitaxel och karboplatin [306]. Tillägg med pak[illegible]ter 2 år en 7 % absolut förbättrad total överlevnad. Skillnaden i median för tot[illegible]sfri ö[illegible]levnad var 5 (från 24 till 29 månader) respektive 3 månader (från 10 till 1[illegible]the[illegible] v[illegible]törre för de kvinnor som inte fått taxan som en del av primärbehandl[illegible] 306[illegible]isk för kumulativ perifer neuropati och alopeci har andra platin[illegible]O[illegible]tva[illegible]era[illegible]n fas III-studie (AGO-OVAR 2.5) randomiserade 356 kvi[illegible]o[illegible](fr[illegible]m[illegible]m dag 1 och dag 8) och karboplatin (AUC 4) eller karboplatin[illegible]ndl[illegible](A[illegible]et var 3:e vecka, och fann en signifikant förlängd återfalls[illegible]fo[illegible]me[illegible]månader) vid kombinationsbehandling utan försämrad liv[illegible] 308[illegible]. För att in[illegible]k[illegible]t underdosera karboplatinet ges i klinisk praxis i stället ofta[illegible]egi[illegible]b[illegible]latin AUC 5 och gemcitabin 800–1 000 mg/m^2 dag 1 var 3[illegible].

CALYPSO-studien inkluderade 976 k[illegible]ar[illegible]m[illegible]ne[illegible]PLD (30 mg/m^2) och karboplatin (AUC 5) givet var 4:e v[illegible]in[illegible]75[illegible]och karboplatin (AUC 5) givet var 3:e vecka [309]. Standa[illegible]g[illegible]isa[illegible]Skant högre förekomst av neutropeni, artralgi/myalgi, a[illegible]e[illegible]och[illegible]xicitet, men PLD i kombination med karboplatin visade hö[illegible]e[illegible]st[illegible]trombo[illegible]nn[illegible]and-fotsyndrom (PPE) och mukosit. PLD-armen v[illegible]k[illegible]P[illegible]otsvarande 1,9 månader. Ingen skillnad i total överl[illegible]310].

Vid tumörprogr[illegible]ående[illegible]os[illegible]dling (platinumrefraktär) eller inom 6 månader (p[illegible]ent)[illegible]av[illegible]mär platinumbaserad behandling är prognosen mycket då[illegible]fri[illegible]ter[illegible]el[illegible]dling varierar från 10 % till drygt 20 % i olika studier[illegible]i[illegible]g[illegible]nsi[illegible]månader. Kombinationsbehandling med cytostatika rekom[illegible]ende[illegible]e[illegible]re[illegible]mförenderas singelbehandling med ett icke-platinum. Till b[illegible]ndl[illegible]lte[illegible]re[illegible]kovis paklitaxel, pegylerat liposomalt doxorubicin (PLD), top[illegible]an, [illegible]vi[illegible]b[illegible]oralt cyklofosfamid och oralt etoposid. Framför allt tillsam[illegible]s m[illegible]vec[illegible]paklitaxel och i andra hand med PLD eller med topotekan rekomme[illegible]ras[illegible]g med bevacizumab; se nedan under angiogeneshämmare avsnitt 12.4.

Randomiserad[illegible]ant[illegible]erade studier har inte påvisat någon signifikant skillnad i överlevnad mellan PLD och [illegible]potekan [311], mellan PLD och gemcitabin [312, 313] eller mellan topotekanbaserad kombinationsbehandling och topotekan som singelbehandling [314]. Veckovis administrerad singelbehandling med paklitaxel är betydligt bättre tolererat jämfört med paklitaxel administrerat var 3:e vecka [315]. Studier med veckovis paklitaxel som singelbehandling rapporterar en behandlingsrespons på 20–62 % och progressionsfri överlevnad på i median 17–24 veckor [316].

Trabektedin är en antitumoral substans som ursprungligen isolerades från en marin organism (sjöpungen). En randomiserad fas III-studie (n = 672) har jämfört kombinationsbehandling med

Remissversion

trabektedin och PLD versus PLD som singelbehandling vid återfall i äggstockscancer [317]. För kvinnor med PFI < 6 månader rapporterades ingen skillnad i överlevnad. Däremot fann man en signifikant skillnad i återfallsfri överlevnad (9,2 jämfört med 7,5 månader) för gruppen med PFI > 6 månader, men 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 allergiska reaktioner inte kan få återbehandling med platinum kan kombinationsbehandling med PLD och trabektedin vara ett rimligt behandlingsalternativ.

Det har också framförts att det platinumfria intervallet kan förlängas och [illegible] mer platinumkänslig genom att man först behandlar med icke-platinumbas[illegible]handling. Denna fråga adresseras i en pågående fas III-studie (INOVATYON[illegible] med återfall i äggstockscancer med PFI 6–12 månader som randomis[illegible] och PLD versus karboplatin och paklitaxel.

Remissversion

12.3 Endokrin behandling och strålbehandling

Kvinnor med återfall i äggstockscancer som inte [illegible] längre svarar på cytostatika kan i selekterade fall erbjudas p[illegible]handling, [illegible]amoxifen eller aromatashämmare [318]. Varierande respon[illegible] [319]. Låggradig serös äggstockscancer har en lägre cytos[illegible] med den höggradiga seröса typen och här kan endokrinbe[illegible] vid icke-operabla återfall och svikt på cytostatikabehandling [320, 321].

En nordisk randomiserad fas [illegible] endokrin behandling (tamoxifen 40 mg dagligen) oc[illegible] PLD hos kvinnor med återfall < 6 månader efter avslu[illegible] [322]. Primärt [illegible]mått var livskvalitet. Man såg en högre andel toxicitet [illegible]nkt social funktion i cytostatikagruppen[illegible] längre vid cytostatikabehandling (12,7 veckor jämfört [illegible] skillnad i totalöverlevnad (44,9 veckor i tamoxifengr[illegible] gruppen).

Palliativ [illegible] mlindrande effekt vid lokaliserade återfall av äggstocksca[illegible] [323, 324].

12.4 Angiogeneshämmare

Samman[illegible] rekommenderas bevacizumab i första hand vid behandling av platinumres[illegible] platinumkänsliga återfall av äggstockscancer, men kan också övervägas vid [illegible]nsliga återfall.

Det finns tre fas III-studier som har utvärderat effekten av tillägg av bevacizumab till olika cytostatikakombinationer jämfört med endast cytostatikabehandling vid platinumkänsligt återfall i äggstockscancer, OCEANS, GOG-0213 och ENGOT-OV17.

I OCEANS-studien (n = 484) utvärderades behandling med karboplatin och gemcitabin med tillägg av bevacizumab eller placebo i 6 till 10 cykler följt av underhållsbehandling med bevacizumab eller placebo. Studien visade på en signifikant förlängd PFS på 4 månader till förmån för experimentarmen (12,4 respektive 8,4 månader, HR 0,484 (p < 0,001)), men någon skillnad i total överlevnad kunde inte påvisas [325].

I GOG-0213 (n = 674) randomiserades patienterna till karboplatin och paklitaxel med tillägg av bevacizumab eller placebo i 6 till 8 cykler följt av underhållsbehandling med bevacizumab eller placebo. Man noterade en förbättrad PFS på 3,6 månader i gruppen som erhöll bevacizumabtillägg jämfört med endast cytostatikabehandling (PFS 13,8 vs 10,2 månader, HR 0,61 (p < 0,0001)) [326]. Median totalöverlevnaden var 42,2 jämfört med 37,3 månader till fördel för bevacizumabtillägget men detta var icke-signifikant i ”intention to treat”-analysen (HR 0,829, 95 % CI 0,683–1,005, p = 0,056). Prövarna noterade dock en icke-korrekt stratifiering och när man justerade för detta gav det en signifikant skillnad i total överlevnad på cirka 5 månader (HR 0,823 (95 % CI 0,680–0,996, p = 0,0447).

I ENGOT-OV17-studien (n = 406) jämfördes behandling med gemcitab l eller liposomalt doxorubicin i kombination med karboplatin med eller utan cykler följt av underhållsbehandling med bevacizumab i experimentarmen 327 es en förbättrad PFS på 3 månader till förmån för patienter som erhåll (P 8,8 månader, HR 0,51 (p < 0,0001)). Samtliga patienter hade tidi re evac nb l med primärbehandlingen och 28 % hade uppvisat sjukdo e en bevacizumabbehandling. För samtliga cytostatikakombi pa tt en l sjukdomsprogress hade skett under eller efter tidiga abi ng studien på en signifikant förlängning av PFS med tillägg av h ha ling, men däremot ingen överlevnadsvinst. Man noterade ar l av allv ga verkningare hos patienter som fick tillägg av bevacizum % v

AGO-OVAR 2.21/ENGOT- ov 18 är n för acizumabregimer vid återfallsbehandling. Man studerade s an vk oplatin-gemcitabin-bevacizumab (doser enligt OCEA mc ha g ed bevacizumab 15 mg/kg var 3:e vecka, och 6 cykler av l AD + P lipo somalt doxorubicin (30 mg/m^2) givet var 4:e veck r zum 0 mg/kg givet varannan vecka följt av underhållsbehand ab 15 m r 3:e vecka [328]. Karboplatin-kombinationsregimen d evacizumab gav något förbättrad PFS (13,3 jämfört med 1 R 95 % 0,68–0,96) jämfört med kombinationsre mcita oc zumab.

Vid platinu rfall h LA studien visat en skillnad på 3,3 månader i PFS vid tillägg av ll o ed a ingen pegylerat liposomalt doxorubicin (PLD), veckovis p eller t ot (6, sus 3,4 månader, HR 0,38, 95 % CI 0,30–0,49, p < 0, 1) [307 ling med paklitaxel (80 mg/m^2 dag 1, 8, 15 och 22 var 4:e v re ti D dag 1 var 4:e vecka) gavs tillägg med bevacizumab 10 mg/kg vara vecka, l be ng med topotekan (1,25 mg dag 1–5 var 3:e vecka) ges bevaciz b 1 g/k 3:e vecka. En signifikant bättre ORR på 15,7 % sågs hos patienter som erhöll nch b i kombination med cytostatika jämfört med dem som erhöll endast cytostatika (2 roc jämfört med 12,5 procent). En skillnad på i median 3 månader observerades äv ö total överlevnad men nådde inte statistisk signifikans (eventuellt på grund av crossover på 40 % till bevacizumab i kontrollgruppen). Fler patienter (43,6 versus 8,8 %) avbröt sin behandling på grund av biverkningar i gruppen som hade fått bevacizumab. I en explorativ analys noterades att PFS förbättrades i alla tre cytostatikakohorter med bevacizumabtillägget [329]. Störst vinst i antal PFS-månader med en ökning på 6,5 månader, sågs dock vid bevacizumabtillägg till paklitaxel jämfört med endast paklitaxel (10,4 vs 3,9 månader). PFS med bevacizumabtillägg till PLD jämfört med enbart PDL var 5,4 vs 3,5 månader och PFS för topotekan med bevacizumabtillägg jämfört med enbart topotekan var 5,8 vs 2,1 månader. En studie av hälsorelaterad livskvalitet i AURELIA-studien visar en positiv effekt av bevacizumab

Remissversion

jämfört med enbart cytostatikabehandling [330]. Man fick en signifikant 15 % förbättring avseende framför allt abdominella/gastrointestinala symtom.

Det finns ingen studie som motsvarar ENGOT-OV17 och som jämför nyttan av att ge bevacizumab en andra gång vid *platinumresistenta* återfall, dock är det troligt att nyttan kvarstår att ge tillägg med bevacizumab även till dessa patienter som tidigare fått bevacizumab vid primärbehandling.[327]

I ICON 6 randomiserades 486 kvinnor med platinumkänsliga återfall till platinumbaserad cytostatikabehandling i 6 cykler tillsammans med den perorala angiogeneshämmaren cediranib eller till placebo följt av en underhållsbehandling med cediranib respektive placebo (det fanns en tredje arm med cediranib under cytostatikabehandling men inte i underhåll) [331]. Median PFS förbättrades med 2,3 månader (11 vs 8,7 månader) i cediranib-armen. Behandling med bland annat diarré, hypertension och röstförändringar i cediranib-armen. Det var fler avbrytande av behandling i prövar-armen. Studien avbröts i förtid (innan alla patienter avslutades). En förbättrad total överlevnad på 7,4 månader i cediranib-armen har rapporterats vid kongress (median total överlevnad på 27,3 vs 19,9 månader) [332].

Remissversion

12.5 PARP-hämmare vid återfall

Rekommendationer

- Rekommendationen för underhållsbehandling med PARP-hämmare gäller patienter med platinumkänsligt (> 6 månader efter avslutad behandling) återfall av höggradigt adenocarcinom, som svarat (partiell eller komplett remission), på platinumbaserad cytostatikabehandling. Patienter som tidigare har behandlats med PARP-hämmare.

12.5.1 Behandling med PARP-hämmare vid platinumkänsligt återfall

Rekommendationen för underhållsbehandling med PARP-hämmare i återfallssituationen berör patienter, med platinumkänsligt återfall av höggradig äggstockscancer som svarat (partiell -eller komplett remission) på platinumbaserad cytostatikabehandling för sent återfall (> 6 månader efter avslutad behandling). Behandling med PARP-hämmare som underhållsbehandling bör starta inom 8 veckor efter platinum-baserade cytostatikabehandlingen och pågå till tumörprogress eller oacceptabla biverkningar.

Patienter med högg[illegible]eros epitelial äggstockscancer vars tumör har en BRCA-mutation svarar bra på behandling med PARP-hämmare. De patienter som har en germlinemutation är den grupp som svarar [illegible] patienter vars tumör inte uttrycker BRCA-mutationer har emellertid effekt av PARP-hämmare. Samtliga tre initieringsstudier för de tre olika PARP-hämmarna, presenterade nedan, visar liknande resultat för dessa subgrupper.

Flera olika PARP-hämmare är/har varit föremål för studier. Verkningsmekanismen generellt är densamma men preparaten skiljer sig något åt avseende verkningsmekanism och därmed även biverkningar [333, 334]. I skrivande stund finns indikationen K olaparib för BRCA-muterad höggradig serös äggstockscancer samt K niparab för patienter med höggradig cancer som svarat med minst partiell respons, oavsett BRCA-mutationsstatus.

12.5.1.1 Olaparib

Olaparib har funnits tillgängligt i Sverige sedan våren 2015. Till grund för detta ligger fas II-studien Study 19 [335]. Preparatet infördes via Sveriges Kommuner och Landstings (SKL:s) projekt Ordnat införande i samverkan. I studien randomiserades 265 patienter med platinumkänsligt återfall av höggradig serös äggstockscancer, som tidigare erhållit två eller flera linjer av platinum-baserad cytostatikabehandling och som svarat (PR eller CR) på den senaste givna platinum-baserade behandlingen [335]. Patienterna randomiserades till olaparib (n = 136), kapsel 400 mg x 2, alternativt placebo (n = 129) som underhållsbehandling. Den progressionsfria överlevnaden var signifikant längre i olaparibarmen med median PFS 8,4 m månader (HR 0,35, 95 % CI 0,25–0,49, p < 0,001). Ingen skillnad i total överlevnad ku De vanligaste biverkningarna var illamående, kräkningar och fatigue. Man illnad avseende hälsorelaterad livskvalitet. En i förväg planerad retrospekt RCA us har även publicerats. Hos kvinnor med BRCA-mutation var median m erhållit olaparib jämfört med 4,3 månader (HR 0,18, 95 % CI 0,34–0,85, p < 0,0001) patienter som erhållit placebo. Skillnad förelåg även hos de BR wildtype) till förmån för olaparib, även om skillnaden v 7,4 månader mot 5,5 månader (HR 0,54, 95 % CI 0,34–0,85, p = 0,0075). De vanlig illamående (5 %), kräkningar (11 %) och fatigue (behandlingsuppehåll och dosmodifikation. My syndrom och leloisk leukemi förekom hos 1,5 % hos patienter som erhöll t m patienter som fick placebo [336]. För patienter som tidigare platinum anges risken vara 0,3–1,8 % [335, 336].

Fas III-studien SOLO 2, där 295 g höggradig serös äggstockscancer och germline B s till behandling med olaparib (n = 196) tablett 300 mg x 2 kant längre PFS: 19,1 månader jämfört med 5,5 månader (H 30, 95 –0,41, p < 0,0001) [290].

Median totalöverlev mfört med 38,8 månader med placebo (HR 0,74, 95% C för 38% av patienterna i placebogruppen som fick PARP g. Median totaltöverlevnad ökade med 16, 3 månader me mfört 0-56, 95% Cl 0, 35–0 ,97) i en explorativ analys justerat f handling [337].

De vanligas atigue och asteni och inte heller här kunde man påvisa någon pperna.

I S med standardcytostatikabehandling hos germlinemuterade BRCA- med umkänslig sjukdom (≥ 2 linjer platinuminnehållande cytostatika). 266 patienter s randomiseras mellan olaparib och cytostatikabehandling; studien pågår fortfar

12.5.1.2 Niraparib

Niraparib godkändes av EMA 14 september 2017 med indikationen patienter med platinumkänsligt återfall som svarat (partiell eller komplett remission) på platinuminnehållande cytostatikabehandling för sent återfall (> 6 månader efter avslutad behandling) av höggradig serös äggstocks-, tubar- och peritonealcancer. Ingen mutationsscreening för BRCA-mutationer av tumören krävs, med tanke på niraparibs effekt, hos BRCA wildtype (wBRCA) tumörer. I Sverige är preparatet, för denna patientgrupp, tillgängligt och subventionerat sedan 2019-12-13.

Remissversion

Den indikationsgrundande studien var NOVA-studien, en fas III-studie som jämförde niraparib (kapslar 300 mg) med placebo som underhållsbehandling efter avslutad platinuminnehållande cytostatikabehandling till komplett remission eller partiell respons (enligt RECIST 1.1). 553 patienter med platinumkänslig höggradig serös cancer eller lågt differentierad endometrioid cancer inkluderades. Patienterna stratifierades utifrån germline BRCA-mutation (n = 203) eller non-germline BRCA-mutation (n = 350). Patienterna i niraparibarmarna hade signifikant längre PFS, 21,0 månader jämfört med 5,5 månader i gBRCAgruppen (HR 0,27, 95 % CI 0,17–0,41, p < 0,001) och 9,3 månader jämfört med 3,9 månader i non-germlinegruppen (HR 0,45, 95 % CI 0,34–0,6, p < 0,001). I subgruppen med HRD i wBRCA gruppen såg man en längre PFS, 12,9 månader, jämfört med 3,8 månader i placebogruppen (HR 0,38, 95 % CI 0,[illegible] p < 0,001). Samtliga patienter som fick aktivt läkemedel hade signifikant förlängd P[illegible]

De vanligaste biverkningarna (grad 3-4) var trombocytopeni (33,8%[illegible]%) sa[illegible] neutropeni (19,6%) [291].

12.5.1.3 Rucaparib

I ARIEL 3, en fas III-studie, jämfördes rucaparib (tab[illegible] med plac[illegible]e[illegible] avslutad platinuminnehållande cytostatikabehandling till ko[illegible] [illegible]ns. Patienter med platinumkänslig höggradig serös [illegible]t [illegible]d [illegible]etrioid cancer inkluderades (n = 565). Patienterna de[illegible] upp[illegible] [illegible]CA-muterade (germline eller sporadisk); grupp 2 HRD (i[illegible] BRC[illegible] [illegible] BRCA wildtype med Loss Of Heterozygosity (LOH)); [illegible] [illegible] populationen. Median PFS för grupp 1 rucaparibarmen (n [illegible] [illegible] med 5,4 månader för placeboarmen (n = 66) (HR 0,23 [illegible] [illegible]grupp 2 var skillnaden för rucaparibarmen 13,6 månader [illegible] [illegible]der (n = 118) (HR 0,32, 95 % CI 0,24–0,42, p < 0,0001). I grup[illegible] [illegible] månader för rucaparibarmen (n = 139) jämfört med 5[illegible] (HR 0,3[illegible] CI 0,30–0,45, p < 0,0001). Samtliga grupper hade signifika[illegible] [illegible]ndling med rucaparib. De vanligaste biverkningarna var[illegible] [illegible] 338].

Rucaparib god[illegible] [illegible] 01[illegible] ed indikationen patienter vars tumör är BRCA-muterad och[illegible] [illegible] slig[illegible] [illegible] två linjer platinuminnehållande cytostatik[illegible] [illegible] som [illegible]ng inte kan få mer platinum, dvs. preparatet är godkänt fö[illegible] [illegible] underhållsbehandling. Preparatet finns ännu inte att tillgå i[illegible] [illegible] 339

12.5.[illegible] Kombinationsbehandling med PARP- och angiogeneshämmare

Mekanis[illegible] [illegible] detta [illegible] att kronisk hypoxi inducerar nedreglering av BRCA1 och RAD51 och minska[illegible] [illegible] till homolog rekombination i cancerceller. I och med att angiogenes-hämmare ger [illegible] i tumörcellernas omgivning bidrar det till genomisk instabilitet och ökad känslighet för PA[illegible]-hämmare [290]. Detta har man kunnat visa i en fas II-studie där man randomiserade 90 patienter med platinumkänsligt återfall av höggradig serös äggstockscancer, till olaparib/cediranib eller endast olaparib. Man fann en median PFS som var signifikant längre (17,7 vs 9,0 månader, HR 0,42, p = 0,005) för kombinationsarmen. De vanligaste biverkningarna är anemi (26 % alla grader och 5 % anemi av grad 3 eller högre), illamående (73 % alla grader och 1 % illamående av grad 3 eller högre), kräkningar (36 % alla grader och 3 % kräkningar av grad 3 eller högre) och fatigue (54 % alla grader och 7 % fatigue av grad 3 eller högre), vilket kan leda till behov av behandlingsuppehåll och dosmodifikation. [340]. I fas II studien AVANOVA

Remissversion

randomiserades 97 kvinnor med platiunumkänsligt recidiv (oavsett BRCA-mutationsstatus) antingen till PARP-hämmaren niraparib eller till kombinationen av niraparib och bevacizumab [341]. Kombinationen niraparib med bevacizumab gav en signifikant förlängd PFS på 6,4 månader jämfört med enbart niraparib (median PFS på 11, 9 vs 5·5 månader, HR 0,35, 95% CI 0,21-0, 57 p<0·0001).)

12.5.1.5 PARP-hämmare och immunterapi

Teorin bakom funktionen av kombinationen PARP-hämmare och immunterapi är att patienter med germline BRCA-mutationer har större börda av antigen som skulle öka [illegible] tumörinfiltrerande lymfocyter (TiL). Ett ökat CD8+ uttryck och TiL sam[illegible] PD-1/PD-L1 skulle göra att checkpointhämmare ensamma, kombinerat med cyt[illegible]mmans med PARP-hämmare skulle kunna ha god effekt [333, 342].

Flera kombinationsstudier pågår eller planeras, till exempel kom[illegible] niraparib + dostarlimab och rukaparib + atezolizumab, olan[illegible]. För uppdatering se National Institutes of Health https://clinicaltrials.gov.

12.5.1.6 Biverkningar av PARP-hämmare

Var god se kapitel 11.3.4.3 Biverkningar av PARP- hämmare, vid [illegible] av PARP-hämmare.

12.6 Immunterapi vid återfall

Immunmodulerande terapi med [illegible] för närvarande i flera kliniska prövningar vid äggstockscan[illegible]–III-studier varför PD1/L1-hämmarnas roll vid äggst[illegible] är oklar. Det finns flera fas I-studier och en opublic[illegible]ng med PD1/PDL1-hämmare vid återfall av äggstocks[illegible] + PR) på cirka 11,5–22 % [343-345].

12.7 BRAF- och MEK-hämmare vid återfall av låggradig serös cancer

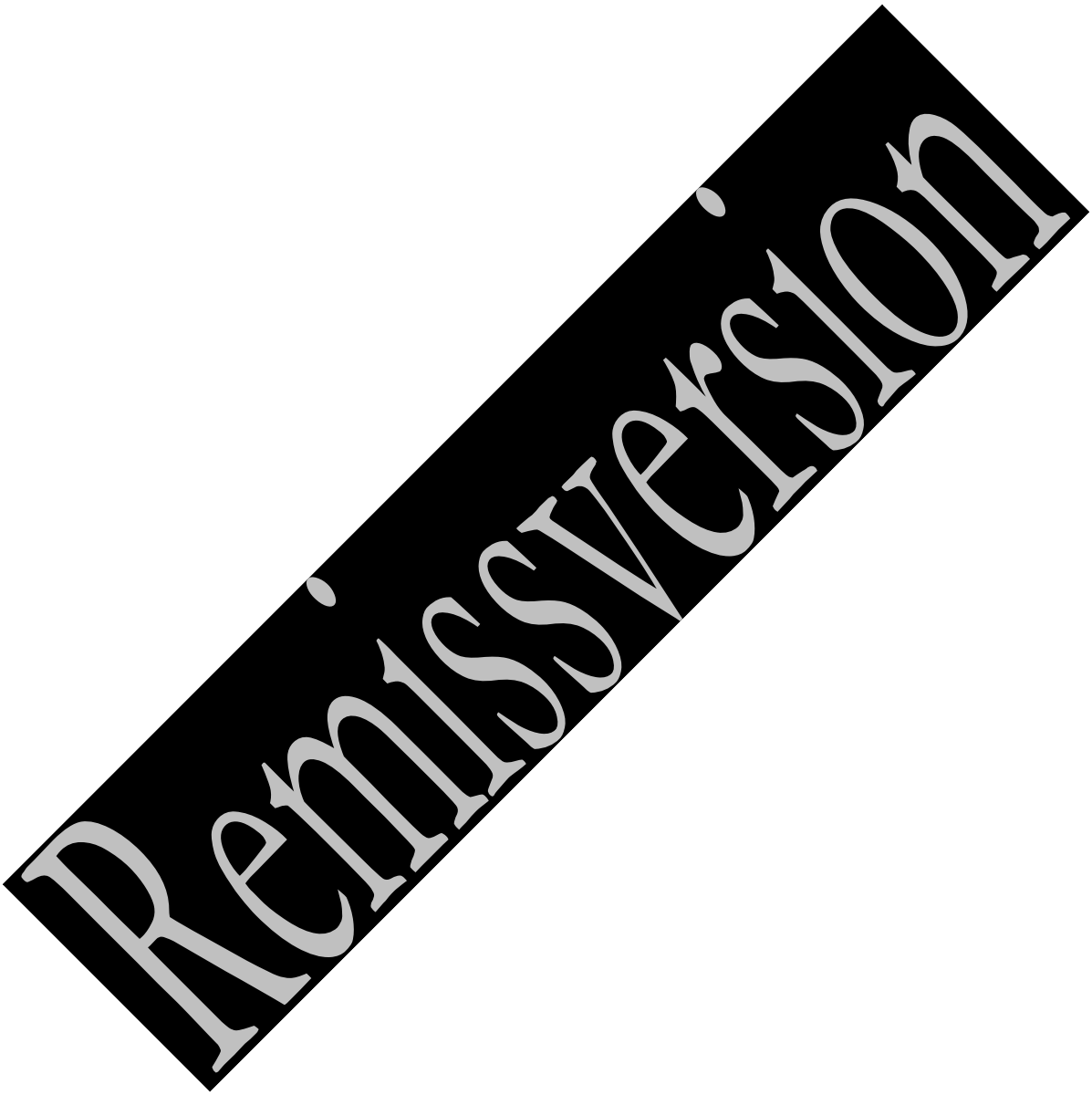
Vid lå[illegible] inte sällan mitogen activated protein kinase (MAPK)-si[illegible] mutationer i BRAF-, KRAS- och NRAS-generna. Tidigare rapp[illegible] en [illegible]sfrekvens på omkring 5-16% för BRAF-mutation samt 16-47% fö[illegible] 346-350]. Behandling med MEK-hämmare har till viss utsträckning studerats [illegible], och i fall med BRAF- mutation även i kombination med BRAF-hämmare [351-353].

I en fas III-studi[illegible]LO/ENGOT-ov11) randomiserades 303 patienter med återfall av LGSC till behandling med MEK-hämmaren binimetinib eller cytostatika[354]. Studien avslutades i förtid eftersom man vid interim-analys inte uppnådde förväntad PFS-vinst. I en ad hoc analys noterades viss ökad respons på binimetinib vid förekomst av KRAS-mutation [354].

I en randomiserad fas II/III-studie (GOG 0281) jämfördes behandling med MEK-hämmaren trametinib med cytostatika alternativt hormonell behandling hos patienter med återfall av LGSC. Man såg en signifikant vinst i PFS för trametinib-gruppen jämfört med standardbehandling. Analys av korrelation mellan respons och mutationsstatus pågår (presenterad vid ESMO 2019).

Remissversion

Det finns ännu ingen indikation för BRAF- eller MEK-hämmare vid ovarialcancer och detta rekommenderas endast inom kliniska studier.



KAPITEL 13

Borderlinetumörer

Rekommendationer

- Borderlinetumörer hos postmenopausala kvinnor behandlas kirurgisk[illegible]samma principer som vid invasiv epitelial äggstockscancer, med undantag[illegible] lymfkörtelutrymning inte utförs. (⊕⊕⊕)
- Borderlinetumörer hos kvinnor med fertilitetsönskan beha[illegible]de kirurgi (unilateral salpingooforektomi eller vid bilaterala tu[illegible] cystenukleation/äggstocksresektion) samt kirurgiskt i[illegible] inkluderande buksköljvätska, infrakolisk omentres[illegible] och appendektomi (mucinösa tumörer). (⊕⊕)
- Vid invasiva implantat ska tumören kallas, h[illegible] enligt WHO-klassifikationen. Dessa fall h[illegible] på MDK.
- Vid borderlinetumörer finns det inge[illegible] cytostatikabehandling, inte heller v[illegible] borderlinetumörer. (⊕⊕⊕)
- Återfall behandlas kirurgiskt:
- Vid tidigare fertilitetsbevara[illegible] konservativ kirurgi om p[illegible]
- Vid tidigare radikal kir[illegible] äggstockscancer. (

Borderlinetu[illegible] invasiva tu[illegible] bord[illegible] invasiva låggradiga så kallade typ I-tumörer [355, 356].

Remissversion

13.1 Epidemiologi

Borderline[illegible] 15–20 % av de primära epiteliala äggstockstumörerna. Omkring 55 % är av den serös[illegible] av den mucinösa celltypen. Den åldersstandardiserade incidensen har i Sverige ökat fr[illegible] till 5,3 per 100 000 kvinnoår från perioden 1960–1964 till 2000–2005 [357], motsvarande cirka 450 nya fall per år. Medianålder vid diagnos är 55 år. Borderlinetumörerna utgör drygt en tredjedel av alla primära äggstockstumörer hos kvinnor yngre än 40 år.

Diagnosen kräver histologisk verifikation och kan vara svår att ställa peroperativt på fryssnittat material [358]. Stadieindelning sker enligt FIGO:s klassifikation för äggstockscancer (ovarialcancer). I en populationsbaserad kohortstudie från Västra Götalandsregionen inkluderande borderlinetumörer (n = 399) 1993–2004 diagnostiserades 94,2 % i stadium I [359]. Den största litteraturöversikt som publicerats omfattar 200 publikationer och 7 589 kvinnor. I den rapporteras att 78,9 % diagnostiseras i stadium I [360].

13.2 Borderlinetumörer – prognostiska faktorer

FIGO-stadium och förekomsten av invasiva implantat vid diagnos är de starkaste prognostiska faktorerna vid borderlinetumör [361-363]. Borderlinetumörer har synnerligen god prognos. I en publicerad svensk studie sågs en 5-årsöverlevnad på 97 % för kvinnor diagnostiserade med borderlinetumör i Sverige 2000–2007. Ingen skillnad i överlevnad sågs mellan kvinnor med serös eller mucinös histologi [134]. I en tysk översikt rapporteras en återfallsrisk 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 återfall i form av invasiv cancer var 27,5 % (199/725), samtliga histologiskt verifierade. Av det totala antalet kvinnor med återfall avled 26,2 % i sin sjukdom [364].

Vid serös borderlinetumör förekommer peritoneala implantat i 35 % av [illegible] % är icke-invasiva implantat [363, 365, 366]. Implantat kan påvisas i lymfkörtl[illegible] 7 % av kvinnorna vilket dock inte förefaller inverka negativt på prognos [131]. [illegible] växt i stromat anges en återfallsrisk på drygt 20 % medan risken är dryg[illegible] Mikropapillär histologi per se förefaller dock inte vara en o[illegible] [130] da[illegible] serösa borderlinetumörer med mikropapillär histologi a[illegible] invasiva implantat. Risken för återfall vid invasiva implantat ä[illegible] gt lägre vid icke-invasiva implantat, cirka 20 % [364]. Om [illegible] mucinös tumör bör metastaserande primär gastrointestinal can[illegible]

Konservativt kirurgiskt ingrepp och cystru[illegible] återfall och kortare sjukdomsfri överlevnad [362]. Återfallsf[illegible] vid ensidig salpingooforektomi och 12–58 % vid [illegible] gstocksresektion, jämfört med 2,5–5,7 % efter radikal kirurgi [364, 367].

13.3 Borderlinetumörer – kirurgi

Primär kirurgi inklude[illegible] tumör, hysterektomi, bilateral salpingooforektomi[illegible] ett [illegible]risk st[illegible]indelning i form av noggrann kartläggning av hela bukhålan in[illegible]ndix, [illegible]trakolisk omentresektion och multipla peritoneala bi[illegible]ndel[illegible] men är inte nödvändig vid makroskopiskt normalt ar[illegible] [368-370]. [illegible]ning rekommenderas inte.

Borderline[illegible] tämp[illegible] en [illegible]askningsdiagnos. Reoperation rekommenderas om inte komp[illegible] irur[illegible] ts primärt. Vid reoperation bör buksköljvätska tas för cy[illegible] vid [illegible] ntresektion, multipla systematiska provexcisioner i bukhålan och [illegible] gradig kirurgi av genitalierna på grundval av ålder och fertilitetsönskan. Reoper[illegible] appendektomi är inte nödvändig om appendix är bedömt normalt.

För kvinnor [illegible] bör fertilitetsbevarande kirurgi diskuteras och konservativ kirurgi rekommenderas vid borderlinetumör utan invasiva implantat. Konservativ kirurgi definieras som bevarande av uterus och delar av åtminstone en äggstock för att bevara fertiliteten tillsammans med en komplett stadieindelning. Cystenukleation bör undvikas på grund av den högre risken för återfall, men kan bli aktuellt för kvinnor som tidigare genomgått unilateral salpingooforektomi eller vid engagemang av båda äggstockarna [371]. Provtagning på en makroskopiskt invändningsfri kontralateral äggstock rekommenderas inte.

I en 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

Remissversion

(HR 3,3, 95 % CI 1,4–8,0) men en icke-signifikant ökad återfallsrisk (HR 1,5, 95 % CI 0,5–3,8) 141 jämfört med kvinnor som genomgått cystenukleation och kontralateral ooforektomi [372]. Hysterektomi har inte visats vara av värde vid borderlinetumörer men bör utföras om kvinnan önskar eller vid tidig äggstockscancer.

Vid oklarheter peroperativt om benign eller malign tumör hos en yngre kvinna görs hellre en reoperation efter definitivt PAD än ett initialt steriliserande ingrepp.

Det finns otillräcklig evidens för att generellt rekommendera kompletterande kirurgi efter fullbordat barnafödande hos en återfallsfri kvinna som genomgått konservati[illegible]irurgi [373, 374]. Även om risken för återfall är högre utan kompletterande kirurgi så är mai[illegible]v återfall fortsatt av borderlinetyp. Rekommendationen är därför att avvakta till e[illegible]erfall uppkommer då prognosen generellt är mycket god.

13.3.1 Kirurgisk modalitet

Retrospektiva studier har inte visat någon skillnad på öve[illegible] laparoskopisk teknik och konventionell öppen teknik [illegible]i [360, 361]

13.3.2 Invasiva implantat – låggradi[illegible]

Den kliniska betydelsen av att WHO nu kla[illegible]siva implantat som låggradig serös cancer är att man fö[illegible]för låggradig serös cancer.

13.4 Medicinsk behandling ges inte vid borderlinetumörer

Cochrane har utfört en s[illegible]för att u[illegible]olika behandlingsmodaliteter vid borderlinetumörer [372[illegible]studier (n = 340) identifierades över en 15-årsperiod so[illegible]juvan[illegible]behandling efter radikal kirurgi. Någon metaanalys kunde inte utför[illegible]dlingarna och det förelåg en hög risk för bias i studierna. C[illegible]stödjer någon form av adjuvant behandling vid borderline[illegible]

13.5 Återfall

Om återfall[illegible]konservativ kirurgi kan en likartad bedömning göras som vid primär[illegible]fertilitetsönskan kvarstår. Konservativ kirurgi kan åter utföras med fortsatta [illegible]kontroller. Är barnafödandet fullbordat bör radikal kirurgi utföras vid återfall. Efter[illegible]kal kirurgi och återfall ska all tumör exstirperas såsom vid invasiv äggstockscancer.

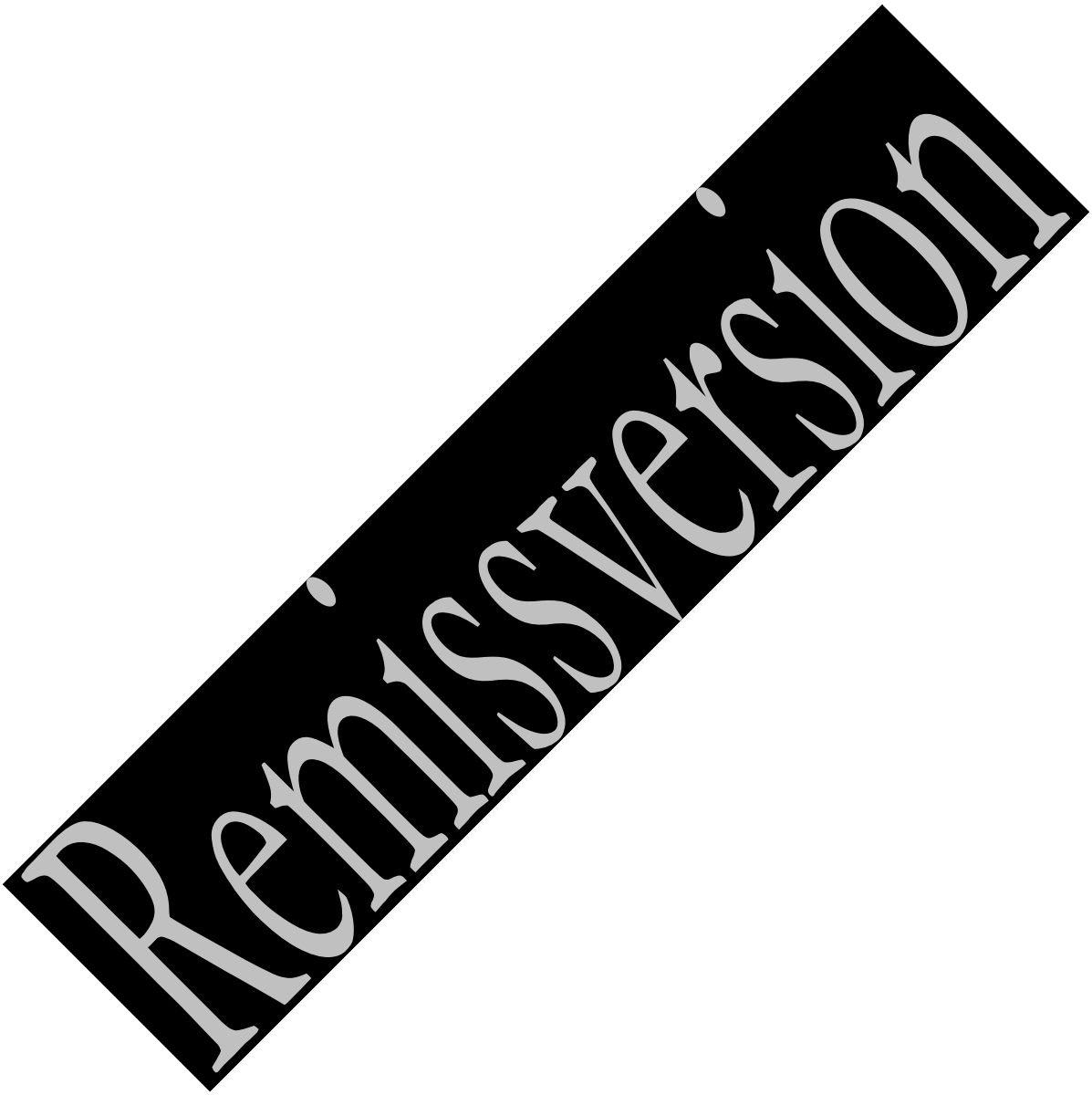
13.6 Uppföljning

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 återfallsrisken högre men med uppföljning, inkluderande vaginalt ultraljud och snar kirurgi vid misstanke om återfall, uppnås samma överlevnad. Vid högre stadium eller där fertilitetsbevarande kirurgi utförts, görs kontrollerna varje halvår de första

Remissversion

5 åren, därefter årligen upp till 10 år. Av de som får återfall, får cirka 40 % återfall inom 2 år, drygt 30 % efter mer än 5 år och 10 % efter 10 år.



KAPITEL 14

Graviditet och äggstockscancer

Remissversion

Rekommendationer

- Cancer under graviditet kräver multidisciplinär handläggning [illegible] rad behandling.
- Korrekt datering av graviditetslängden är en absolut fö[illegible] handläggning.
- Maligna äggstockstumörer under graviditet är m[illegible] dast vid stor kvarstående eller symtomgivande cyst[illegible] malignitetsmisstänkt ultraljud.
- Primär kirurgi bör alltid vara konservati[illegible] spridd tumör.
- Kompletterande kirurgi görs med fö[illegible] D föreligger.
- Vid lokaliserad äggstockscancer [illegible] efterföljande cytostatikabehandling (efter fö[illegible] behandling hos icke-gravida kvinnor.
- Vid avancerad spridd äg[illegible] trimestern rekommenderas primär kirurgi med efter[illegible] ekommendationen är då att graviditeten avbry[illegible]
- Vid avancerad [illegible] efter första trimestern rekommenderas neoadjuvant[illegible] primärkirurgi efter partus. Graviditeten kan då b[illegible]
- Komb[illegible] ordas vid avancerad sjukdom oavsett tumörtyp.
- Be[illegible] under pågående graviditet.
- Antie[illegible] opramid och ondansetron kan ges utan risk för p[illegible] bör undvikas medan prednisolon och hydrokortison kan res[illegible]
- [illegible] undvikas 3 veckor före förväntad förlossning respektive efter 35[illegible] or att undvika benmärgspåverkan med risk för infektion och blödn[illegible] moder och barn.
- Man bör [illegible] förlossning efter 35:e veckan för att minska risken för kognitiv påverkan p[illegible]
- Efter förlossning bör amningen läggas ned om cytostatikabehandling behöver ges.

Äggstockscancer (ovarialcancer) under graviditet är mycket ovanligt med en incidens på 1:10 000–1:100 000 graviditeter. De flesta fall diagnostiseras i tidigt stadium med lokaliserad sjukdom jämfört med hos icke-gravida kvinnor (60 % jämfört med 40 %) varför prognosen generellt sett är bättre [375]. Kvinnans liv och hälsa är alltid prioriterad före fostrets och handläggningen 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. International Network on Cancer, Infertility and Pregnancy (INCIP) är ett nätverk som samarbetar om cancer, infertilitet och graviditet och hittas via www.esgo.org.

14.1 Diagnostiska metoder under graviditet

All onödig strålexponering under graviditet bör undvikas. Det finns dock ytterst sällan medicinska indikationer för abort på grund av fosterexponering för diagnost öntgen. Lungröntgen med adekvat avskärmning kan på strikt indikation utföras (dos till fostret är < 0,01 mGy). DT ger relativt höga stråldoser och ska undvik förstahandsmetod vid bukdiagnostik under graviditet. MRT har inte vara nad med ökad risk för fostret, och ger dessutom detaljerad informati MR hand utföras utan gadoliniumkontrast (klassat som graviditetskategori passerar placenta och fostrets njurar och recirkulerar via an [376]

14.2 Differentialdiagnostik och handläggning vid misstänkt malign adnexexpansivitet

Maligna äggstockstumörer under graviditet irka 1:10 000–100 000 graviditeter [377] och utgör end kstumörer. De utgör dock ett differentialdiagnostiskt prob ägg och upptäckta med ultraljud under graviditet är relativt vanliga.

Incidensen av adnexexpansivi % [377, 378]. De flesta benigna cystor är dock asym efter första trimestern. Indikation för kirurgi föreligger end ta som kvarstår i andra trimestern, eller med ultraljudsbil [379]. Tumörmarkörer har i denna situation osäkert v förhöjda serumnivåer av CA 125, beta-HCG och AFP [380, 381] hibin, AMH eller HE4 av en pågående graviditet och sk [375].

Av cyst irka 1–5 % maligna [379, 382-384]. Oftast rör det sig då om bord germinalcellstumörer (dysgerminom, omoget teratom, endod ofta överraskande och ställs vid operation på grund av b de större äggstockscysta. Någon gång kan djup ventrombos eller l mboli u vara debutsymtom.

Flera frå som r pågående graviditet och äggstockscancer är viktiga:

- Hur st or modern på grund av cancersjukdomen?
- Påverkas 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.

Remissversion

14.3 Kirurgi

Kirurgi och anestesi under graviditet rapporteras vara säker om graviditetsfysiologiska förändringar beaktas [381, 385]. 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 [386]. Manipulationer av uterus under operation bör dock begränsas för att undvika prematura kontraktioner. Evidens saknas för profylaktisk användning av läkemedel för att hämma uteruskontraktioner und kirurgi, men vid hotande förtidsbörd är sådan behandling indicerad [385].

Operation vid symtomgivande eller kvarstående större cysta sker lämp och 20:e graviditetsveckan ur risksynpunkt [379, 382, 387]. Laparoskopisk ki avidit ör utföras med öppen introduktionsteknik av en erfaren operatör o ck å s ld malignitet saknas. Detta för att minimera riskerna för allvarlig k [388]. Verres nål placerad i naveltrakten anses olämplig då uterus. Embolier med letal utgång har förekommit. Tillg kvadranten kan övervägas [389, 390]. Fokus på tryck id krävs [385].

Primär kirurgi bör vara konservativ med ensid kontralaterala äggstocken liksom den gravi gi krävs, görs denna med fördel i en andra seans när d ng har skett vid en multidisciplinär konferens [385]. Frys igt i denna situation.

Vid lokaliserad borderlinetumör ve kartläggning tillräcklig behandling. Samma gäller vid äggstockscancer stadium IA. Lymfkörtelutrymning rekom emot efter partus i fall med stadium IC eller IIA san g eller medelhög differentieringsgrad. linetumörer upptäckta under graviditet sågs oftare histolo ning än hos icke-gravida [391]. Det är önskvärt att vä ngna veckor för att minska risken för kognitiv påverkan på as. Avancerade fall av borderlinetumör rekomme partus [381, 385]).

Vid spridd ä er är möjligheterna att behålla graviditeten och pl tumörbördan och när i graviditeten sjukdomen upptäcks. O viteten finns, kan behandling med bevarande av fostret övervä med hänsyn till moderns prognos. Ett flertal fallbeskrivningar rapporte utfall efter behandling under pågående graviditet med olika, individuali [385]. Om avancerad epitelial äggstockscancer upptäcks före den 20:e graviditetsvec adekvat behandling knappast förenlig med bibehållen graviditet. Primär tumörreducerand irurgi och samtidigt avbrytande av graviditeten rekommenderas i första hand [385].

Remissversion

14.4 Onkologisk behandling

Vid adekvat kartlagd invasiv, låggradig serös eller högt till medelhögt differentierad endometrioid äggstockscancer stadium IA–IB saknas indikation för cytostatikabehandling.

Däremot rekommenderas adjuvant cytostatikabehandling först efter partus i fall med stadium IC eller IIA samt vid klarcellig histologi alternativt höggradigt serös eller lågt differentierad endometrioid äggstockscancer stadium IA–IB.

Vid spridd, invasiv epitelial äggstockscancer som diagnostiseras efter första trimestern rekommenderas i första hand neoadjuvant cytostatikabehandling med efterföljande fördröjd primärkirurgi efter partus [392]. Planeringen av behandlingen bör ske i samråd med modern eller paret samt efter multidisciplinär konferens [385].

Fysiologiska förändringar vid graviditet påverkar också absorption, farmakoki tik och metabolism. Därför finns risk för såväl relativ underdosering som överdos moderns del, samt icke-önskad exponering av fostret [393, 394]. Det finns dock inga tt cytostatikabehandling med dosering efter kroppsyta och njurfunktio för behandlingssvikt eller toxicitet hos gravida jämfört med icke-gravi man för dosering används i dag [385]. Cytostatika bör doseras efter längd och vikt [395].

Antiemetikaprofylax med metoklopramid och ondanset fostret. Betametason bör dock undvikas p.g.a. fallbe heter hos barn som exponerats för betametason i foste och hydrokortison som metaboliseras i placenta oc fostret [395].

Vascular endothelial growth factor (VEGF placentan och fostertillväxten under en normal gravidi med bevacizumab inte rekommenderas under graviditet [375

Samtliga cytostatika tillhör doc ge upphov till ökad frekvens av missbildningar el Risken för allvarliga fosterskador varierar samt rat och verkningsmekanismer. [381, 385, 396-398]

Under preimplantat 2 veckor efter konceptionen (3:e–4:e graviditetsveckan yot störst. Cytostatikabehandling (och strålning) und förväntas resultera i spontan abort. Under de följande 5 –50 efter konception, 4:e–9:e graviditetsveckan) och risk lingar. Den minskar sedan, särskilt efter 13:e–14:e gravi ssbildningar efter cytostatikaexponering i första trimest 10–20 % och cytostatikabehandling bör generellt undvikas [399 axthämning och mental retardation, liksom cancerinduktion. Efter en för missbildningar låg. Hos människan är dock CNS känsligt för skad utvecklingen. I andra och tredje trimestern är riskerna generellt betydligt lå ns ändå ökad risk för:

- fosterdö
- tillväxthämning
- CNS-påverkan med psykisk utvecklingsstörning
- benmärgshämning
- hörselnedsättning (cisplatin)
- cancerinduktion
- infektion
- prematur förlossning.

Remissversion

Cytostatikabehandling bör undvikas 3 veckor före förväntad förlossning respektive efter 35:e graviditetsveckan för att minska risken för infektioner och blödning hos moder och foster i samband med förlossningen [385, 393]. Efter förlossningen bör amningen läggas ned om cytostatikabehandling behöver ges.

Nedan finns en kort sammanställning av olika typer av cytostatika och erfarenheterna av behandling under graviditet [381, 385].

14.4.1 Platinumpreparat

Cisplatin liksom karboplatin har getts i andra och tredje trimestern utan p rkan på fostret. I en rapport av 37 cisplatinbehandlade foster påvisades måttlig edsättning i ett fall samt i ett fall cerebral ventrikelförstoring. I det senare fallet ation bleomycin-etoposid-cisplatin i 26:e veckan. I ett annat fall expon k ledde sepsis hos modern till prematur förlossning och barnet tv sh syndrom, håravfall och hörselnedsättning. I detta fall gavs r sep 400 Totalt 9 fall behandlade med kombinationen bleomycin on u har rapporterats [385]. Karboplatin har getts under gravi a 4 m ed paklitaxel, samtliga med normalt graviditetsutfall. I na har tolkats av 800 mg förordas tills vidare.

14.4.2 Mitoshämmare

Mitoshämmare som vincaalkaloiden ts står utan negativ effekt på fostret, och kan därför komma i f v a ling a trimestern om modern vägrar abort.

14.4.3 Taxaner

20 fall behandlade dra tredje trimestern utan komplikationer har rapporterats, va klita chi letaxel [385, 401]. Data från experimentella modeller tala nsad sp placenta av paklitaxel [393, 394].

14.4.4 F

P dofy xin at s os kan ge fosterskador och ökar risken för karcinogenes. Det bö dvin u av som bättre alternativ finns (paklitaxel, vinblastin) [385].

14.4.5 A le

Alkylerare so lfana och cyklofosfamid kan ge missbildningar i första trimestern. Denna risk minskar i andra o redje trimestern, men kan kvarstå vid stora doser eller långvarig exposition. Risken för ovariell insufficiens och negativ påverkan på framtida fertilitet ökar med den kumulativa dosen.

14.4.6 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.

Remissversion

14.4.7 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.

14.5 Komplikationer och långtidseffekter hos barn

En stor kohortstudie som inkluderade 1 170 gravida kvinnor med cance[illegible]v 779 erhöll cytostatika under pågående graviditet, har antytt ett samband m[illegible]llande cytostatika och låg födelsevikt samt mellan exponering för taxan c[illegible]ning [402]. 48 % av kvinnorna födde prematurt varav det i närmare [illegible]t orsakat till följd av förlossningsinduktion eller kejsarsnitt. A[illegible]ur förlossning i sig ökar risken för kognitiv påverkan hos ba[illegible]kan rekommenderas när så är möjligt [381, 385, 393, 403, 404[illegible] påvisa någon ökad risk för missbildningar hos de barn so[illegible] fosterstadiet jämfört med hos normalbefolkning[illegible]

Barn som har exponerats för cytostatika i fo[illegible]och[illegible]tt utveckla cancer. Andra ogynnsamma sena effekter[illegible]ba[illegible]so[illegible]erats för cytostatika i fosterstadiet har inte dok[illegible]och negativa effekter kan därför inte uteslutas.

En sammanställning av 84 barn[illegible]abehandling under graviditet, visade adekvat inlärning och[illegible]. [illegible]tidsuppföljning av barn äldre än 18 månader påvisade ing[illegible]logisk e[illegible]logisk utveckling [405].

Remissversion

KAPITEL 15

Palliativ vård och insatser

I Nationella vårdprogrammet för palliativ vård finns generella riktlinjer.

Det som är specifikt för äggstockscancer (ovarialcancer) tas upp under denna rubrik.

15.1 Behandling av subileus/ileus

Äggstockscancer är den gynekologiska cancerform som har högst [illegible] och palliativ kirurgi kan bli aktuellt. Det är av största vikt att en [illegible] erfarenhet av sjukdomsförloppet vid äggstockscancer är de [illegible] ställningstagandet och genomförandet av all palliativ kirurgi.

Livstidsrisken för en kvinna med äggstockscancer är [illegible] skede [406, 407] och total tarmobstruktion förekommer [illegible] ”terminalt ileustillstånd”. I tidiga skeden brukar [illegible] anastomosering, bypass av affekterat tarmparti [illegible] skeden kan konservativ behandling med [illegible] koliksmärta vara att föredra. Mindre [illegible] mag-tarmsystemet finns och i vissa [illegible] mot illamående och kräkningar [illegible] gastrostomi) för avlastning av [illegible]

Vid äggstockscancer finns [illegible] utbredd karcinomatos [illegible] funktionsdiagnostik [illegible] en tarmstent eller [illegible] mycket svårt [illegible] stor kirurgisk [illegible] valmöjligheter [illegible]

Hur man [illegible] individuella fallet, och jämförande studier ger relativt lite vägledning [410]. [illegible] riskfaktorer föreligger [410, 411]:

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

Vid äggstockscancer med utbredd växt i viscerala strukturer, bör man tänka på risken för viscerala koliksmärtor som en påtaglig smärtkomponent. Den smärtkomponenten kan förvärras

Remissversion

vid ensidig opioidanvändning, medan NSAID samt antikolinergt verkande spasmolytika såsom injektioner av butylskopolamin (Buscopan®) kan ha god effekt.

Vid utbredda metastaser kan betametason ges mot visceralt ödem med sekundär smärta [412].

Vid uttalade urogenitala och/eller enterogenitala fistuleringar kan man överväga att diskutera kirurgi med avledning av fistelsystemet som palliativ åtgärd. Detta bör dock diskuteras ingående med patienten och dess närstående, och man bör evaluera för- och nackdelar i kombination med förväntad livslängd. Det är i denna situation ytterst viktigt att ha helhetssyn och beakta livskvaliteten [413].

15.2 Behandling av malign ascites

Tumörprogress vid äggstockscancer karakteriseras inte sällan av å… sy… mg… nde ascites som inte längre svarar på antitumoral behandling. Paracen… (r…) a… vanligaste palliativa behandlingen men ger enbart kortvarig l… n… ller… en… tappningarna brukar bli allt kortare. Paracenteser är ocks… e… l … sk… infektioner, blödning, förlust av proteiner, tarmperfo… …ete… om… 414

För att skona patienterna upprepade paracenteser… …n… nde permanent tunnelerad tappningskateter användas [415]. P… …er… i att sko… tapp…ingen själva i hemmet och ansluter vid symtom ett asepti… …syst… …e… jämförande studien mellan paracentes och kvarliggan… …r… …si… …iv… …visat på en likartad symtomlindring och komplikationsfre… 416

Instillation av cytostatika i bukhål… …on… …an… …dlin… …r… beprövad metod för att lindra symtomgivande ascites v… …can… De… …däremot inga randomiserade studier som styrker effekten av dess… …I… …tros… …va och enkelarmade studier med mitoxantron intraperion… …på… …ativt go… …t (response rate på över 60 %) med acceptabla biverkning… 417 418 …ru… …arenhetsmässigt även cisplatin intraperitonealt, äv… …ska… …vade… …et är ännu mer begränsat. Båda preparaten finns upptagna i… …a regi… …bli… …å… …dikationen ascites vid äggstockscancer.

Tidigare fan… …nal… …é… …no… …nal… …antikropp riktad mot ett ytprotein på epitelceller, tillgängli… …ka i… …nat… …för behandling av malign ascites. Preparatet var dock behäftat m… …d… biv… …kn… …och… …avregistrerat sedan 2017. I dagsläget finns inga andra läkem… …reg… …d… …m… …lig… …ites och det finns inte heller något vetenskapligt stöd för att an… …da … …ti… …de… …ation.

Remissversion

KAPITEL 16

Omvårdnad och rehabilitering

Länk till Vägledning till bäckenrehabilitering och Nationella vårdprogrammet för cancerrehabilitering kommer att läggas in.

Remissversion

16.1 Kontaktsjuksköterska

Den nationella cancerstrategin styrker att varje patient ska erbjud[a] [e]r[s]o[n]l cancervårdande kliniken med syfte att förbättra informationen [o]m[r]å[d]e[n] patienten och vårdenheten och stärka patientens möjlighete[r] [i] [v]å[r]d (S[O]U 2009:11). Sedan 2010 finns en lagstadgad rätt till fast vår[d]k[o]n[t]a[k]t (S[F]S 2017:30).

Staten och Sveriges Kommuner och Landsting ha[r] [g]e[m]e[n]sam beskrivning av kontaktsjuksköterskans roll och funktion. D[e]n[n]a finns på Regionalt cancercentrum i samverkans hemsida.

Att patienten har erbjudits en namngiv[e] [k]o[n]t[a]k[t]sjuksköterska [d]o[k]u[m]e[n]teras i patientens journal och om möjligt registreras i k[v]a[l]i[t]e[t]sregister.

Kontaktsjuksköterskan ska vara [e]n [s]t[ö]d [u]nder [h]ela [s]jukdomsförloppet patienten befinner sig. Detta innebär att [d]e [f]l[e]sta [p]atienter [k]ommer i kontakt med flera olika sjuksköterska på flera olika kliniker under behandlingsförl[o]p[p]et. [T]ill [e]xempel [k]an [e]n [k]vinna med äggstockscancer när patienten läggs in för primärkirurgi är det [o]ftast [e]n [s]juksköterska [p]å [k]irurgkliniken som [t]a[r] [e]mot patienten och också är den som kommer att bli kontaktsjuksköterska.

Kontaktsjuksköterskan [h]a[r] [e]tt [s]amordnande [a]nsvar [f]ör [h]elheten i vårdkedjan och ansvarar för aktiva överlämningar [m]ellan [v]ård[e]n[h]eter och [v]id [u]tskrivningsbesked, informerar om fortsatt behandling och ser till att [r]ätt [i]nformation [s]kickas till patienten och närstående efter behov. Hon eller han samordnar [v]ilka [p]atienter som behöver fortsatt omvårdnad efter utskrivningen och bevakar ledtider.

Det är [e]tt [k]rav [a]tt [k]ontaktsjuksköterskan samt övriga sjuksköterskor som vårdar patienter [m]ed äggstockscancer har specialistutbildning i onkologi. Vården av kvinnor med äggstockscancer är avancerad och det krävs specialistkompetens för att kunna minska risken för biverkningar [o]ch [k]valificerad onkologisk omvårdnad och ge ett psykosocialt stöd.

16.2 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 (SOU 2009:11) och i de patientcentrerade kriterier som ska utmärka ett regionalt cancercentrum [419]. Min vårdplan är ett samlat dokument som ska uppdateras kontinuerligt. Vårdplanen skrivs för och med patienten. Läs mer på regionalt cancercentrum i samverkans hemsida.

16.3 Aktiva överlämningar

Under patientens tid i cancervården förekommer ofta överlämningar mellan olika vårdgivare. För att skapa en sammanhållen vårdkedja för patienter och de närstående ska alla överlämningar vara ”aktiva”.

Aktiv överlämning innebär att den som har ansvaret för patienten tar kontakt, muntligt och skriftligt, med nästa instans. Den som aktivt överlämnat har fortsatt ansvar till dess att mottagande instans bekräftat att de tagit kontakt med patienten. Uppstartade åtgärder och insatser inom omvårdnad, palliation och cancerrehabilitering ska följas upp, [illegible]deras och dokumenteras i Min vårdplan. För att patienten ska kunna vara delaktig i [illegible]rmation som hon vill ska överföras bör hon vara informerad om att en överlämning

16.4 Löpande cancerrehabilitering

Cancerrehabilitering syftar till att förebygga och minska de [illegible] existentiella följderna av en cancersjukdom och dess be[illegible] de närstående stöd och förutsättningar att leva ett så [illegible]. Se det Nationella vårdprogrammet för cancerrehabilitering.

16.4.1 Regelbunden behovsbed[illegible]rstående

Cancerrehabilitering är aktuellt under [illegible]ncersjukdom och framåt. Behovet av rehabilitering sk[illegible]tienten och de närstående ska återkommande få informatio[illegible] är vanliga och vilka insatser som erbjuds. I patientens skri[illegible]ncerrehabilitering ingå. Vissa rehabiliteringsbehov, till ex[illegible]ng livet ut.

Såväl patienter som nä[illegible]ngsinsatser. Närstående kan vara exempelvis partner [illegible] eller a[illegible]person som patienten anser sig ha nära relation till. Barn [illegible] hälso- och sjukvården har skyldighet att ge dem informati[illegible]sjukvårdslagen (2017:30) 5 kap. 7 §.

16.4.2 [illegible]ialiserad rehabilitering

All per[illegible] i [illegible]den ska göra grundläggande behovsbedömningar och ge gr[illegible]rehabilitering. Vid mer avancerade behov ska patienten alltid erbju[illegible]r med specialkompetens inom rehabilitering, exempelvis kurator, [illegible], arbetsterapeut, dietist och klinisk sexolog. Även andra professione[illegible]ska, läkare och tandläkare kan arbeta specialiserat med cancerrehabili[illegible].

16.4.3 Bedömningsinstrument

Vid bedömning av rehabiliteringsbehov rekommenderas användning av ett validerat instrument, exempelvis Hälsoskattning för cancerrehabilitering. Det är ett validerat frågeformulär där patienter med cancer skattar sina rehabiliteringsbehov. Det är vidare ett hjälpmedel för att få till ett strukturerat arbetssätt vid bedömning av rehabiliteringsbehov och även för att planera rehabiliteringsåtgärder. Hälsoskattning för cancerrehabilitering

Remissversion

Distresstermometern är ett annat validerat övergripande diagnostiskt hjälpmedel som också kan rekommenderas för strukturerad bedömning av rehabiliteringsbehov. Distresstermometern

16.5 Omvårdnad vid äggstockscancer

Avseende allmänna besvär vid eller av behandling hänvisar vi till Nationellt vårdprogram för cancerrehabilitering. Specifika besvär vid äggstockscancer och rekommendationer tas upp nedan.

16.5.1 Håravfall (alopeci)

Hårförlust (alopeci) är för många kvinnor med äggstockscancer (ovarial[illegible]åraste och mest fruktade biverkan av cytostatikabehandlingen. Den vanligaste [illegible]amen[illegible] äggstockscancer, kombinationen karboplatin-paklitaxel, ger totalt [illegible]vn, ögonfransar och den övriga kroppen. Vanligen inträffar detta [illegible]an det kan också ske gradvis 2–3 veckor efter den första behan[illegible] och efter avslutad cytostatikabehandling växer håret ut igen. [illegible] patienten på hårförlusten och ge stöd då hårförlusten [illegible]k [420].

Det finns begränsat vetenskapligt underlag för att[illegible] hårförlust då taxaner ingår i behandlingen [421]. Vid cyto[illegible]an taxan[illegible] vetenskapliga underlaget starkare för att nedkylning av hå[illegible] behandling av solida tumörer. Ytterligare studier av patientnyt[illegible] behövs.

Kontaktsjuksköterskan bör ordna m[illegible]ch informera om

- var patienten kan beställa
- att beställa peruk innan
- att det kan göra ont [illegible]
- att raka av sig hå[illegible]del vara ett sätt att uppleva kontroll
- att håret kan [illegible]växer ut
- att lägga [illegible]för att minska risken för stopp i detsamma.

16.5.2 [illegible] som är cytostatikautlösta

Re[illegible]

- [illegible]ning innan cytostatikabehandling.
- [illegible]etikabehandling.
- Utv[illegible]ietikabehandling inför nästa kur och justera vid behov.

Riskfaktorer för illamående och kräkningar vid cytostatikabehandling:

- Kvinnor besväras oftast mer än män
- Tidigare graviditetsillamående
- Åksjuka
- Om patienten tidigare fått cytostatikabehandling och mått illa
- Om patienten själv förväntar sig att må illa eller om patienten själv bedömer sig ha ökad risk för illamående

Remissversion

- Yngre patienter < 50 år
- Ångest och oro
- Dåligt allmäntillstånd
- Illamående vid narkos
- Stor tumörbörda framför allt i buken

Många kvinnor med äggstockscancer har flera av dessa faktorer och därför en stor risk för illamående.

Egenvård

Råd till patienten:

- Ät små mål, men ofta.
- Det är bättre att dricka mellan måltiderna än till maten.
- Undvik alltför fet mat om du mår illa och kräks.
- Undvik matlagning som ger matos, hellre kokt, k[illegible]t.
- Vädra före måltid.
- Vila efter måltid med huvudet högt.
- Salt mat kan dämpa illamående.
- Torr och knaprig mat som rostat br[illegible]lla på morgonen innan du stiger upp.
- Näringsdrycker kan vara ett a[illegible]
- Kontakta dietist för ytterli[illegible]v näringsdrycker.

Länkar

Slutrapporten: Utarbetande av evidensbaserade lokala riktlinjer för antiemetikaprofylax och -behandling vid cytostatikabehandling, strålbehandling och avancerad cancersjukdom samt riskbedömningsformulär

Patientbroschyr [illegible].

Riktlinj[illegible]statikabehandling på Onkologiska kliniken:

Universitetssjukhuset Linköping
RCC Uppsala/Örebro

16.5.3 [illegible] (fatigue)

Rekommendationer

- Informera patient och närstående om cancerrelaterad fatigue.
- Bedöm och utvärdera fatigue:
  - Upplever du någon trötthet?
  - Hur skulle du uppskatta din trötthet den senaste veckan på en skala 0–10 (NRS – numerisk skala)?
  - Vid 0–3: Informera om bakgrund och handlingsstrategier.
  - Vid 4–10: Förutom information, utred och behandla eventuella bakomliggande orsaker.
- Hur påverkar trötttheten dig i ditt dagliga liv?

Remissversion

- Överväg ytterligare stöd av fysioterapeut, dietist, arbetsterapeut eller kurator.

Fatigue är den trötthet som patienten kan drabbas av i samband med cancersjukdom och behandling. Det är en påfrestande, ihållande, subjektiv känsla av fysisk, psykisk, känslomässig och kognitiv trötthet eller utmattning som inte står i proportion till nyligen utförd aktivitet. Fatigue är vanligt vid äggstockscancer och inverkar negativt på patientens livskvalitet [422].

Fördjupad läsning hittas på https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/fatigue.pdf.

Egenvård

- Försök planera aktiviteter till den tid på dagen då du har som m
- Prioritera lustfyllda saker som ger energi. Spara energi till de
- Var fysiskt aktiv enligt din egen förmåga, hellre kortare p
- Om du behöver vila, försök ta flera korta stunder i stä
- Ta hjälp av andra (eventuellt råd från arbetsterape

16.5.4 Kognitiv påverkan

Rekommendationer

- Informera patient och närstående n biverkan till sjukdom och behandling.

Studier har visat att 75 % av ostatika upplevt kognitiva störningar under eller efte [423], kvarstod denna biverkan i månader eller år efter avslutad b na i samband med cytostatikabehandlin om olika områden av kognitionen såsom:

- sämre förm information, både muntlig och skriftlig
- sämre f
- min
- s
- l ande stimuli
- s

Den ök tokiner har en neurotoxisk effekt och förmodas vara en av de faktorer so tiv påverkan [424]. Även sänkta nivåer av östrogen påverkar kognitionen. för att utveckla kognitiva problem tros vara en genetiskt sämre förmåga att skyd 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 av cytostatika.

Remissversion

Egenvård

Råd till patienten:

- Anteckna, skriv lappar, bocka av utförda uppgifter
- Uppmuntra patienten att uppfatta det som sägs genom att återberätta
- Upprepa informationen flera gånger
- Stimulera tankeverksamhet genom till exempel korsord, sudoku
- Rekommendera fysisk aktivitet

16.5.5 Nutrition

Rekommendationer

- Screena alla äggstockscancerpatienter i samband med in
eller i samband med mottagningsbesök för att bedöm
- Kontrollera om patienten har
  - ofrivillig viktförlust
  - undervikt dvs. BMI < 20 för vuxna patient
  - ätsvårigheter som aptitlöshet, sväljnings-
- Om patienten har något av ovanstående
upprättas.
- Patienter med nutritionsproble

Remissversion

Patienter med äggstockscanc som nedsatt aptit, smakförändringar, illamående, nd med sjukdom och behandling. Detta leder till minskat nde orsaker till näringsproblem kan även vara smärtor, n plägg och psykiska faktorer. Orsaken måste utredas och förhindra undernäring är det viktigt att identifiera risk förlust över 10 % för vuxna eller över 5 % för äldre (över ska alltid påkalla uppmärksamhet vad beträffar näringsti

Den ideella *Dat ogi* har en webbplats med bra råd och information till

16.5.

Rekomm

- Informera patienter som opererats med lymfkörtelutrymning om riskfaktorer för att utveckla lymfödem, tidiga symtom på lymfödem och var man kan få behandling för lymfödem, då lymfödem i ett tidigt skede är lättare att åtgärda och behandla.
- I första hand rekommenderas egenvård och utprovning av kompressionsstrumpor.

Lymfödem kan uppkomma efter lymfkörtelutrymning eller på grund av tumörspridning till en regional lymfkörtelstation [199]. Prevalensen för att utveckla lymfödem vid äggstockscancer är 21 % [199]. Lymfödemen kan uppstå alltifrån några månader efter operation till flera år senare.

Tidiga tecken på lymfödem kan vara svullnad, trötthets-, tyngd- eller spänningskänsla i ett eller båda benen eller underlivet. Lymfödem till följd av kirurgi och onkologisk behandling innebär sällan några diagnostiska svårigheter men det är viktigt att utesluta andra orsaker till ödemet, t.ex. trombos, arteriovenös insufficiens eller hjärtsvikt.

Det är viktigt att hålla vikten inom normala gränser då övervikt är en riskfaktor för att utveckla lymfödem [425]. Det är också visat att fysisk aktivitet har många positiva effekter på kroppen och är viktigt i rehabilitering efter en canceroperation för att minska behandlingsrelaterade symtom som nedsatt styrka, kondition eller trötthet [426]. Det är viktigt att använda benet med lymfödem som vanligt trots svullnaden eftersom muskelarbetet påverkar blod- och ly positivt. Flertalet studier visar att styrketräning inte ökar risken för att utveckla et eller att man med träning inte försämrar ett befintligt lymfödem [427]. Benet kan ti der aktivitet vilket beror på ett ökat flöde i det venösa och lymfatiska s vanligen inom ett dygn.

Infektion är en riskfaktor för att utveckla lymfödem [425]. lymfkörtelutrymning i buken kan innebära en ökad infek är därför viktigt att hålla huden hel och mjuk med mjuk rengöra småsår noggrant. Vid tecken på infektion, , smärta, värmeökning, svullnad) bör patienten kontakta

Egenvård

Råd till patienten:

- Vid daglig användning av kom kompression var tredje månad.
- Håll huden mjuk och re
- Var uppmärksam på , feber och smärta i det svullna benet.
- Håll din vikt i
- Du kan me ge när du vilar.
- Undvik ycken som kan försvåra lymfflödet.

Se vida vårdprogrammet för cancerrehabilitering.

16.5.7 Fysisk aktivitet under behandling med cytostatika

Det k studier som visar på goda resultat av träning under cytostati . De patienterna klarar behandlingen bättre och har mindre besvär av biverkninga pel fatigue. De studier som finns är mest på patienter med bröstcancer men bör även vara applicerbara på patienter med äggstockscancer. Fler studier krävs dock på denna grupp [428-431].

Vid äggstockscancerbehandling finns några specifika tillstånd som tas upp nedan lite mer utförligt.

16.5.8 Komplikationer vid kirurgi

Se kaptilen 11.2.4 per och postoperativa komplikationer och bilagan om ERAS samt nationella vårdprogrammet för cancerrehabilitering där smärt- och illamåendebehandling och profylax mot

Remissversion

lymfödem samt övriga vanliga postkirurgiska besvär tas upp inklusive hur besvären bör handläggas.

Om tarmanastomoser utförts bör eventuell anastomosinsufficiens (läckage vid anastomosen), uppmärksammas. Det kan leda till peritonit, feber och kraftig buksmärta efter att patienten tidigare har haft ett normalt postoperativt förlopp.

Intra-abdominal abscess är vanligare om ingreppet har gjorts i en kontaminerad bukhåla. Symtomen kan vara feber, buksmärta och nedsatt allmäntillstånd.

Paralytisk eller mekanisk ileus kan leda till fekala kräkningar och ventrikelret[illegible]. Ytterligare symtom är utebliven gas- och faecesavgång och uppblåst buk.

Stora flöden ur en stomi eller kraftiga diarréer förekommer postoper[illegible]kluster kan ge elektrolytrubbningar. Vanligtvis stabiliseras tarmfunktionen[illegible] veckor till månader.

16.5.9 Perifer neuropati

Rekommendationer

- Utvärdera perifer neuropati inför varje [illegible]
- Patienter med smärtsam perifer neu[illegible]

Cytostatikainducerad perifer neur[illegible]d biverkan som inverkar på livskvaliteten. Förekomsten [illegible]tostatikaregim, dos per behandling samt den kumulativa dosen[illegible]d platinumpreparat, patientens ålder och neuropati av an[illegible]r tred[illegible]beräknas få neuropati och förekomsten är oftast l[illegible]behandlingar som inkluderar platinum och taxaner. Symto[illegible]under p[illegible]cytostatikabehandling men kan även förvärras efter a[illegible]dling[illegible]plever patienten smärta, parestesier eller domningar i d[illegible]s en kuddkänsla under fötterna. Vid påtaglig neuropati l[illegible]eller byta till en alternativ behandling.

En syst[illegible]cytostatikainducerad perifer neuropati identifierade 48 rand[illegible][432]. Översikten kunde inte identifiera något läkemedel e[illegible]rebyggande effekt mot perifer neuropati. Det finns en studie på brös[illegible]s taxotere som visar positiv effekt av förebyggande behandling med ky[illegible]men det behövs fler studier med positiv effekt av kylbehandling innan detta kan [illegible]eras, men det behövs fler studier med positiv effekt av kylbehandling nnan detta kan rek[illegible][433].

För patienter me[illegible]ytostatikainducerad 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 smärtsam neuropati jämfört med placebo [434]. Duloxetin finns registrerat för behandling av smärtsam diabetesneuropati. För kontraindikationer, försiktighet och interaktioner, se Fass.

Remissversion

Viss symtomlindrande effekt av smärtsam diabetesneuropati har observerats vid behandling med tricykliska antidepressiva (t.ex. nortriptylin) respektive gabapentin (antiepileptikum). Även om det vetenskapliga underlaget är begränsat vid cytostatikainducerad neuropati kan behandlingsförsök vara motiverat för selekterade patienter mot bakgrund av bristen på behandlingsalternativ [432].

Egenvård

Råd till patienten:

- Vid behandling med paklitaxel finns risk för perifer neuropati.
- Undersök regelbundet dina händer och fötter på grund av känselnedsä g.
- Använd lämpliga skor.
- Använd gångstavar vid balanssvårigheter.
- Smörj händer och fötter med mjukgörande kräm.

Remissversion

16.5.10 Omvårdnad vid behandling med m

Rekommendation:

- Regelbunden uppföljning och kontroll a
- Blodvärden kontrolleras regelbundet
- Informera pat om:
  - Olaparib tablett tas två gånger bletten får inte krossas, tuggas eller delas. Kan tas m
  - Olaparib kapsel tas två g ll. Kapseln från inte krossar, tuggas eller delas. Ska pslen får man inte äta på 2 h
  - Niraparib kapsel ta tuggas, krossas eller delas. Kan tas med eller utan m
  - Viktigt att ta tablett ersätts inte.

PARP-hämmar genom att blockera ett enzym som hjälper till att reparera dör. Idag används två olika PARP-hämmare vid äggst niraparib (Zejula®).

Läkemedlen under lång tid, ibland upp till flera år. Eftersom behand ar angeläget och viktigt med rehabilitering under b om möjligt.

16.5.10.1 Symtomkontroll och uppföljning under behandling

Rekomme tion:

Niraparib

- Regelbunden telefonkontakt med läkare eller kontaktsjuksköterska inför varje cykel dvs var 4:e vecka minst 6 månader. Kan därefter glesas ut efter medicinsk bedömning.
- Blodprovskontroll varje vecka under första cykeln, sedan en gång i månaden
- CT inför start samt efter 3 månader, därefter individualiserat intervall. Ca-125 följs regelbundet.
- Blodtryckskontroll en gång i veckan 1–2 månader sedan en gång i månaden

- Kreatinin inför start och därefter 1 gång/mån eller enligt ordination. Vid ökning kontrolleras eGFR.
- Leverstatus inför start och efter 1 månad. Därefter enligt ordination.

Olaparib

- Regelbunden telefonkontakt med läkare eller kontaktsjuksköterska inför varje cykel dvs var 4:e vecka minst 6 månader. Kan därefter glesas ut efter medicinsk bedömning.
- Blodprovskontroll var fjärde vecka
- CT inför start samt efter 3 månader, därefter individualiserat inter följs regelbundet.
- Blodtryck enligt läkares ordination
- Kreatinin inför start och därefter 1 gång/mån eller enligt ökn kontrolleras eGFR.
- Leverstatus inför start och efter 1 månad. Därefter

De vanligaste biverkningarna av läkemedlen är benm et (se avsnitt om biverkningar av PARP-hämmare).

Biverkningar till PARP är ofta låggradiga och lterat till dosreduktion eller utsättande av preparat görs.

Ibland kan PARP-hämmaren tillfälligt att återupptas i oförändrad eller sänkt dos. Ett såda behandlingen. Efter dosjustering eller behandlingsup kontrolleras tätare.

16.5.10.2 Benmärgspåverkan

Rekommendata

- Blodvärde
- Viktigt och värden som inte stiger trots utsättning av läke edas vidare pga risk för MDS/AML
- V en ombedjas kontakta sjukvården, lika så vid varar längre än vanligt.

B gen. Det kan ge anemi, leukopeni och trombocytopeni. Påve är den vanligaste biverkan vid behandling med PARP-hämmare och kräver o ibland även paus i behandlingen. Därför ska blodvärdena kontrollera fter paus eller dosjustering behövs extra provtagning.

16.5.10.3 Illamående

Rekommendation:

- Utvärdera insatt antiemetikabehandling, oftast räcker det med metoklopramid.
- Niraparib, som endast ges en gång dagligen, rekommenderas att ta till kvällen för att minska illamående
- I övrigt se egenvårdsråd under cytostatikautlöst illamående (avsnitt 16.5.2)

Remissversion

Illamående är en vanlig biverkan för båda läkemedlen, dock vanligast vid Olaparib. Kräkningar är mer sällsynt. Illamåendet är oftast mest besvärande i början av behandlingen och försvinner ofta efter 3–4 cykler.

16.5.10.4 Trötthet, orkeslöshet, sjukdomskänsla

För råd se under trötthet, fatigue vid cytostatikabehandling.

- Uteslut andra orsaker som till exempel anemi då detta är vanligt förekommande.
- Rekommendera fysisk aktivitet. Det här är en trötthet som inte går a bort

16.5.10.5 Nedsatt aptit och förändrad smak, matsmältningsbesvär och magsmärtor, halsbränna, tarmbesvär

Rekommendation:

- Observera risk för undernäring
- Vid behov ta kontakt med dietist
- Tänk på eventuell magkatarr. Läkemedel s
- Ge råd kring förstoppning eller diarré era me del vb.
- I övrigt se egenvårdsråd under cyto

Båda läkemedlen kan orsaka dessa biver

16.5.10.6 Hypertoni

Rekommendation:

- Då båda läkemed vanligt vid behandling med olaparib) så ska blodtryc
  - Niraparib e en gång i månaden
  - Olaparib
- Komb PARI evacizumab ökar risken för högt blodtryck. Följ rut l a vid B vacizumab.

B br ekommande. Vid högt blodtryck rekommenderas att med rin ia p rden för fortsatt uppföljning.

16.5.10.7 Hjärtklappning, andfåddhet

- Hjärtkl ningar är en vanlig biverkan hos patienter som står på niraparib. Hjärtklappning är inte far men kan kännas mycket obehagligt. Fundera över 24 timmars EKG om hjärtklappningen inte upphör efter att behandlingen har sats ut.
- Uteslut anemi då detta kan ge både hjärtklappning och andfåddhet.
- Viktigt att rapportera förvärrade luftvägssymtom till läkare då detta kan behöva utredas ytterligare.

Remissversion

16.5.10.8 Huvudvärk, yrsel

- Tänk på att inte köra bil vid yrsel

16.5.10.9 Inför kirurgiska ingrepp och strålbehandling

Behandling med PARP-hämmare rekommenderas pausas minst tre dagar och blodstatus ska kontrolleras före planerad kirurgi. Efter kirurgi kan behandling med PARP-hämmare återstartas när patienten har bedömts återhämtat sig och såret har läkt (rekommendationer enligt personlig kommunikation med representanter för Astra Zeneca samt GSK). Behandling med PARP-hämmare behöver inte i regel avbrytas inför nålbiopsi eller ingrepp hos t[illegible] ock rekommenderas individuell bedömning vid benmärgsuppression.

Behandling med PARP-hämmare rekommenderas pausas minst [illegible] och kan återstartas inom fyra veckor förutsatt blodstatus me[illegible]

16.5.10.10 Vaccination

Generellt gäller att vaccinering rekommenderas [illegible] under behandling med PARP-hämmare. Vaccinstud[illegible] behandlats med PARP-hämmare men det finns i nul[illegible].

16.5.11 PPE, hand-fots[illegible]

Rekommendationer

- Patienter som pla[illegible] bicin ska informeras om tidiga symtom och te[illegible] digt informera vårdgivaren vid symtom.
- Informer[illegible]
  - Monit[illegible] kliniska fynd på PPE.
- Vid[illegible]
  - [illegible] klingat av
  - [illegible] behandling
  - [illegible] ställning till att avsluta behandlingen
  - [illegible] ttillstånd
  - [illegible] behandling.

Palmoplantar e[illegible] dysestesi (PPE), eller hand-fotsyndromet, är en relativt vanlig biverkan av cytostatika. Vid äggstockscancer är pegylerat liposomalt doxorubicin (PLD) de vanligaste cytostatika som kan ge PPE.

De första symtomen på PPE är dysestesi och stickningar i handflator, fingrar och fotsulor och erytem, som kan leda till brännande smärta med torrhet, sprickor, fjällning, sårbildning och ödem. Handflatorna drabbas oftare än fotsulorna. PPE uppträder oftast under de första 2–3 behandlingarna, på grund av dess kumulativa effekt, men kan även uppkomma senare. Några validerade riskfaktorer för att utveckla PPE finns ännu inte förutom dosintensitet, vilken kan modifieras genom dosreduktion eller förlängning av kurintervallet.

Remissversion

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 [435].

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 mjukgörand
- Kontakta den behandlande enheten om du känn PP
- Kalla hand- och fotbad kan förebygga och li

Remissversion

16.5.12 Prematur menopaus

Kvinnor som hamnar i iatrogen menop d kscancer kan p.g.a. östrogenbristsymtom få en försämra Of klim kteriella symtomen mer uttalade vid en hastig förändring a n nal esvär med svettningar och värmevallningar åtföljd av dåli verka den sexuella lusten via nedsatt stämningsläge [436] den sexuella drivkraften. HRT kan rekommenderas till k r äggstockscancer upp till naturlig menopausålder [437]. oblem och smärta i vagina och därmed svårigheter vid sam ade lub ation. Lokal östrogenbehandling kan avhjälpa dessa besvär och kscancer.

Äggstockarn både osteron. Vid en utslagen äggstocksfunktion sjunker te [438] vilket kan vara associerat till sexuella problem och ned [439]. Testosteron är ett viktigt könshormon för det sexuella vid sexuell upphetsning [440]. Symtomen vid t lust och gensvar [441].

Huru testoster t är en bidragande faktor till sexuell dysfunktion vid äggstockscancer är inte stud Ett antal har däremot visat en förbättrad sexuell funktion med testosteron kvinnor med en sexuell dysfunktion men utan cancer [440]. Testosteronbe dling är i dag enbart godkänt till kvinnor med symtom på testosteronbrist efter ooforektomi. I de enda randomiserade behandlingsstudien av testosteron efter cancer som finns fann man ingen förbättring vid behandling av 150 kvinnor jämfört med placebo avseende sexuell funktion. Dock var det en blandning av olika cancerpatienter och ej validerade frågeformulär. Ytterligare studier behövs inom området.

16.5.13 Sexuell funktion vid äggstockscancer

Sammanfattning och rekommendationer

- Minst hälften av patienterna upplever sexuell dysfunktion efter behandling för äggstockscancer.
- 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 funk[illegible]n.
- Alla kontaktsjuksköterskor och behandlande läkare ska kunna samt[illegible]dervisa enligt PLISSIT-modellens två första nivåer.
- Östrogen för lokal och systemisk behandling kan förskrivas v[illegible]ancer
- Glidmedel och lokal östrogenbehandling kan lindra vid to[illegible]a i[illegible]a.
- Ändrad sexuell teknik och sexuella hjälpmedel kan min[illegible]a [illegible]och f[illegible]ätt stimuleringen vid sex.
- Patienten ska vid behov erbjudas kontakt med kl[illegible]för[illegible]r p sexualiteten påverkas av sjukdomen såväl und[illegible]behandlingarna.

Remissversion

Bevarad sexuell funktion är en viktig del av k[illegible]er ca[illegible]d[illegible]gen [442, 443]. Försämrad sexuell funktion är associerad[illegible]v[illegible]all[illegible]ho[illegible]överlevare [444].

Det finns få studier som utvärderat s[illegible]b[illegible]r[illegible]för äggstockscancer. I den enda prospektiva studien med få [illegible]av[illegible]fo[illegible]r[illegible]sexuell funktion [445]. I retrospektiva studier anges att f[illegible]d b[illegible]ndl[illegible]ärastockscancer upplever minskad tillfredsställelse med sin sexu[illegible]mi[illegible]ll Ti[illegible]n [446-448]. Kvinnorna rapporterade minskad se[illegible]artn[illegible]samlag, [illegible]torrhet, minskad känsla i slidan och nedsatt möjlighet att f[illegible]Pa[illegible]O[illegible]apporterade i högre grad en försämring. Lustproblem och g[illegible]ök[illegible]efter cy[illegible]statika, likaså om behandlingen resulterade i prematur menop[illegible]ie va[illegible]ku[illegible]ssocierade till lägre östrogena nivåer, trots HRT [448].

Många k[illegible]sto[illegible]n[illegible]m[illegible]ett aktivt sexliv före sjukdomen återupptar det efter b[illegible][449]. [illegible]e [illegible]ötande 232 kvinnor efter och under behandling för äggsto[illegible]an[illegible]d[illegible]it[illegible]elt aktiva senaste månaden. Prediktorer för att återuppta s[illegible]ll a[illegible]et[illegible]ng[illegible]med partner efter avslutad behandling [447]. Bland de som inte återu[illegible]ng[illegible]xue[illegible]itet[illegible]4[illegible]% utan partner. Andra hämmande faktorer var nedsatt lust, fysiska p[illegible]le[illegible]fatigu[illegible]partnerproblem.

16.5.13.1 Samtal om sexualitet

Det är viktigt att [illegible]kvinnan i sitt sociala sammanhang för att förstå vilka råd och vilken information hon kan bli hjälpt av. Samtalet kring sexualitet behöver inte vara svårt om man är van att ställa dessa frågor. Trots detta var det i en studie bara 25 % av läkarna och sköterskorna som diskuterade sexualiteten trots att de flesta trodde att behandlingen påverkade patienternas sexuella funktion [450]. Att tidigt i behandlingen visa en öppenhet kring frågor om sexuell funktion gör det lättare för patienten att vid senare dysfunktioner våga ta upp frågan [449].

En speciell modell för olika nivåer av intervention som kan hjälpa vid sexuella problem har utarbetats av läkaren och sexologen Annon [451]. Denna modell kallad PLISSIT-modellen ska

kunna användas av olika professioner utifrån kompetens och ge utrymme för en rad olika behandlingsalternativ.

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)

För mer och utförligare information kring sexuell hälsa se:

Vägledning till bäckenrehabilitering och Nationellt vårdprogram för cancerrehabilitering

Vid uttalade sexuella besvär bör patienten erbjudas kontakt med k

16.5.14 Dyspareuni – smärta vid samlag

Ytlig dyspareuni innebär smärta i yttre genitalia, vulva
dyspareuni kan orsakas av bristande lubrikation. De
skyddsmekanism för smärta vid penetration. Sek
vilket underlättar penetration. Lubrikationen i
Vulvasmärta och vaginism är andra orsake
kvinnor som genomgått behandling för
och nära samarbete med behandlaren
teknik liksom kognitiv beteendete
en försnävning eller förkortnin

är vanligt hos
kravs ett förtroendefullt
ig, råd kring sexuell
. Om operationen lett till
vaginalstav vara till hjälp.

Remissversion

KAPITEL 17

Egenvård

17.1 Nationella riktlinjer

Socialstyrelsens nationella riktlinjer för sjukdomsförebyggande metoder är a bara även under cancerbehandlingen. De innehåller kunskaps- och beslutsstöd i m enten och rekommenderar olika typer av rådgivning.

17.2 Rökning

Om patienten är rökare bör kontaktsjuksköterskan inform ti eh er vid operation och strålbehandling, och hänvisa patient hj vi r den eller den specialiserade vården som kan ge hjälp med rök 453-459]. ie na ks ringa den nationella Sluta röka-linjen 020-84 00 00 elle hemsidan.

17.3 Komplementär och alternativ medicin

Kontaktsjuksköterskan bör informer a o r och alternativ medicin kan påverka effekterna av cancerläken 460 461].

17.4 Alkohol

Kontaktsjuksköterska a uppmärksam på sina alkoholvanor under alla typer av ka risken för komplikationer och biverkningar [462-464

Patienter so för att nd ina alkoholvanor kan ringa den nationella Alkoholl 48 be hemsidan.

17.5 Egenvård vid komplikationer och biverkningar

Se Omvårdnad vid äggstockscancer avsnitt 16.5.

Remissversion

KAPITEL 18

Uppföljning

Rekommendationer

- Kvinnor som genomgått primärbehandling för äggstockscancer och är i komplett remission bör kontrolleras regelbundet var 3:e–4:e månad de första 2–3 åren, därefter var 6:e månad under sammanlagt 5 år.
- Vid kontrollen bör en klinisk undersökning inklusive gynekologisk undersökning och vaginal ultraljudsundersökning göras. Gynekologisk ultraljudsundersökning ger tilläggsinformation.
- Värdet av att regelbundet kontrollera CA 125 är oklart. Beslut om detta bör därför göras utifrån en diskussion med patienten.
- Kontroll med bild- och funktionsmedicinska undersökningar bör göras vid misstanke om sjukdomsåterfall.
- Kvinnor som genomgått fertilitetsbevarande kirurgi bör följas av specialist med kompetens inom äggstockscancer med tumörmarkörprovtagning och gynekologisk undersökning inklusive gynekologisk ultraljudsundersökning.
- För patienter som inte är i komplett remission efter avslutad primärbehandling blir uppföljningen individualiserad med avseende på frekvens och innehåll.

Remissversion

Syftet med uppföljning och kontroller efter avslutad primärbehandling är flertaldigt. Regelbundna kontroller syftar till att upptäcka återfall och handlägga behandlingsrelaterade biverkningar samt ge möjlighet till studier i cancerrehabiliterande syfte. Vidare finns ett behov från sjukvårdens sida att utvärdera och förbättra rutiner och behandlingar.

18.1 Hitta återfall

I dag saknas det övertygande bevis för ökad överlevnad med ett kontrollprogram. Inom de 2 första åren har ca 75 % av alla patienter som är i komplett remission att få ett återfall. Kontrollerna syftar till att upptäcka sig från regelbundna kontroller till en individualiserad uppföljning. Vi har valt att följa rekommendationer från ESMO (European Society of Medical Oncology) där kontroller rekommenderas var 3:e månad under de första 2 åren, var 4:e månad under år 3, och därefter var 6:e månad år 4 och 5 [465]. Dessa rekommendationer är även i enlighet med amerikanska riktlinjer, NCCN guidelines.

Det finns inte någon forskning som entydigt visar hur asymtomatiska patienter med äggstockscancer (ovarialcancer) bör följas. Cochrane har i en systematisk översikt publicerad 2014 identifierat endast en randomiserad studie som utvärderat värdet av att följa CA 125 hos patienter i komplett remission efter avslutad primärbehandling [466, 467]. I denna studie kunde man inte påvisa någon överlevnadsvinst för patienter med tidig upptäckt av återfall med stigande CA 125 och tidigt insatt cytostatikabehandling, jämfört med patienter som endast följdes kliniskt och behandlades vid symtomgivande återfall. I studien har man dock inte analyserat om tidig upptäckt och möjlighet till återfallskirurgi har betydelse för överlevnad. Gruppen som genomgick

uppföljning med CA 125 fick i genomsnitt 5 fler månader med cytostatika, och livskvaliteten var sämre. Evidensstyrkan i denna studie bedöms som begränsad.

Även om det för närvarande inte förefaller finnas någon stor överlevnadsvinst med CA 125-monitorering bör för- och nackdelar med CA 125-monitorering noga diskuteras mellan behandlingsansvarig läkare och patient. På ASCO-mötet 2017 presenterades en interimsanalys av DESKTOP III-studien där det sekundära effektmåttet progressionsfri överlevnad (PFS) var en kliniskt signifikant ökning av PFS på drygt 5 månader till förmån för de som opererats och med acceptabel sjuklighet. Preliminärt förväntas analysen av det primära effektmåttet totalöverlevnad (OS) vara klart 2019 (du Bois interim Desktop111).

I GOG 213 som presenterades vid ASGO och IGCS 2018 randomiser[illegible]r med sitt första återfall av äggstockscancer till kirurgi med efterföljande cytost[illegible]st cytostatika. Sekundärkirurgi ökade inte total eller progressionsfri [illegible]ter som genomgått återfallskirurgi.

Sammanfattningsvis finns i dag vetenskapligt stöd för förlä[illegible] makroskopisk tumörfrihet uppnås vid sekundärkirurgi, [illegible]ökad total överlevnad vid sekundärkirurgi trots makrosko[illegible]ommer mer än 6 månader efter avslutad primärbehandlin[illegible]

80 % av alla återfall som diagnostiseras i samb[illegible] asymtomatiska [468]. Det finns inga säkra data avseende v[illegible]rmarkör, radiologisk undersökning) som har stör[illegible]468, 469]. Vidare finns inga studier som påvisar nyttan med [illegible] vid uppföljning av asymtomatiska patienter. ESUR ([illegible]ology) har utifrån en konsensuskonferens kommit m[illegible] med äggstockscancer bör genomgå DT-undersökning [illegible] därefter först vid misstanke om återfall [470]. Studierna h[illegible] regelbundna DT-kontroller skulle vara till nytta för att upptä[illegible]anga PFI och överlevnad.

18.2 Vad vill patienterna själva med uppföljningsbesöket?

Få studier [illegible]ekologisk cancersjukdom själva ser på uppföli[illegible]ng. I en brittisk enkätstudie upplevde 89 % av alla patient[illegible]kontroller hos en specialist [471]. Vidare uppgav en m[illegible]ning för CA 125 var den viktigaste åtgärden i samband me[illegible] önskade veta om de hade återfall eller inte, även om det inte medfö[illegible]dsvinst. I en nyligen publicerad studie valde dock de flesta att inte följa CA 125 [illegible]onen att rutinkontroll av CA 125 inte förlängde överlevnaden [472]. Det finns äv[illegible] visat att kontrollbesök med CA 125 ökar ångest och oro för återfall [473, 474], någ[illegible]kvinnorna inte tycker de får tillräcklig hjälp/stöd med av sjukvården [475].

18.3 Vårdnivå för kontroller

Få studier belyser frågan om på vilken vårdnivå patienter med äggstockscancer bör kontrolleras. Uppföljning via kontaktsjuksköterska kan vara ett komplement för psykosocialt stöd. Det finns studier som visar att kvinnorna är mer tillfredsställda med vården vid individualiserad sjuksköterskeledd uppföljning i stället för konventionell läkarkontroll med motiveringen att de då får mer tid att prata om psykosociala aspekter av sin sjukdom [476, 477].

Remissversion

18.4 Utredning och behandling av behandlingsrelaterade biverkningar

RCC i samverkan ger vägledning för bäckenrehabilitering med rekommendationer om utredning och behandling.

Uppföljning efter fertilitetsbevarande kirurgi

Det saknas helt studier om hur uppföljningen efter fertilitetsbevarande kirurgi hos kvinnor med äggstockscancer bör vara utformad. Det finns däremot ett antal artiklar som beskriver utfallet av graviditet, och överlevnad efter fertilitetsbevarande kirurgi bör följas av specialist med kompetens inom äggstockscancer. I de flesta studier har patienterna följts var 3:e till med klinisk och gynekologisk undersökning, gynekologiskt ultraljud och kontroll [211], [478-480]. Kvinnor som behandlats för cancer under de senaste 6 månaderna rekommenderas inte hormonell antikonception på grund av ökad risk för venös trom [481].

18.5 Postoperativ uppföljning specifikt efter äggstockscancerkirurgi

Kontaktsjuksköterskan bör följa upp patienten kontakt hem beroende på kvarvarande postoperativa symtom speciell

- tarmfunktion
- blåsfunktion
- flytningar
- lymfsvullnad/läckage
- blödningar
- illamående
- smärta
- sårets utse ning
- psykos

18.6 Uppföljning av borderlinetumörer

Se avsnitt 13.6.

18.7 Uppföljning av asymtomatiska kvinnor med ärftlig risk

Se avsnitt 6.2 Ärftlighet.

Remissversion

18.8 Hormonsubstitution (HRT) efter avslutad primärbehandling

Rekommendationer

- Patienter som efter genomgången primärbehandling hamnat i prematur menopaus kan få hormonsubstitution utan ökad risk för återfall eller försämrad överlevnad. Om patienten är hysterektomerad rekommenderas substitution med östrogen enbart. (⊕⊕⊕)
- Patienter med prematur menopaus bör erbjudas hormonsubstitution [illegible] naturlig menopausålder. (⊕⊕)
- Hos patienter som bör eller vill undvika hormonsubstitution k[illegible] antidepressiva läkemedel erbjudas. (⊕⊕)

Remissversion

Drygt 20 % av alla patienter med äggstockscancer är i pr[illegible] majoritet kommer att genomgå behandling som leder [illegible] uttalade klimakteriella symtom än vid den gradvisa [illegible] naturlig menopaus. Symtomen domineras av sön[illegible] och sexuella problem. Prematur menopaus ut[illegible] en ökad risk för osteopeni, osteoporos [482, 483, 484] [illegible] öad dödlighet[485]. Kvinnor < 40 år vi[illegible] vad som är standard vid HRT mellan [illegible] östradiol) [482]. Medicineringen s[illegible]

Li och medarbetare identifier[illegible] studier om hormonsubstitution hos p[illegible] endast en randomiserad kontrollstudie [486]. St[illegible] inte är associerad me[illegible] [487, 488]. I en kohortstudie hade patienter so[illegible] HRT efter äggstockscancer efterlyses. Det saknas studi[illegible] tumörens histologi har betydelse för rekomme[illegible]

Det finns av[illegible] kontrollerade studier med icke-hormonella preparat som v[illegible] framför allt värmevallningar. I en översiktsartikel om ve[illegible] bröstcancer från 2016 konstateras att antidepressiva (venla[illegible] patienter där man vill undvika hormonsubstitution. Man skriver d[illegible] generellt sett inte är lika effektiva som traditionell hormonsub[illegible] 490].

Vidare har The [illegible]hrane 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 [491-493].

18.9 Hormonell antikonception och substitution vid HBOC, BRCA-mutation och Lynchs syndrom

Östrogensubstitution rekommenderas till kvinnor med HBOC, BRCA-mutation respektive Lynchs syndrom vid tidig menopaus efter riskreducerande salpingooforektomi (RRSO).

Behandlingen bör ske fram till naturlig menopausålder för att ge en bättre livskvalitet och minska riskerna för osteoporos, hjärt-kärlsjukdom och CNS-sjukdom. Individuell symtombedömning görs avseende fortsatt hormonsubstitution efter 50 års ålder. Det finns inga studier kring val av administrationssätt vid östrogensubstitution till kvinnor med ärftlig bröst- och äggstockscancerrisk. Vi rekommenderar i första hand transdermal östrogensubstitution i kongruens med nationella riktlinjer till kvinnor utan ärftlig riskökning (hormonbehandling i klimakteriet, SFOG 2010, rapport 67) [494]. Få studier har adresserat risken för bröstcancer vid ERT/HRT hos BRCA-mutationsbärare efter RRSO. Publicerade fall-kontrollstudier har inte kunnat påvisa någon riskökning [495-497]. En prospektiv kohortstudie påvis ingen riskökning för bröstcancer med östrogensubstitution efter RRSO vid BRCA1-mutati fter 10 års uppföljning var risken för bröstcancer signifikant högre för HRT än E 498 fynd visar behovet av ytterligare studier kring gestagensubstitutionens negativa hos innor med BRCA-mutation och kvarvarande uterus efter RRSO.

Kvinnor med genomgången bröstcancer ska generellt inte er efter beroende på typ av bröstcancer och om profylaktisk mast med patientens bröstonkolog. Denna fråga är viktig då genomgå RRSO om det medför klimakteriesymtom (se nitt 6.2 Ärftlighet).

Hysterektomi kan om kvinnan så önskar öve RSO om samtidig indikation för det föreligger, t.ex. myom, blödningsr oxifenbehandling efter bröstcancer. Risken för endometri efter 5 respektive 10 års tamoxifenbehandling [499]. Kom med minimalinvasiv teknik ligger kring 9 procent [500] och b samtidig hysterektomi vid RRSO. Även ålder vid RRSO för hysterektomi då tidslängd av gestagenskydd vid ERT påver 498].

Även kvinnans inställni uterus och östrogensubstitution bör adresseras. Det finns ler studier kring rekommendationer av val av gestagensky . Levonorgestrelspiral förefaller lämplig då den kan sättas i ger blödningsfrihet och lägre nivå av hormon i blodbanan. studie visade en minskad risk för äggstocks- och endomet cerrisk med gestagenspiral [501].

Kvinnor so och inte har aktiv barnönskan ska rekommenderas k ation inte föreligger), detta oavsett om profylaktisk ma as studier avseende typ av p-piller och äggstocksskydd, men ju läng skyddseffekt [502]. Vid insättning av behandling gäller sedvanliga riktlinjer ndikationer.

En observati visar en skyddseffekt mot endometriecancer vid användning av kombinerade p- 1 år (HR 0,39) hos kvinnor med Lynchs syndrom [503].

Remissversion

KAPITEL 19

Underlag för nivåstrukturering

Rekommendation rörande nationell och regional nivåstrukturering i cancervården finns i SKL:s diarienummer 11/3031 2016-12-09

RCC i samverkan lämnar inom området regional nivåstruktur rekommendationer till landsting/regioner:

3. Äggstockscancer

att primärbehandling samt behandling vid progress eller å utföras vid högst 6 sjukhus i landet, ett sjukhus i varje

Remissversion

19.1 Motivering och förutsättningar för RCC i samverkans rekommendationer

Behandlingen av äggstockscancer (ovari samt operationsteknisk färdighet och att säkra en jämlik vård för alla m behandlingsmetoder kan enbar Resultat i litteraturen pekar äggstockscanceroperation behövs minst tre, troli ska kunna vara från äggstockscancer volymer, dvs ska utreda benigna patienter so

nhet i bedömningarna ntralisering är nödvändig för förbättrade ter med större volym av patienter. nst 30 tthålla kvaliteten. Eftersom det på varje klinik för att en vid behov husvolym vara ännu större, sannolikt minst 100 på kontinuerliga förbättringar vid högre cirka 700–750 äggstockscancerpatienter per år som äggstockscancerfall som sedermera visar sig vara tillkommer cirka 200 patienter samt 25–50 kirurgi och palliativ kirurgi.

R har minst 3–4 gynekologiska certifierade tumörkirurger för att ggstockscancerpatienter per år, för att centrat ska erhålla tillräck kompetensen ska bibehållas och utvecklas. För att även klara av att ha gynekolog beredskap för konsultation och eventuellt operation alla dygnets timmar alla avs det att vart högvolymcentrum har minst 4 gynekologiska tumörkirurger stockscancerpatienterna.

Kvalitetskrav för utförande av äggstockscancerbehandling.

	Struktur	Process	Resultat
Vård	Befintlig specialkompetens: • gyn. tumörkirurg • gynonkolog • gyn. kunnig bilddiagnostiker • gyn. kunnig patolog/cytolog • specialkunnig anestesiolog • specialiserade kirurger • specialiserade sjuksköterskor • onkologi-sjuksköterskor • kurator/psykolog • dietist • sjukgymnast med särskild kompetens t.ex. lymfterapi • stomiterapeut/sjuk-sköterska • klinisk sexolog • postoperativ IVA-vård Tillgång till dessa resurser bör finnas varje vecka året runt	Befintliga fungerande processer: • multidisciplinära konferenser (MDK) regelbundet året runt • definierad och utvecklad vårdkedja kring gyncancerprocessen (hemsjukvård-länssjukhus-universitetssjukhus) • öppenvårdssamarbete • multidisciplinära operationer • egen bakjour (gyntumörkirurg) • endoskopisk kirurgi	• INCA-registrering i alla gyncancerregister med god täckningsgrad • Följsamhet till nationella vårdprogram • Europeisk standard av vårdresultat
Kompetens Utbildning Fortbild	[illegible] • [illegible]bildningsmöjlighet • [illegible]utbildning	• Deltagande i vårdprogramsarbete lokalt, regionalt och nationellt • Deltagande i INCA-arbetet lokalt och nationellt • Ev. kursarrangör Certifierat utbildningscenter för tumörkirurgi och gynekologisk onkologi	• Utbildning av nya subspecialister i gynekologisk tumörkirurgi med cancervård • Utbildning av nya gynonkologer • Arbete i Tumör-ARG, SOF
Forskning & utveckling	• Akademiska tjänster (professur/lektorat/ docentur) • Utvecklings- och forskningsmiljö som genomsyrar verksamheten	• Forskarutbildning • Deltagande i nationella och internationella multicenterstudier	• Forskningsresultat publicerade • Forskningsanslag • Disputerade läkare och sjuksköterskor

KAPITEL 20

Kvalitetsregister

I Svenska kvalitetsregistret för gynekologisk cancer registreras äggstocks- (ovarial-), tubar-peritonealcancer och cancer abdominis inklusive borderlinetumörer. Alla regi[illegible]er deltar i registreringen. Dokumentation inklusive styrdokument och blanketter finn[illegible] INCA-plattformen. Registret är uppbyggt på INCA-plattformen.

När ett nytt fall av äggstockscancer anmäls i INCA via webben tas i[illegible] om [illegible]d av en monitor på RCC som identifierar och kontrollerar data och därefter[illegible]en[illegible]i cancerregistret. Om data saknas eller är felaktiga skickas uppgifte[illegible]a t[illegible]pe rapportör för komplettering. Rapportören är den gynekolo[illegible]ör[illegible]rg operationen samt den gynonkolog som handlägger patie[illegible]älp cancerregistrering och uppföljning i INCA organisera[illegible]

Via INCA-systemet görs täckningskontroll gente[illegible]g[illegible]na[illegible]s sker i samråd med statistisk expertis i första hand från Regi[illegible]Väst. An[illegible]dare kan se avidentifierade data för landet och identifie[illegible]

Rapportering sker enligt följande:

- Äggstockscancerfall anmäls d[illegible]b[illegible] www.cancercentrum.se/IN[illegible]

Vårdprogramgruppen för[illegible]ncer har ett na[illegible]et med styrgruppen för det svenska kvalitetsregist[illegible]et har infört PREM (patient related experience measure[illegible]tai[illegible]att pat[illegible]rapporterade prebehandlingsdata och PROM (patient related o[illegible]sure[illegible]s

Remissversion

KAPITEL 21

Kvalitetsindikatorer och målnivåer

De nationella kvalitetsindikatorerna ska stödja kvalitetsjämförelser, säkerh förbättringsarbete samt forskning och utveckling. Indikatorerna avspe ktiv som ryms inom begreppet god vård, det vill säga att vården ska vara kun och ändamålsenlig, säker, patientfokuserad, effektiv, jämlik och ges i

Vårdprogramgruppen har utgått från de övergripande indika definierats under arbetet med Socialstyrelsens nationella r ven identifierat ytterligare indikatorer specifika för äggstoc

	Kvalitetsområde	Indikator	Målnivå
I	Kunskapsbaserad och ändamålsenlig vård, effektiv vård, jämlik vård	Täckningsgrad	> 95 %
II	Kunskapsbaserad och ändamålsenlig vård, effektiv vård, jämlik vård	R tal y is)	Relativ 5-årsöverlevnad i totalmaterialet: > 50 % och förbättrad för vart år
III	Säker vård	Andel patienter med självrapporterad och läkarbedömd behandlingskomplikation enligt Clavien-Dindo	Data saknas, men kommer framöver att tas fram.
IV	Säker vård	Andel patienter som avlidit i behandlingskomplikation	< 3 %
V	Kunskapsbaserad och ändamålsenlig vård	Andel patienter med stadium II–IV som är tumörfria efter primärbehandling (= responsbedömning)	> 75 %
VI	Kunskapsbaserad och ändamålsenlig vård	Andel primäropererade patienter med epitelial äggstockscancer stadium IIIC–IV	> 60 %
VII	Kunskapsbaserad och ändamålsenlig vård	Andel primäropererade patienter med epitelial äggstockscancer stadium IIIC opererade till makroskopisk tumörfrihet	> 50 %
VIII		Andel patienter med cancer abdominis och epitelial äggstockscancer som inte genomgår kirurgi	
IX		Andel patienter som genomgår genetisk mutationsanalys	
X		Andel patienter som bedömts på MDK	

Remissversion

KAPITEL 22

Referenser

1. Prat J. Ovarian, fallopian tube and peritoneal cancer staging: Rationale and explanation of new FIGO staging 2013. Best practice & research Clinical obstetrics & ynaecology. 2015;29(6):858-69.
2. Reid BM, Permuth JB, Sellers TA. Epidemiology of ovarian can Cancer biology & medicine. 2017;14(1):9-32.
3. Socialstyrelsen. Cancerincidens i Sverige 2014 - Nya diagn 14: Socialstyrelsen; [Cited 2021-04-09]. Available from: https://www.socialstyrelsen.se/sok/?q=Cancerincidens+i+Sverige+2014+Nya+diagnosticerade+cancerfall+%C3%A5r+2014.
4. Rossi S, Baili P, Capocaccia R, Caldora M, Car zzi et EUROCARE-5 study on cancer survival in 20 Da ase ly checks and statistical analysis methods. Europea 1(2104-19.
5. Kurman RJ, Shih Ie M. The Dualistic s: Revisited, Revised, and Expanded. The Ame 4):733-47.
6. Purdie DM, Bain CJ, Siskind V nd risk of epithelial ovarian cancer. International ational du cancer. 2003;104(2):228-32.
7. Bowtell DD. The gene s ovarian cancer. Nature reviews Cancer. 201
8. Charbonneau B, R mle R, Vie A, Kalli KR, Fogarty Z, et al. Risk of ovarian cancer ic association with IL1A and TNFSF10. 74(3):
9. Greiser C M, usal hormone therapy and risk of ovarian cance evi a-a lysis. Human reproduction update. 20
10. Co Ga Tang N, Yang L, et al. Hormone replacement therapy and ce k: a meta-analysis. Gynecologic oncology. 2008;108(3):641-51.
11. ce Ou ke , Wu AH. Increased ovarian cancer risk associated with me pa tre py is reduced by adding a progestin. Cancer. 2009;115(3):531-
12. V, itske Hermon C, Moser K, Reeves G, Peto R. Menopausal hormone use and ian risk: individual participant meta-analysis of 52 epidemiological studies. Lancet 15;385(9980):1835-42.
13. Beral V, ion Women Study C, Bull D, Green J, Reeves G. Ovarian cancer and hormone replacement therapy in the Million Women Study. Lancet. 2007;369(9574):1703-10.
14. Morch LS, Lokkegaard E, Andreasen AH, Kruger-Kjaer S, Lidegaard O. Hormone therapy and ovarian cancer. Jama. 2009;302(3):298-305.
15. Jensen A, Sharif H, Olsen JH, Kjaer SK. Risk of breast cancer and gynecologic cancers in a large population of nearly 50,000 infertile Danish women. American journal of epidemiology. 2008;168(1):49-57.

Remissversion

16. Tworoger SS, Fairfield KM, Colditz GA, Rosner BA, Hankinson SE. Association of oral contraceptive use, other contraceptive methods, and infertility with ovarian cancer risk. American journal of epidemiology. 2007;166(8):894-901.
17. van Leeuwen FE, Klip H, Mooij TM, van de Swaluw AM, Lambalk CB, Kortman M, et al. Risk of borderline and invasive ovarian tumours after ovarian stimulation for in vitro fertilization in a large Dutch cohort. Human reproduction. 2011;26(12):3456-65.
18. Rizzuto I, Behrens RF, Smith LA. Risk of ovarian cancer in women treated with ovarian stimulating drugs for infertility. The Cochrane database of systematic reviews. 2013;8:CD008215.
19. Pearce CL, Templeman C, Rossing MA, Lee A, Near AM, Webb P[illegible] Association between endometriosis and risk of histological subtypes of ova[illegible]ooled analysis of case-control studies. The Lancet Oncology. 2012[illegible]
20. Wilbur MA, Shih IM, Segars JH, Fader AN. Cancer Impli[illegible] Endometriosis. Seminars in reproductive medicine. 201[illegible]
21. Nezhat F, Datta MS, Hanson V, Pejovic T, Nezhat [illegible] endometriosis and ovarian malignancy: a review [illegible]8;9[illegible]):1[illegible]9-70.
22. Whittemore AS, Harris R, Itnyre J. Charact[illegible]isk: collaborative analysis of 12 US case-con[illegible]arian cancers in white women. Collaborative Ovari[illegible]up.[illegible]of epidemiology. 1992;136(10):1184-[illegible]
23. Adami HO, Hsieh CC, Lambe[illegible]n I, et al. Parity, age at first childbirth, and risk of o[illegible]932):1250-4.
24. Sueblinvong T, Carney M[illegible]tors for ovarian cancer. Current treatment opti[illegible]9:1[illegible]7-81.
25. Hunn J, Rodriguez G[illegible]ctors, and epidemiology. Clinical obstetrics and gy[illegible]3-23.
26. Chiaffarino F[illegible]anceschi S, Talamini R, et al. Breastfeedi[illegible]n cancer in an Italian population. Gyneco[illegible]200[illegible]
27. Danf[illegible]orog[illegible]Rosner BA, Colditz GA, Hankinson SE. B[illegible]er in two prospective cohorts. Cancer causes & [illegible]51[illegible]
28. Jordan SJ, Purdie DM, Siskind V, Whiteman DC, Green AC, Webb PM, Wicklund KG, Doherty JA, Rossing MA. Breast-feeding and risk of epithelial ovarian cancer. Cancer causes & control : CCC. 2012;23(6):919-27.
29. Lu[illegible]T, Vogtmann E, Wang YL, Lin B. Breastfeeding and ovarian cer[illegible]k: a[illegible]analysis of epidemiologic studies. The American journal of clinical n[illegible]om[illegible]3;98(4):1020-31.
30. Colla[illegible]up on Epidemiological Studies of Ovarian C, Beral V, Doll R, Hermon C, Peto[illegible]Reeves G. Ovarian cancer and oral contraceptives: collaborative reanalysis of data from[illegible]epidemiological studies including 23,257 women with ovarian cancer and 87,303 controls. Lancet. 2008;371(9609):303-14.
31. McLaughlin JR, Risch HA, Lubinski J, Moller P, Ghadirian P, Lynch H, et al. Reproductive risk factors for ovarian cancer in carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations: a case-control study. The Lancet Oncology. 2007;8(1):26-34.
32. Havrilesky LJ, Gierisch JM, Moorman PG, Coeytaux RR, Urrutia RP, Lowery WJ, et al. Oral contraceptive use for the primary prevention of ovarian cancer. Evidence report/technology assessment. 2013(212):1-514.

Remissversion

33. Kjaer SK, Mellemkjaer L, Brinton LA, Johansen C, Gridley G, Olsen JH. Tubal sterilization and risk of ovarian, endometrial and cervical cancer. A Danish population-based follow-up study of more than 65 000 sterilized women. International journal of epidemiology. 2004;33(3):596-602.
34. Sieh W, Salvador S, McGuire V, Weber RP, Terry KL, Rossing MA, et al. Tubal ligation and risk of ovarian cancer subtypes: a pooled analysis of case-control studies. International journal of epidemiology. 2013;42(2):579-89.
35. Falconer H, Yin L, Gronberg H, Altman D. Ovarian cancer risk after salpingectomy: a nationwide population-based study. Journal of the National Cancer I[illegible]ute. 2015;107(2).
36. Baandrup L, Faber MT, Christensen J, Jensen A, Andersen KK, F[illegible]. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and risk of ovarian canc[illegible]view and meta-analysis of observational studies. Acta obstetricia et gy[illegible]andi[illegible]ica. 2013;92(3):245-55.
37. Prentice RL, Thomson CA, Caan B, Hubbell FA, Ande[illegible]. Low-fat dietary pattern and cancer incidence in the [illegible]. Modification Randomized Controlled Trial. Jour[illegible]. 2007;99(20):1534-43.
38. Olsen CM, Bain CJ, Jordan SJ, Nagle CM, [illegible]. Recreational physical activity and epithelial ovarian c[illegible]c review, and meta-analysis. Cancer epidemiology, [illegible]. American Association for Cancer [illegible]can Society of Preventive Oncology. 2007;16([illegible]).
39. Xiao Q, Yang HP, Wentzen[illegible]. Physical activity in different periods of life, [illegible]arian cancer in the NIH-AARP diet and health [illegible]markers & prevention : a publication of the Am[illegible]search, cosponsored by the American Societ[illegible]. 2011;20(11):2000-8.
40. Schouten LJ, [illegible], Adami HO, Arslan A, et al. Height, body mass [illegible]. Cancer epidemi[illegible]publication of the American Association for Canc[illegible]merican Society of Preventive Oncology. 20[illegible].
41. [illegible], Ness R, Pearce CL, Pike MC, et al. Obesity and risk o[illegible]: evidence from the Ovarian Cancer Association Consor[illegible]. Cancer causes & control : CCC. 2013;20(2):251-62.
42. [illegible], Purdie DM, Green AC, Webb PM. Does smoking increase risk of ovarian ca[illegible]? A systematic review. Gynecologic oncology. 2006;103(3):1122-9.
43. R[illegible], Scotti L, Pelucchi C, Tramacere I, Islami F, et al. Alcohol drinking and [illegible]ian cancer risk. a systematic review and meta-analysis. Gynecologic oncolog[illegible]. 2012;125(3):758-63.
44. Socialstyrelsen. Stöd i arbetet med levnadsvanor: Socialstyrelsen; [Cited 2021-04-09]. Available from: https://www.socialstyrelsen.se/regler-och-riktlinjer/nationella-riktlinjer/riktlinjer-och-utvarderingar/levnadsvanor/.
45. Henderson JT, Webber EM, Sawaya GF. Screening for Ovarian Cancer: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. Jama. 2018;319(6):595-606.

Remissversion

46. Buys SS, Partridge E, Black A, Johnson CC, Lamerato L, Isaacs C, et al. Effect of screening on ovarian cancer mortality: the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Randomized Controlled Trial. Jama. 2011;305(22):2295-303.
47. Pinsky PF, Zhu C, Skates SJ, Black A, Partridge E, Buys SS, et al. Potential effect of the risk of ovarian cancer algorithm (ROCA) on the mortality outcome of the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) trial. International journal of cancer Journal international du cancer. 2013;132(9):2127-33.
48. Pinsky PF, Yu K, Kramer BS, Black A, Buys SS, Partridge E, et al. Extended mortality results for ovarian cancer screening in the PLCO trial with median 15 [illegible]rs follow-up. Gynecologic oncology. 2016;143(2):270-5.
49. Jacobs IJ, Menon U, Ryan A, Gentry-Maharaj A, Burnell M, Ka[illegible]arian cancer screening and mortality in the UK Collaborative Trial [illegible]Canc[illegible] Screening (UKCTOCS): a randomised controlled trial. La[illegible]y([illegible]):[illegible]56.
50. Rosenthal AN. Ovarian cancer screening in the high-ris[illegible]a UK[illegible]ni[illegible] Ovarian Cancer Screening Study (UKFOCSS). Inte[illegible]n[illegible]Gyn[illegible]on[illegible] cancer : official journal of the International Gyn[illegible]S[illegible]20[illegible]22 Suppl 1:S27-8.
51. Rosenthal AN, Fraser LSM, Philpott S, Ma[illegible]t[illegible]B[illegible]ma[illegible]et al. Evidence of Stage Shift in Women Diag[illegible]Ovarian Ca[illegible]D[illegible] Phase II of the United Kingdom Familial Ovaria[illegible]ning[illegible]Journal of clinical oncology : official journal of the A[illegible]et o[illegible]lin[illegible]gy. 2017;35(13):1411-20.
52. Skates SJ, Greene MH, Buys[illegible]Pe[illegible]e M, et al. Early Detection of Ovarian Cancer using [illegible]var[illegible]r A[illegible]ri[illegible]m with Frequent CA125 Testing in Women at [illegible]hila[illegible]k[illegible]ed Results from Two Screening Trials. Clinical cancer [illegible]o[illegible]al o[illegible]e American Association for Cancer Research[illegible]2[illegible]7.
53. Tung N, Don[illegible]Z, [illegible]R, Couch F, Garber JE, et al. Counselling framework[illegible]nc[illegible]susceptibility mutations. Nature reviews Clinical[illegible]6;13([illegible]31.
54. Nor[illegible]rell M[illegible]ra[illegible]Th[illegible]Kalsh T, Lee MK, Gulsuner S, et al. Inherited M[illegible]Vit[illegible]Carcinoma. JAMA oncology. 2016;2(4):482-90.
55. [illegible]Sh[illegible]rd[illegible]s J, Couch F, Shattuck-Eidens D, Neuhausen S, et al. The [illegible]R[illegible]2 g[illegible]nd mutations in chromosome 13q-linked kindreds. Nature g[illegible]ic[illegible]6;[illegible]7.
56. Ku[illegible]er JL, Barnes DR, Phillips KA, Mooij TM, Roos-Blom MJ, et al. Risk of B[illegible]Ovarian, and Contralateral Breast Cancer for BRCA1 and BRCA2 M[illegible]ion[illegible]riers. Jama. 2017;317(23):2402-16.
57. Finch[illegible]R[illegible]ki J, Moller P, Singer CF, Karlan B, Senter L, et al. Impact of oophor[illegible]my on cancer incidence and mortality in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2014;32(15):1547-53.
58. Alsop K, Fereday S, Meldrum C, deFazio A, Emmanuel C, George J, et al. BRCA mutation frequency and patterns of treatment response in BRCA mutation-positive women with ovarian cancer: a report from the Australian Ovarian Cancer Study Group. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2012;30(21):2654-63.

Remissversion

59. Brown J, Frumovitz M. Mucinous tumors of the ovary: current thoughts on diagnosis and management. Current oncology reports. 2014;16(6):389.
60. Gotlieb WH, Chetrit A, Menczer J, Hirsh-Yechezkel G, Lubin F, Friedman E, et al. Demographic and genetic characteristics of patients with borderline ovarian tumors as compared to early stage invasive ovarian cancer. Gynecologic oncology. 2005;97(3):780-3.
61. Werness BA, Ramus SJ, Whittemore AS, Garlinghouse-Jones K, Oakley-Girvan I, Dicioccio RA, et al. Histopathology of familial ovarian tumors in women from families with and without germline BRCA1 mutations. Human pathology. 2000;31(11):1420-4.
62. Pennington KP, Walsh T, Harrell MI, Lee MK, Pennil CC, Rendi MH, et al. Germline and somatic mutations in homologous recombination genes predict platinum response and survival in ovarian, fallopian tube, and peritoneal carcinomas. Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research. 2014;20(3):764-75.
63. Bolton KL, Chenevix-Trench G, Goh C, Sadetzki S, Ramus SJ, Karlan BY, et al. Association between BRCA1 and BRCA2 mutations and survival in women with invasive epithelial ovarian cancer. Jama. 2012;307(4):382-90.
64. Aarnio M, Mecklin JP, Aaltonen LA, Nystrom-Lahti M, Jarvinen HJ. Life-time risk of different cancers in hereditary non-polyposis colorectal cancer (HNPCC) syndrome. International journal of cancer Journal international du cancer. 1995;64(6):430-3.
65. Watson P, Butzow R, Lynch HT, Mecklin JP, Jarvinen HJ, Vasen HF. The clinical features of ovarian cancer in hereditary nonpolyposis colorectal cancer. Gynecologic oncology. 2001;82(2):223-8.
66. Møller P, Seppälä TT, Bernstein I, Holinski-Feder E, Sala P, Evans D, et al. Cancer risk and survival in path. MMR carriers by gene and gender up to 75 years of age: a report from the Prospe. Ind. Results. Int J Cancer. 2018;67(7):1306-16.
67. Goodenberger ML, Thi. Buchanan DD, Boland CR, Plon SE, Clendenning M, et al. PMS2 monoa. in colorectal cancer is usually unknown. Genetics in medicine : official journal. Am. College of Med. Genetics. 2016;18(1):13-9.
68. Pal T, Permuth. Akbari MR, Narod S. Systematic review and meta-analysis of ovarian ca. at risk: high frequency and characterization of mismat. ient tumors. Clinical cancer research : an official journal of the A. sociati. r Cancer Research. 2008;14(21):6847-54.
69. R. Jonasdottir A, Sigurdsson A, Jonasdottir A, et al. D. 21 c. risk of ovarian cancer. Nature genetics. 2011; :4.
7. da. Ramsay E, Hughes D, Ruark E, Frankum JR, et al. Germline mu. of. AL. fer susceptibility to ovarian cancer. Nature genetics. 11;4. 9):87.
71. L. lay. Turnbull C, Ruark E, Xicola RM, Ramsay E, Hughes D, et al. Germline RAD. ns confer susceptibility to ovarian cancer. Nature genetics. 2012;44. 475-6; author reply 6.
72. Song H, D. ks E, Ramus SJ, Tyrer JP, Intermaggio MP, Hayward J, et al. Contribution of Germline Mutations in the RAD51B, RAD51C, and RAD51D Genes to Ovarian Cancer in the Population. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2015;33(26):2901-7.
73. Yang X, Song H, Leslie G, Engel C, Hahnen E, Auber B, et al. Ovarian and Breast Cancer Risks Associated With Pathogenic Variants in RAD51C and RAD51D. Journal of the National Cancer Institute. 2020;112(12):1242-50.

Remissversion

74. Yang X, Leslie G, Doroszuk A, Schneider S, Allen J, Decker B, et al. Cancer Risks Associated With Germline PALB2 Pathogenic Variants: An International Study of 524 Families. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2020;38(7):674-85.
75. Domchek SM, Robson ME. Update on Genetic Testing in Gynecologic Cancer. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2019;37(27):2501-9.
76. Ramus SJ, Song H, Dicks E, Tyrer JP, Rosenthal AN, Intermaggio MP, et al. Germline Mutations in the BRIP1, BARD1, PALB2, and NBN Genes in Wom With Ovarian Cancer. Journal of the National Cancer Institute. 2015;107(11).
77. Paluch-Shimon S, Cardoso F, Sessa C, Balmana J, Cardoso MJ, Prevention and screening in BRCA mutation carriers and ot arian reditary cancer syndromes: ESMO Clinical Practice Guidelines fo ni nd screening. Annals of oncology : official journal of the E for Oncology / ESMO. 2016;27(suppl 5):v103-v10.
78. Schenberg T, Mitchell G. Prophylactic bilateral s ion rategy in women at high-risk of ovarian cancer: a mini- s in nce 20 :21.
79. Casey MJ, Synder C, Bewtra C, Narod SA, In ab nal carcinomatosis after prophylactic oopho om n of ita ast ovarian cancer syndrome kindreds associated nd ut ons. Gynecologic oncology. 2005;97(2):457-67.
80. Domchek SM, Friebel TM, Sin s C, et al. Association of risk-reducing surgery in B A ut rs with cancer risk and mortality. Jama. 2010;304
81. Eisen A, Lubinski J, K et al. Breast cancer risk following bilateral op 2 mutation carriers: an international cas ncology : official journal of the American Soc 0):7491-6.
82. Schmeler K G, Soliman PT, Uyei AR, et al. Prophyl y compared with surveillance in women with BRC Obst logy. 2006;108(3 Pt 1):515-20.
83. C Bosse T, Gonzalez-Martin A, Ledermann J, et al. Conference on Endometrial Cancer: Diagnosis, Treat ternational journal of gynecological cancer : official journal gical Cancer Society. 2016;26(1):2-30.
84. Cib L, Majek O. Oral contraceptives and risk of ovarian and ast ncer BRCA mutation carriers: a meta-analysis. Expert review of anticancer th y. 11(6):197-207.
85. Iodi Ba , Rotmensz N, Feroce I, Bonanni B, Radice P, et al. Oral contraceptive use and ast or ovarian cancer risk in BRCA1/2 carriers: a meta-analysis. European journal of ncer. 2010;46(12):2275-84.
86. Nakamura K, Banno K, Yanokura M, Iida M, Adachi M, Masuda K, et al. Features of ovarian cancer in Lynch syndrome (Review). Molecular and clinical oncology. 2014;2(6):909-16.
87. Brohet RM, Goldgar DE, Easton DF, Antoniou AC, Andrieu N, Chang-Claude J, et al. Oral contraceptives and breast cancer risk in the international BRCA1/2 carrier cohort study: a report from EMBRACE, GENEPSO, GEO-HEBON, and the IBCCS

Remissversion

Collaborating Group. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2007;25(25):3831-6.
88. Bankhead CR, Collins C, Stokes-Lampard H, Rose P, Wilson S, Clements A, et al. Identifying symptoms of ovarian cancer: a qualitative and quantitative study. BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology. 2008;115(8):1008-14.
89. Goff BA, Mandel L, Muntz HG, Melancon CH. Ovarian carcinoma diagnosis. Cancer. 2000;89(10):2068-75.
90. Bankhead CR, Kehoe ST, Austoker J. Symptoms associated with diagnosis of ovarian cancer: a systematic review. BJOG : an international journal of obstet and gynaecology. 2005;112(7):857-65.
91. National Collaborating Centre for Cancer. The Recognition an ment of Ovarian Cancer. NICE Clinical Guidelines, No. 122. Ovari e Re nition and Initial Management of Ovarian Cancer. Cardiff (UK)
92. Timmerman D, Testa AC, Bourne T, Ameye L, Jurkov e l. Simple ultrasound-based rules for the diagnosis of aso d in obstetrics & gynecology : the official journal of t of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. 2008;31(6):681-9
93. Timmerman D, Van Calster B, Testa A, Sa et al. Predicting the risk of malignancy in adn es from the International Ovarian Tumor Analysi ics and gynecology. 2016;214(4):424-37.
94. Timmerman D, Testa AC, Bou ntinovic ML, et al. Logistic regression model to malignant adnexal mass before surgery: a multicen an Tumor Analysis Group. Journal of clinical onc an Society of Clinical Oncology. 2005;23(34
95. Timmerman D, D. Epst Melis GB, Guerriero S, et al. Simple ultrasound ru malignant adnexal masses before surgery: pr . Bmj. 2010;341:c6839.
96. Valentin eone FP, Czekierdowski A, et al. Adnexal mass malignant using subjective assessment of gray-sc logistic regression models do not help. Ultrasound & ec official journal of the International Society of Ultrasound in OB d ec 2011;38(4):456-65.
97. Ca , Valentin L, Testa AC, Fischerova D, Van Holsbeke C, et al. ovarian cancer before surgery using the ADNEX model to differentiate en benign, borderline, early and advanced stage invasive, and secondary metastatic tumours: prospective multicentre diagnostic study. Bmj. 2014;349:g5
98. Vergote De Brabanter J, Fyles A, Bertelsen K, Einhorn N, Sevelda P, et al. Prognostic importance of degree of differentiation and cyst rupture in stage I invasive epithelial ovarian carcinoma. Lancet. 2001;357(9251):176-82.
99. Griffin N, Grant LA, Sala E. Adnexal masses: characterization and imaging strategies. Seminars in ultrasound, CT, and MR. 2010;31(5):330-46.
100. Medeiros LR, Freitas LB, Rosa DD, Silva FR, Silva LS, Birtencourt LT, et al. Accuracy of magnetic resonance imaging in ovarian tumor: a systematic quantitative review. American journal of obstetrics and gynecology. 2011;204(1):67 e1-10.

Revisversion

101. Anthoulakis C, Nikoloudis N. Pelvic MRI as the "gold standard" in the subsequent evaluation of ultrasound-indeterminate adnexal lesions: a systematic review. Gynecologic oncology. 2014;132(3):661-8.
102. Valentin L, Skoog L, Epstein E. Frequency and type of adnexal lesions in autopsy material from postmenopausal women: ultrasound study with histological correlation. Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. 2003;22(3):284-9.
103. Froyman W, Landolfo C, De Cock B, Wynants L, Sladkevicius P, Testa AC, et al. Risk of complications in patients with conservatively managed ovarian tumo (IOTA5): a 2-year interim analysis of a multicentre, prospective, cohort study. T Oncology. 2019;20(3):448-58.
104. Zikan M, Fischerova D, Pinkavova I, Dundr P, Cibula D. U ded cut biopsy of abdominal and pelvic tumors in gynecology. U st gynecology : the official journal of the International Soc and Gynecology. 2010;36(6):767-72.
105. Fischerova D, Cibula D, Dundr P, Zikan M, Cal so d-guided tru-cut biopsy in the management of advance vic onal journal of gynecological cancer : official jo gical Cancer Society. 2008;18(4):833-7.
106. Van der Hoeven NMA, Van Wijk K De Kroon CD, et al. Outcome and Prognostic Im bal Intraepithelial Carcinoma: A Cohort Study an gy (Royal College of Radiologists (Great Britain)).
107. Ledermann JA, Raja FA, Colombo N, Sessa C. Newly diagnosed and : ESMO Clinical Practice Guidelines for diag uls of oncology : official journal of the European So ology / . 2018;29(Supplement_4):iv259.
108. Keulers BJ, S r Wilt GJ, Spauwen PH. Surgeons underestim erative information. World journal of surgery 4-70.
109. Lith information increase the wellbeing of the patient af Norden1998. p. 31-3, 9.
110. papers examining the use of intraoperative frozen diagnosis of ovarian lesions. International journal of official journal of the International Society of Gynecological Pat 1-5.
111. wn AP, Mallett S, Scholten RJ, Patel A, Founta C, et al. Intraoperative fr s analysis for the diagnosis of early stage ovarian cancer in suspicious pelvic mass The ane database of systematic reviews. 2016;3:Cd010360.
112. Bige O, mit A, Saygili U, Gode F, Uslu T, Koyuncuoglu M. Frozen section diagnoses of 578 ovarian tumors made by pathologists with and without expertise on gynecologic pathology. Gynecologic oncology. 2011;123(1):43-6.
113. Bass BP, Engel KB, Greytak SR, Moore HM. A review of preanalytical factors affecting molecular, protein, and morphological analysis of formalin-fixed, paraffin-embedded (FFPE) tissue: how well do you know your FFPE specimen? Archives of pathology & laboratory medicine. 2014;138(11):1520-30.

Remissversion

114. World Health O, International Agency for Research on C, Kurman RJ. WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs [Elektronisk resurs]: International Agency for Research on Cancer; 2014.
115. Callahan MJ, Crum CP, Medeiros F, Kindelberger DW, Elvin JA, Garber JE, et al. Primary fallopian tube malignancies in BRCA-positive women undergoing surgery for ovarian cancer risk reduction. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2007;25(25):3985-90.
116. Labidi-Galy SI, Papp E, Hallberg D, Niknafs N, Adleff V, Noe M, et al. High grade serous ovarian carcinomas originate in the fallopian tube. Nature com[illegible]nications. 2017;8(1):1093.
117. Singh N, Benson JL, Gan C, Anglesio M, Arora R, Faruqi AZ, [illegible]istribution in Low-stage Tubo-ovarian High-grade Serous Carcinoma ([illegible]cati[illegible] for Assigning Primary Site and FIGO Stage. International jou[illegible]logy : official journal of the International Society of Gynecol[illegible] 2018;37(4):324-30.
118. Reade CJ, McVey RM, Tone AA, Finlayson SJ, M[illegible] Fung M, et al. The fallopian tube as the origin of high grade [illegible] paradigm shift. Journal of obstetrics and gynaecology [illegible] et gynecologie du Canada : JOGC. 2014;36[illegible]
119. Mutch DG, Prat J. 2014 FIGO staging [illegible] peritoneal cancer. Gynecologic oncology. 2014;133(3[illegible]
120. Singh N, Gilks CB, Hirshowitz [illegible] Adopting a Uniform Approach to Site Assignme[illegible] Serous Carcinoma: The Time has Come. Internati[illegible] of g[illegible]logy : official journal of the International Society o[illegible] 2016;35(3):230-7.
121. McCluggage WG, Hir[illegible] N, Singh N. The Fallopian Tube Origin and Prim[illegible] Extra[illegible] High-grade Serous Carcinoma: Findings of a [illegible]s. International journal of gynecological pathology [illegible] Society of Gynecological Pathologists. 2017;36[illegible]
122. Kald[illegible] R, Sopik V, Narod SA. Low-grade serous ov[illegible] oncology. 2016;143(2):433-8.
123. [illegible] ovarian carcinomas: at least five different diseases with distin[illegible] and molecular genetics. Human pathology. 2018;80:11-27.
124. [illegible] Kimura T. Clear cell carcinoma of the ovary: molecular insights and [illegible] spectives. Journal of gynecologic oncology. 2016;27(3):e31.
125. [illegible] Carrassa L, Damia G. Recent Insights into Mucinous Ovarian C[illegible] International journal of molecular sciences. 2018;19(6).
126. Seidm[illegible] ID, [illegible]man RJ, Ronnett BM. Primary and metastatic mucinous adenoca[illegible]omas in the ovaries: incidence in routine practice with a new approach to improve intraoperative diagnosis. The American journal of surgical pathology. 2003;27(7):985-93.
127. Bell KA, Smith Sehdev AE, Kurman RJ. Refined diagnostic criteria for implants associated with ovarian atypical proliferative serous tumors (borderline) and micropapillary serous carcinomas. The American journal of surgical pathology. 2001;25(4):419-32.

Remissversion

128. Seidman JD, Soslow RA, Vang R, Berman JJ, Stoler MH, Sherman ME, et al. Borderline ovarian tumors: diverse contemporary viewpoints on terminology and diagnostic criteria with illustrative images. Human pathology. 2004;35(8):918-33.
129. Hauptmann S, Friedrich K, Redline R, Avril S. Ovarian borderline tumors in the 2014 WHO classification: evolving concepts and diagnostic criteria. Virchows Archiv : an international journal of pathology. 2017;470(2):125-42.
130. Prat J, De Nictolis M. Serous borderline tumors of the ovary: a long-term follow-up study of 137 cases, including 18 with a micropapillary pattern and 20 with microinvasion. The American journal of surgical pathology. 2002;26(9):1111-28.
131. Fadare O. Recent developments on the significance and pathogen ph node involvement in ovarian serous tumors of low malignant potenti umors). International journal of gynecological cancer : official journa natio Gynecological Cancer Society. 2009;19(1):103-8.
132. Vasconcelos I, Darb-Esfahani S, Sehouli J. Serous and tine ian tumours: differences in clinical presentation, high-ri l fe re l lethal recurrence rates. BJOG : an international j s ynecology. 2016;123(4):498-508.
133. Soslow RA. Histologic subtypes of ovarian y, ter nal journal of gynecological pathology : official jou ternational ty ynecological Pathologists. 2008;27(2):161-74.
134. Kalapotharakos G, Hogberg T, Be rder C urvival in women with borderline ovarian tumors a s o rline ovarian tumors in Sweden 1960-2007. Acta a o na ica. 2016;95(4):473-9.
135. Horvath LE, Yordan E, M ey h al P h D, et al. Multidisciplinary care in the oncology s cal p ec e data from lung and gynecology multidisciplinary clinic o ac American Society of Clinical Oncology. 2010;
136. Gatcliffe TA. an treatment planning--a 1-year prospectiv t du tion : the official journal of the American Associat r Edu on 4):235-7.
137. Gree ick P lls ley EB, Samples KL, Kimball KJ, et al. Impact of a sc ry r conference on the management of women with ma an In ational journal of gynecological cancer : official journal of the n o vi ogical Cancer Society. 2010;20(8):1321-5.
138. Lagarde K, Vincent C, Green JS, Sevdalis N. Quality of care ma ec multidisciplinary cancer teams: a systematic review. Annals of ric nco 2011;18(8):2116-25.
139. L B reen JS, Benn J, Brown KF, Vincent CA, Sevdalis N. Improving decision mak sciplinary tumor boards: prospective longitudinal evaluation of a multico ent intervention for 1,421 patients. Journal of the American College of Surgeons. 2013;217(3):412-20.
140. Minig L, Heitz F, Cibula D, Bakkum-Gamez JN, Germanova A, Dowdy SC, et al. Patterns of Lymph Node Metastases in Apparent Stage I Low-Grade Epithelial Ovarian Cancer: A Multicenter Study. Annals of surgical oncology. 2017;24(9):2720-6.
141. Morton R, Anderson L, Carter J, Pather S, Saidi SA. Intraoperative Frozen Section of Ovarian Tumors: A 6-Year Review of Performance and Potential Pitfalls in an Australian Tertiary Referral Center. International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society. 2017;27(1):17-21.

Remissversion

142. Falcetta FS, Lawrie TA, Medeiros LR, da Rosa MI, Edelweiss MI, Stein AT, et al. Laparoscopy versus laparotomy for FIGO stage I ovarian cancer. The Cochrane database of systematic reviews. 2016;10:Cd005344.
143. Janda M, Youlden DR, Baade PD, Jackson D, Obermair A. Elderly patients with stage III or IV ovarian cancer: should they receive standard care? International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society. 2008;18(5):896-907.
144. Mahdi H, Wiechert A, Lockhart D, Rose PG. Impact of Age on 30-Day Mortality and Morbidity in Patients Undergoing Surgery for Ovarian Cancer. Intern nal journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecol ncer Society. 2015;25(7):1216-23.
145. Alphs HH, Zahurak ML, Bristow RE, Diaz-Montes TP. Pre gical tcome and survival among elderly women diagnosed with ovaria pe nca ncer. Gynecologic oncology. 2006;103(3):1048-53.
146. Aletti GD, Santillan A, Eisenhauer EL, Hu J, Aletti al. for quality of care in gynecologic oncology surge ss nt o short-term outcomes for ovarian cancer using mo l oncology. 2007;107(1):99-106.
147. Bristow RE, Karlan BY, Chi DS. Surger cancer [Die urs] : principles and practice. New York: I are,
148. DeVita VT, Jr. The James Ewing l elat ip nor mass and resistance to chemotherapy. Im ra al an ment of cancer. Cancer. 1983;51(7):1209-20 Can 40.
149. Skipper HE. Adjuvant ch 40.
150. Norton L, Simon R. T mo po isited. Cancer treatment reports. 1986;70(1):163-9.
151. Querleu D, Plan topoulo arton D, Cibula D, et al. European Society of Gy tors for Advanced Ovarian Cancer Surgery. In cancer : official journal of the International Gyneco Soci 54-63.
152. Wrig e K, Bookman MA, Cliby WA, Coleman RL, et al. N diagnosed, advanced ovarian cancer: Society of an Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guid ology. 2016;143(1):3-15.
153. m A, E, McGuire WP, Harper PG, Alberts DS, Friedlander M, et al. Ev n-based treatment regimens in advanced-stage ovarian cancer: has III the Gynecologic Cancer Intergroup. Journal of clinical oncology : o l jo l of the American Society of Clinical Oncology. 2009;27(9):1419-25.
154. Chi Eis er EL, Lang J, Huh J, Haddad L, Abu-Rustum NR, et al. What is the optima l of primary cytoreductive surgery for bulky stage IIIC epithelial ovarian carcinoma EOC)? Gynecologic oncology. 2006;103(2):559-64.
155. Aletti GD, Dowdy SC, Gostout BS, Jones MB, Stanhope CR, Wilson TO, et al. Aggressive surgical effort and improved survival in advanced-stage ovarian cancer. Obstetrics and gynecology. 2006;107(1):77-85.
156. du Bois A, Reuss A, Pujade-Lauraine E, Harter P, Ray-Coquard I, Pfisterer J. Role of surgical outcome as prognostic factor in advanced epithelial ovarian cancer: a combined exploratory analysis of 3 prospectively randomized phase 3 multicenter trials: by the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Studiengruppe Ovarialkarzinom

Remissversion

(AGO-OVAR) and the Groupe d'Investigateurs Nationaux Pour les Etudes des Cancers de l'Ovaire (GINECO). Cancer. 2009;115(6):1234-44.
157. Rauh-Hain JA, Melamed A, Wright A, Gockley A, Clemmer JT, Schorge JO, et al. Overall Survival Following Neoadjuvant Chemotherapy vs Primary Cytoreductive Surgery in Women With Epithelial Ovarian Cancer: Analysis of the National Cancer Database. JAMA oncology. 2017;3(1):76-82.
158. Eisenkop SM, Friedman RL, Wang HJ. Complete cytoreductive surgery is feasible and maximizes survival in patients with advanced epithelial ovarian cancer: a prospective study. Gynecologic oncology. 1998;69(2):103-8.
159. Piver MS, Lele SB, Marchetti DL, Baker TR, Tsukada Y, Emrich J. Impact of aggressive debulking surgery and cisplatin-based chemotherapy on progression-free survival in stage III and IV ovarian carcinoma. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 198
160. Bertelsen K. Tumor reduction surgery and long-term survival in advanced ovarian cancer: a DACOVA study. Gynecologic oncology. 1990;38(
161. Vergote I, Trope CG, Amant F, Kristensen GB, Ehlen T, Johnson N, et al. Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIC or IV ovarian cancer. The New England journal of medicine. 2010;363(10):943-53.
162. Kehoe S, Hook J, Nankivell M, Jayson GC, Kitchener H, Lopes T, et al. Primary chemotherapy versus primary surgery for newly diagnosed advanced ovarian cancer (CHORUS): an open-label, randomised, controlled, non-inferiority trial. Lancet. 2015;386(9990):249-57.
163. Onda T, Satoh T, Saito T, Kasamatsu T, Shigeta S, Tanaka K, et al. Comparison of treatment invasiveness between patients undergoing primary surgery versus interval debulking surgery following neoadjuvant chemotherapy for stage III/IV ovarian, tubal, and peritoneal cancers in a randomized phase III trial: Japanese Gynecologic Oncology Clinical Oncology Group Study JCOG0602. Eur J Cancer. 2016;
164. Mahner S, Trillsch F, Harter P, Hilpert F, et al. Neoadjuvant chemotherapy. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO. 2016;27 Suppl 1:i30-i2.
165. du Bois A, Pfisterer J, Hilpert F, Zeimet AG, et al. Neoadjuvant chemotherapy: how to define adequate routine therapy strategy of advanced ovarian cancer. International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society. 2012;22(2):182-5.
166. Imaging techniques for the evaluation of ovarian cancer. Best practice & research. Clinical obstetrics & gynaecology. 2014;28(5):697-720.
167. Fagotti A, Vizzielli G, Fanfani F, Gallotta V, Cosentino F, Chiantera V, et al. Definition of a laparoscopic model for the prediction of incomplete cytoreduction in advanced epithelial ovarian cancer: proof of a concept. Gynecologic oncology. 2015;13
168. Rutten MJ, Leeflang MM, Kenter GG, Mol BW, Buist M. Laparoscopy for diagnosing resectability of disease in patients with advanced ovarian cancer. The Cochrane database of systematic reviews. 2014;2:CD009786.
169. Andikyan V, Kim A, Gretz HF, 3rd, Zakashansky K, Prasad-Hayes M, Beddoe AM, et al. Laparoscopic Assessment to Determine the Likelihood of Achieving Optimal Cytoreduction in Patients Undergoing Primary Debulking Surgery for Ovarian, Fallopian Tube, or Primary Peritoneal Cancer. American journal of clinical oncology. 2018;41(10):938-42.

Remissversion

170. Gustafsson UO, Scott MJ, Hubner M, Nygren J, Demartines N, Francis N, et al. Guidelines for Perioperative Care in Elective Colorectal Surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS((R))) Society Recommendations: 2018. World journal of surgery. 2019;43(3):659-95.
171. Bristow RE, Montz FJ, Lagasse LD, Leuchter RS, Karlan BY. Survival impact of surgical cytoreduction in stage IV epithelial ovarian cancer. Gynecologic oncology. 1999;72(3):278-87.
172. Wimberger P, Wehling M, Lehmann N, Kimmig R, Schmalfeldt B, Burges A, et al. Influence of residual tumor on outcome in ovarian cancer patients with FIGO stage IV disease: an exploratory analysis of the AGO-OVAR (Arbeitsgemei Gynaekologische Onkologie Ovarian Cancer Study Group). An oncology. 2010;17(6):1642-8.
173. Ataseven B, Grimm C, Harter P, Heitz F, Traut A, Prade of debulking surgery and residual tumor in patients with ep stage IV. Gynecologic oncology. 2016;140(2):215-2
174. Sioulas VD, Schiavone MB, Kadouri D, Zivanov R, et al. Optimal primary management of bulky stage oneal carcinoma: Are the only options complete surgery or neoadjuvant chemotherapy? Gynecologi
175. Bristow RE, Tomacruz RS, Armstro val effect of maximal cytoreductive surgery for the platinum era: a meta-analysis. Journal of clinica merican Society of Clinical Oncology. 2002;20(5
176. Harter P, Sehouli J, Loru et al. LION: Lymphadenectomy in randomized AGO study group led gynecologic can pl):5500-.
177. Salehi S, Moham e E, Torbrand C, et al. Cardiophreni ovarian cancer: surgical outcomes, pre- and poston 2018;57(6):820-4.
178. Prader S ering KU, Alesina PF, et al. Surgical mana des in patients with advanced ovarian cancer. G 271-5.
179. Yoo, Kim SH, Yoo CW, et al. Transabdominal section (CPLND) via incised diaphragm replace oracic surgery for cytoreductive surgery in advanced ic oncology. 2013;129(2):341-5.
180. Kahlert C, Staf C, Holmberg E, Johannesson L. Centralized primary ian cancer improves complete cytoreduction and survival - A cohort study. Gynecologic oncology. 2016;142(2):211-6.
181. Granasen G, Borgfeldt C. Ovarian Cancer Surgery - A Population-based Registry Study. Anticancer research. 2017;37(4):1837-45.
182. Bristow RE, Santillan A, Diaz-Montes TP, Gardner GJ, Giuntoli RL, 2nd, Meisner BC, et al. Centralization of care for patients with advanced-stage ovarian cancer: a cost-effectiveness analysis. Cancer. 2007;109(8):1513-22.
183. Eisenkop SM, Spirtos NM, Montag TW, Nalick RH, Wang HJ. The impact of subspecialty training on the management of advanced ovarian cancer. Gynecologic oncology. 1992;47(2):203-9.

Remissversion

184. Junor EJ, Hole DJ, McNulty L, Mason M, Young J. Specialist gynaecologists and survival outcome in ovarian cancer: a Scottish national study of 1866 patients. British journal of obstetrics and gynaecology. 1999;106(11):1130-6.
185. Carney ME, Lancaster JM, Ford C, Tsodikov A, Wiggins CL. A population-based study of patterns of care for ovarian cancer: who is seen by a gynecologic oncologist and who is not? Gynecologic oncology. 2002;84(1):36-42.
186. Engelen MJ, Kos HE, Willemse PH, Aalders JG, de Vries EG, Schaapveld M, et al. Surgery by consultant gynecologic oncologists improves survival in patients with ovarian carcinoma. Cancer. 2006;106(3):589-98.
187. Giede KC, Kieser K, Dodge J, Rosen B. Who should operate on p ith ovarian cancer? An evidence-based review. Gynecologic oncology. 200
188. Kumpulainen S, Grenman S, Kyyronen P, Pukkala E, Sankil e of efit from centralised treatment of ovarian cancer: a nationwid as urv l analysis in Finland. International journal of cancer Jou l C 2002;102(5):541-4.
189. Obermair A, Hagenauer S, Tamandl D, Clayton P Pe C ch Safety and efficacy of low anterior en bloc resection edu re patients with ovarian cancer. Gynecologic oncolog
190. Mourton SM, Temple LK, Abu-Rustum an ME, So la chner BH, et al. Morbidity of rectosigmoid resecti ana ts undergoing primary cytoreductive surgery for thelia var Gynecologic oncology. 2005;99(3):608-14.
191. Peiretti M, Bristow RE, Zap di Za Biffi R, et al. Rectosigmoid resection at the time of p luc d varian cancer. A multi-center analysis of surg loon ute ynecologic oncology. 2012;126(2):220-3.
192. Kalogera E, Dow A letti G, l-Gamez JN, Cliby WA. Utility of closed suction s fin resection for ovarian cancer. Gynecolog 2;12):301-6.
193. Chi DS Levi V, Huh J, Dottino J, et al. The incidence of majo ns af e of extensive upper abdominal surgical pr g ction of advanced ovarian, tubal, and peritoneal Gy ol gy. 2010;119(1):38-42.
194. Zapa re Z gnolo V, Biffi R, Bocciolone L, Landoni F, et al. hr ic ring primary cytoreduction for advanced ovarian cancer: per ne bil s diaphragmatic resection. International journal of gynecological cer offic rnal of the International Gynecological Cancer Society. 20 21(08-702.
195. Stasi C MD, Arruda JS, Spillman MA, Behbakht K, Davidson SA, et al. Surgica score predicts suboptimal debulking or a major perioperative complication in patients wi advanced epithelial ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer. International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society. 2011;21(8):1422-7.
196. Abu-Rustum NR, Chi DS, Sonoda Y, DiClemente MJ, Bekker G, Gemignani M, et al. Transperitoneal laparoscopic pelvic and para-aortic lymph node dissection using the argon-beam coagulator and monopolar instruments: an 8-year study and description of technique. Gynecologic oncology. 2003;89(3):504-13.

Remissversion

197. Kohler C, Klemm P, Schau A, Possover M, Krause N, Tozzi R, et al. Introduction of transperitoneal lymphadenectomy in a gynecologic oncology center: analysis of 650 laparoscopic pelvic and/or paraaortic transperitoneal lymphadenectomies. Gynecologic oncology. 2004;95(1):52-61.
198. Abu-Rustum NR, Alektiar K, Iasonos A, Lev G, Sonoda Y, Aghajanian C, et al. The incidence of symptomatic lower-extremity lymphedema following treatment of uterine corpus malignancies: a 12-year experience at Memorial Sloan-Kettering Cancer Center. Gynecologic oncology. 2006;103(2):714-8.
199. Tada H, Teramukai S, Fukushima M, Sasaki H. Risk factors for lowe b lymphedema after lymph node dissection in patients with ovarian and uterine c BMC cancer. 2009;9:47.
200. Wright JD, Herzog TJ, Siddiq Z, Arend R, Neugut AI, Burk failu o rescue as a source of variation in hospital mortality for ovarian c of ica oncology : official journal of the American Society of C 2012;30(32):3976-82.
201. Ljungqvist O, Scott M, Fearon KC. Enhanced R Re y. JAMA surgery. 2017;152(3):292-8.
202. Greco M, Capretti G, Beretta L, Gemma M har ecovery program in colorectal surgery: a meta-an om ed co lle s. World journal of surgery. 2014;38(6):1531-4
203. Gustafsson UO, Scott MJ, Schwe ues R cis N, et al. Guidelines for perioperative ca ce y: ced Recovery After Surgery (ERAS((R))) Society W l of surgery. 2013;37(2):259-84.
204. Visioni A, Shah R, Ga ood Ku Jurkin S. Enhanced Recovery After Surgery for Noncolore ic R w and Meta-analysis of Major Abdominal Surg 2018;2 7-65.
205. Nelson G, Ka S overy pathways in gynecologic oncology. C 3):586-94.
206. de Groo M M g CH, Kleijnen JM, Slangen BF. Enhanced reco in a logic surgery: a systematic review and meta-an ste ca Scandinavica. 2016;95(4):382-95.
207. Aim AD ick Meyer LA, Ramirez PT, Achtari C, et al. Guidelines for e- a pe in gynecologic/oncology surgery: Enhanced Recovery After ry A y recommendations--Part I. Gynecologic oncology. 201 4 3-2
208. lso G. A AD Nick A, Meyer LA, Ramirez PT, Achtari C, et al. Guidelines for pe en care in gynecologic/oncology surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ER)) y recommendations--Part II. Gynecologic oncology. 2016;140(2):323-32.
209. Eras Soci . Eras / Guidelines / List of Guidelines [Cited 2021-04-09]. Available from: http://erassociety.org/guidelines/list-of-guidelines/.
210. Schilder JM, Thompson AM, DePriest PD, Ueland FR, Cibull ML, Kryscio RJ, et al. Outcome of reproductive age women with stage IA or IC invasive epithelial ovarian cancer treated with fertility-sparing therapy. Gynecologic oncology. 2002;87(1):1-7.
211. Park JY, Kim DY, Suh DS, Kim JH, Kim YM, Kim YT, et al. Outcomes of fertility-sparing surgery for invasive epithelial ovarian cancer: oncologic safety and reproductive outcomes. Gynecologic oncology. 2008;110(3):345-53.

Remissversion

212. Kajiyama H, Shibata K, Mizuno M, Umezu T, Suzuki S, Nawa A, et al. Long-term survival of young women receiving fertility-sparing surgery for ovarian cancer in comparison with those undergoing radical surgery. British journal of cancer. 2011;105(9):1288-94.
213. Satoh T, Hatae M, Watanabe Y, Yaegashi N, Ishiko O, Kodama S, et al. Outcomes of fertility-sparing surgery for stage I epithelial ovarian cancer: a proposal for patient selection. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2010;28(10):1727-32.
214. Bentivegna E, Gouy S, Maulard A, Pautier P, Leary A, Colombo N, e Fertility-sparing surgery in epithelial ovarian cancer: a systematic review of oncolo . Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical MO. 2016;27(11):1994-2004.
215. du Bois A, Heitz F, Harter P. Fertility-sparing surgery in a review. Onkologie. 2013;36(7-8):436-43.
216. Morice P, Denschlag D, Rodolakis A, Reed N, Schr c t a Recommendations of the Fertility Task Force of Gynecologic Oncology about the conservative managemen ligna t t national journal of gynecological cancer : official jo al gical Cancer Society. 2011;21(5):951-63.
217. Colomer AT, Jimenez AM, Bover Ba os me and staging of early ovarian cancer. Journal of mi ne g. ro (4):414-9.
218. Jung US, Lee JH, Kyung MS, C y nd cy aroscopic management of ovarian can obs gynaecology research. 2009;35(1):113-8.
219. Nezhat FR, Ezzati M. am az man J, Gretz H. Laparoscopic management of early ca surgical and survival outcome. American journa ecolog 200(1):83 e1-6.
220. Park HJ, Kim m YT. Staging laparoscopy for the manageme metaanalysis. American journal of obstetrics and gyn 209(e
221. Tanti CL. he Laparoscopic Management of Early-stage O Gy log and minimally invasive therapy. 2018;7(3):93-103.
222. Ra ez Ro minimally invasive surgery in staging of ovarian cancer. Curre on oncology. 2011;12(3):217-29.
223. Dia JP, Levine DA, Brown CL, Chi DS, et al. The rate of port-site et an laparoscopic procedures in women with underlying malignant gras Gyne ic oncology. 2008;111(3):431-7.
224. Fo ou G, Ham M, Cruickshank D, Gabra H, Ganesan R, Hughes C, et al. British Gyn log ancer Society (BGCS) epithelial ovarian/fallopian tube/primary perito ancer guidelines: recommendations for practice. European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology. 2017;213:123-39.
225. Ledermann JA, Raja FA, Fotopoulou C, Gonzalez-Martin A, Colombo N, Sessa C. Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO. 2013;24 Suppl 6:vi24-32.
226. Morgan RJ, Jr., Armstrong DK, Alvarez RD, Bakkum-Gamez JN, Behbakht K, Chen LM, et al. Ovarian Cancer, Version 1.2016, NCCN Clinical Practice Guidelines in

Remissversion

Oncology. Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN. 2016;14(9):1134-63.
227. Prat J. Staging classification for cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum. International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics. 2014;124(1):1-5.
228. Young RC, Walton LA, Ellenberg SS, Homesley HD, Wilbanks GD, Decker DG, et al. Adjuvant therapy in stage I and stage II epithelial ovarian cancer. Results of two prospective randomized trials. The New England journal of medicine. 1990;322(15):1021-7.
229. Lawrie TA, Winter-Roach BA, Heus P, Kitchener HC. Adjuvant (
ery) chemotherapy for early stage epithelial ovarian cancer. The Co
of systematic reviews. 2015(12):Cd004706.
230. Oseledchyk A, Leitao MM, Jr., Konner J, O'Cearbhaill RE
So
al. Adjuvant chemotherapy in patients with stage I endome
ul o
ca
r in the platinum era: a Surveillance, Epidemiology, a
s
hor
tue
00
2013. Annals of oncology : official journal of the
dia
Oncology / ESMO. 2017;28(12):2985-93.
231. Bell J, Brady MF, Young RC, Lage J, Walk
Ra
om
hase III trial of three versus six cycles of adjuva
an
bacilla
in
stage epithelial ovarian carcinoma: a Gyne
y
ly.
ynecologic oncology. 2006;102(3):432-9.
232. Chan JK, Tian C, Fleming GF,
d. The potential benefit of 6 vs. 3 cycles of c
ith early-stage high-risk epithelial ovarian cancer:
a
ogic Oncology Group study. Gynecologic on
201
233. Travis LB, Holowaty
BA, Wiklund T, et al. Risk of leukemia after pl
herapy
ian cancer. The New England journal of me
5)..
234. Wenzel LB
R, Taylor TH, Aziz N, et al. Resilience, reflecti
l stre
O
er survivorship: a gynecologic oncology grou
no-or
y.
02;
(2):142-53.
235. M
Ryan J, Gibson C, Wells C, et al. Long-term
cancer survivors. International journal of gynecological
International Gynecological Cancer Society.
18
236.
, Brady MF, Kucera PR, Partridge EE, Look KY, et al.
and cisplatin versus paclitaxel and cisplatin: a phase III randomized
pa
s with suboptimal stage III/IV ovarian cancer (from the Gynecologic
Onc
. Seminars in oncology. 1996;23(5 Suppl 12):40-7.
237. Piccart
Bertelsen K, James K, Cassidy J, Mangioni C, Simonsen E, et al. Randomized intergroup
ial of cisplatin-paclitaxel versus cisplatin-cyclophosphamide in women with advanced epithelial ovarian cancer: three-year results. Journal of the National Cancer Institute. 2000;92(9):699-708.
238. Ozols RF, Bundy BN, Greer BE, Fowler JM, Clarke-Pearson D, Burger RA, et al. Phase III trial of carboplatin and paclitaxel compared with cisplatin and paclitaxel in patients with optimally resected stage III ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2003;21(17):3194-200.

Revisversion

239. du Bois A, Luck HJ, Meier W, Adams HP, Mobus V, Costa S, et al. A randomized clinical trial of cisplatin/paclitaxel versus carboplatin/paclitaxel as first-line treatment of ovarian cancer. Journal of the National Cancer Institute. 2003;95(17):1320-9.
240. Collins IM, Roberts-Thomson R, Faulkner D, Rischin D, Friedlander M, Mileshkin L. Carboplatin dosing in ovarian cancer: problems and pitfalls. International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society. 2011;21(7):1213-8.
241. Jakobsen A, Bertelsen K, Andersen JE, Havsteen H, Jakobsen P, Moeller KA, et al. Dose-effect study of carboplatin in ovarian cancer: a Danish Ovarian [illegible]ncer Group study. Journal of clinical oncology : official journal of the America[illegible]of Clinical Oncology. 1997;15(1):193-8.
242. Gore M, Mainwaring P, A'Hern R, MacFarlane V, Slevin M [illegible]al. R[illegible]omized trial of dose-intensity with single-agent carboplatin in pati[illegible] cancer. London Gynaecological Oncology Group. Jour[illegible] journal of the American Society of Clinical Oncolo[illegible]34.
243. Kaye SB, Lubinski J, Matulonis U, Ang JE, Gou[illegible]ha[illegible]L, Open-label, randomized, multicenter study compari[illegible]nd [illegible]ety [illegible], a poly (ADP-ribose) polymerase inhibitor, and pe[illegible]ients with BRCA1 or BRCA2 mutations and recur[illegible]al oncology : official journal of the American Soci[illegible]572-9.
244. SBU. Skattning av njurfunktion: F[illegible]kholm: SBU; 2013 [Cited 2021-04-08]. Available f[illegible] https://www.sbu.se/sv/publikationer/SBU-utvarderar/skattning-av-njurfunktion-/
245. Hakes TB, Chalas E, Hos[illegible]bin SC, et al. Randomized prospective trial of 5 [illegible]ide, doxorubicin, and cisplatin in advanced ovarian [illegible]92;45(3):284-9.
246. Bertelsen K, Jak[illegible]berg E, Andersen JE, et al. A prospective r[illegible]ycles of cyclophosphamide, adriamycin, and cisplati[illegible]ancer: a Danish Ovarian Study Group trial (DACO[illegible](1):30-6.
247. Mah[illegible]cheider K, Reuss A, Pujade-Lauraine E, et al. P[illegible]between surgery and chemotherapy in advanced [illegible]ve randomised phase III trials. European journal of [illegible]
2[illegible]Lundqvist E, Reuss A, Pautier P, Cormio G, et al. Early tumor [illegible]o impaired survival in patients with completely resected [illegible]ancer. An exploratory analysis of the Intergroup trial AGO-OVAR 12. [illegible]ncology. 2019;152(2):235-42.
249. du B[illegible]edt J, Hardy-Bessard AC, Muller HH, Harter P, Kristensen G, et al. Phase [illegible]of carboplatin plus paclitaxel with or without gemcitabine in first-line treatment [illegible]epithelial ovarian cancer. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2010;28(27):4162-9.
250. Vasey PA, Jayson GC, Gordon A, Gabra H, Coleman R, Atkinson R, et al. Phase III randomized trial of docetaxel-carboplatin versus paclitaxel-carboplatin as first-line chemotherapy for ovarian carcinoma. Journal of the National Cancer Institute. 2004;96(22):1682-91.
251. Pignata S, Scambia G, Ferrandina G, Savarese A, Sorio R, Breda E, et al. Carboplatin plus paclitaxel versus carboplatin plus pegylated liposomal doxorubicin as first-line treatment

Remissversion

for patients with ovarian cancer: the MITO-2 randomized phase III trial. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2011;29(27):3628-35.
252. du Bois A, Weber B, Rochon J, Meier W, Goupil A, Olbricht S, et al. Addition of epirubicin as a third drug to carboplatin-paclitaxel in first-line treatment of advanced ovarian cancer: a prospectively randomized gynecologic cancer intergroup trial by the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Ovarian Cancer Study Group and the Groupe d'Investigateurs Nationaux pour l'Etude des Cancers Ovariens. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncol 2006;24(7):1127-35.
253. Pfisterer J, Weber B, Reuss A, Kimmig R, du Bois A, Wagner U ized phase III trial of topotecan following carboplatin and paclitaxel in f men advanced ovarian cancer: a gynecologic cancer intergroup GC nd GINECO. Journal of the National Cancer Institute. 200
254. Hoskins P, Vergote I, Cervantes A, Tu D, Stuart G nce ov cancer: phase III randomized study of sequential ar latin paclitaxel vs carboplatin-paclitaxel. Journal of nce ins 2010;102(20):1547-56.
255. Mobus V, Wandt H, Frickhofen N, Ben io K, Ki al. Phase III trial of high-dose sequential chemoth phe tem cell support compared with standard dose che r first e advanced ovarian cancer: intergroup trial of the A d T. J of clinical oncology : official journal of the Ameri Cli al 2007;25(27):4187-93.
256. Katsumata N, Yasuda M uka Mic d, Kimura E, et al. Long-term results of dose-de l an rbo rsus conventional paclitaxel and carboplatin for treatm ec ova , fallopian tube, or primary peritoneal cance p domise olled, open-label trial. The Lancet Oncology. 20 20
257. Chan JK, P Birrer MJ, Walker JL, et al. Weekly vs. Every-3-Week Carb an Cancer. The New England journal of medi 4(8): 8.
258. Pi Gallo C, Pujade-Lauraine E, De Placido S, et al. plus ac of eek versus every 3 weeks in patients with advanced varian c (MI D-A an omised, multicentre, open-label, phase 3 trial. The et lo 5(4 396-405.
259. Cla Ne an A. ICON8: a GCIG phase III randomized trial evaluating kly dose- chemotherapy integration in first-line epithelial ovarian/fallopian tu prim peritoneal carcinoma (EOC) treatment: results of primary progression-free surv PF lysis. . ESMO 2017 Congress September 8-12, 2017.; Madrid, Spain.2
260. Jaaback K, Johnson N, Lawrie TA. Intraperitoneal chemotherapy for the initial management of primary epithelial ovarian cancer. The Cochrane database of systematic reviews. 2011(11):CD005340.
261. Armstrong DK, Bundy B, Wenzel L, Huang HQ, Baergen R, Lele S, et al. Intraperitoneal cisplatin and paclitaxel in ovarian cancer. The New England journal of medicine. 2006;354(1):34-43.
262. Wenzel LB, Huang HQ, Armstrong DK, Walker JL, Cella D, Gynecologic Oncology G. Health-related quality of life during and after intraperitoneal versus intravenous

Revisversion

chemotherapy for optimally debulked ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group Study. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2007;25(4):437-43.
263. Provencher DM, Gallagher CJ, Parulekar WR, Ledermann JA, Armstrong DK, Brundage M, et al. OV21/PETROC: a randomized Gynecologic Cancer Intergroup phase II study of intraperitoneal versus intravenous chemotherapy following neoadjuvant chemotherapy and optimal debulking surgery in epithelial ovarian cancer. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO. 2018;29(2):431-8.
264. Gaitskell K, Martinek I, Bryant A, Kehoe S, Nicum S, Morrison J. A[illegible]genesis inhibitors for the treatment of ovarian cancer. The Cochrane data[illegible]stematic reviews. 2011(9):CD007930.
265. Burger RA, Brady MF, Bookman MA, Fleming GF, Monk B[illegible]et al. Incorporation of bevacizumab in the primary treatment o[illegible]er. The New England journal of medicine. 2011;365(26):2473-83.
266. Karam A, Ledermann JA, Kim JW, Sehouli J, Lu K[illegible] Cancer Consensus Conference of the Gynecolog[illegible] interventions. Annals of oncology : official jo[illegible]edical Oncology / ESMO. 2017;28(4):711-7.
267. Bijelic L, Jonson A, Sugarbaker PH. Sys[illegible]ery and heated intraoperative intraperitoneal [illegible]oneal carcinomatosis in primary and rec[illegible]ology : official journal of the European Societ[illegible]2007;18(12):1943-50.
268. Lim MC, Chang S-J, Yoo H[illegible] Randomized trial of hyperthermic intraperiton[illegible]en with primary advanced peritoneal, ovarian, an[illegible]20-.
269. van Driel WJ, Koole[illegible]wen JH, Schreuder HWR, Hermans RHM, [illegible]Chemotherapy in Ovarian Cancer. The New Eng[illegible]):230-40.
270. Cascales C[illegible] and mortality outcomes of cytoreductive surgery[illegible]emotherapy in patients with primary and recur[illegible]pean journal of surgical oncology : the journal of th[illegible]ology and the British Association of Surgical [illegible]5.
271. Perre[illegible], Ledermann JA, Pujade-Lauraine E, Kristensen G, et al. [illegible]b in ovarian cancer. The New England journal of medicine. [illegible]
272. [illegible] Pfisterer J, Embleton A, Ledermann JA, Pujade-Lauraine E, et al. [illegible]py with or without bevacizumab for women with newly diagnosed ovar[illegible]ON7): overall survival results of a phase 3 randomised trial. The Lancet [illegible]gy. 2015;16(8):928-36.
273. TLV. Avastin (bevacizumab) Hälsoekonomiskt kunskapsunderlag 2013 [Cited 21-04-09]. Available from: https://www.tlv.se/lakemedel/kliniklakemedelsuppdraget/avslutade-halsoekonomiska-bedomningar/arkiv/2013-12-19-halsoekonomisk-bedomning-av-avastin.html.
274. NLT gruppen SKL. NLT-gruppens yttrande gällande bevacizumab (Avastin®) 2014 [Available from: https://janusinfo.se/download/18.73537fb01694d344e201b406/1551865978419/Bevacizumab-(Avastin)-140616-INAKTUELL.pdf.

Remissversion

275. Stark D, Nankivell M, Pujade-Lauraine E, Kristensen G, Elit L, Stockler M, et al. Standard chemotherapy with or without bevacizumab in advanced ovarian cancer: quality-of-life outcomes from the International Collaboration on Ovarian Neoplasms (ICON7) phase 3 randomised trial. The Lancet Oncology. 2013;14(3):236-43.
276. Monk BJ, Huang HQ, Burger RA, Mannel RS, Homesley HD, Fowler J, et al. Patient reported outcomes of a randomized, placebo-controlled trial of bevacizumab in the front-line treatment of ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group Study. Gynecologic oncology. 2013;128(3):573-8.
277. Miller RE, Leary A, Scott CL, Serra V, Lord CJ, Bowtell D, et al. ESM recommendations on predictive biomarker testing for homologou nation deficiency and PARP inhibitor benefit in ovarian cancer. Annal official journal of the European Society for Medical Oncology / ES (12): 6-22.
278. Heeke AL, Pishvaian MJ, Lynce F, Xiu J, Brody JR, Chen val o Homologous Recombination-Related Gene Mutations A Cane be JCO Precis Oncol. 2018;2018.
279. Cancer Genome Atlas Research N. Integrated ge s f c inoma. Nature. 2011;474(7353):609-15.
280. Timms KM, Mills GB, Perry M, Gutin A, J B Co pa n of genomic instability test scores used for t RP ctivity va ancer. Journal of Clinical Oncology. 2020;38 6-
281. Moore K, Colombo N, Scambia G Pu n, et al. Maintenance Olaparib in Patie d Ovarian Cancer. The New England journal of me 25
282. Moore KN, Mirza MR, M Th DN o) polymerase inhibitor niraparib: Managemen Gy logy. 2018;149(1):214-20.
283. Coleman RL, Fleming M, ensen KD, Friedlander M, et al. Veliparib with Fi y and a tenance Therapy in Ovarian Cancer. The New Eng 5):2403-15.
284. González- B, e Ly DePont Christensen R, Graybill W, Mirza MR, et al. Ni ents N losed Advanced Ovarian Cancer. The New Engl f me 5):2391-402.
285. R Pa P, Ledermann J, Pérol D, González-Martín A, Berger R, et al. as B cl b a rst-Line Maintenance in Ovarian Cancer. The New Engla ed 2019;381(25):2416-28.
286. Op K, at S, Kim RH, Volenik A, Sun P, et al. BRCA Mutation Sta Is sse ith Increased Hematologic Toxicity Among Patients der ing um-Based Chemotherapy for Ovarian Cancer. International journal of g log cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society. 201 1):
287. LaFarg J, Dal Molin GZ, Sood AK, Coleman RL. Exploring and comparing adverse events bet en PARP inhibitors. The Lancet Oncology. 2019;20(1):e15-e28.
288. Friedlander M, Matulonis U, Gourley C, du Bois A, Vergote I, Rustin G, et al. Long-term efficacy, tolerability and overall survival in patients with platinum-sensitive, recurrent high-grade serous ovarian cancer treated with maintenance olaparib capsules following response to chemotherapy. British journal of cancer. 2018;119(9):1075-85.
289. Oza AM, Matulonis UA, Malander S, Hudgens S, Sehouli J, Del Campo JM, et al. Quality of life in patients with recurrent ovarian cancer treated with niraparib versus placebo

Remission

(ENGOT-OV16/NOVA): results from a double-blind, phase 3, randomised controlled trial. The Lancet Oncology. 2018;19(8):1117-25.
290. Pujade-Lauraine E, Ledermann JA, Selle F, Gebski V, Penson RT, Oza AM, et al. Olaparib tablets as maintenance therapy in patients with platinum-sensitive, relapsed ovarian cancer and a BRCA1/2 mutation (SOLO2/ENGOT-Ov21): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. The Lancet Oncology. 2017;18(9):1274-84.
291. Mirza MR, Monk BJ, Herrstedt J, Oza AM, Mahner S, Redondo A, et al. Niraparib Maintenance Therapy in Platinum-Sensitive, Recurrent Ovarian Cancer. The New England journal of medicine. 2016;375(22):2154-64.
292. Berek JS, Matulonis UA, Peen U, Ghatage P, Mahner S, Redondo [illegible]afety and dose modification for patients receiving niraparib. Annals of on[illegible] journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO. 2018;[illegible]2.
293. Morice PM, Leary A, Dolladille C, Chrétien B, Poulain L[illegible] et Myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukaemia[illegible] inhibitors: a safety meta-analysis of randomised con[illegible] of the WHO pharmacovigilance database. Lance[illegible]
294. Dockery LE, Tew WP, Ding K, Moore KN. T[illegible] inhibitor olaparib in older women with epi[illegible] oncology. 2017;147(3):509-13.
295. Zhang L, Conejo-Garcia JR, Katsaro[illegible] A, [illegible] M[illegible]ani G, et al. Intratumoral T cells, recurrence, a[illegible] er. The New England journal of medicine. 2[illegible]
296. Eisenhauer EA, Therasse P[illegible] D, Ford R, et al. New response evaluation criter[illegible] guideline (version 1.1). European journal of c[illegible]
297. Rustin GJ, Nelstrop A[illegible] ming progression of ovarian carcinoma durin[illegible] to CA[illegible] North Thames Ovary Group Study. Annals of on[illegible] can Society for Medical Oncology / ESMO. 19[illegible]
298. Eisenko[illegible] e role of secondary cytoreductive surgery in the t[illegible] epithelial ovarian carcinoma. Cancer. 20[illegible]
299. [illegible] evaluation of secondary cytoreduction in recurrent [illegible] ology. 2004;95(2):273-80.
300. [illegible] M, Tebes CC, Martino MA, Hoffman MS. Cytoreductive [illegible] current epithelial ovarian carcinoma. Gynecologic oncology. [illegible];[illegible](3):[illegible]
301. [illegible] Lopes AD, Bristow RE, Bryant A, Elattar A, Chattopadhyay S, et al. Surg[illegible]tion for recurrent epithelial ovarian cancer. The Cochrane database of systema[illegible]eviews. 2013(2):Cd008765.
302. Harter P, du Bois A, Hahmann M, Hasenburg A, Burges A, Loibl S, et al. Surgery in recurrent ovarian cancer: the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie (AGO) DESKTOP OVAR trial. Annals of surgical oncology. 2006;13(12):1702-10.
303. Harter P, Sehouli J, Reuss A, Hasenburg A, Scambia G, Cibula D, et al. Prospective validation study of a predictive score for operability of recurrent ovarian cancer: the Multicenter Intergroup Study DESKTOP II. A project of the AGO Kommission OVAR, AGO Study Group, NOGGO, AGO-Austria, and MITO. International journal of

Remissversion

gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society. 2011;21(2):289-95.
304. van de Laar R, Massuger LF, Van Gorp T, IntHout J, Zusterzeel PL, Kruitwagen RF. External validation of two prediction models of complete secondary cytoreductive surgery in patients with recurrent epithelial ovarian cancer. Gynecologic oncology. 2015;137(2):210-5.
305. Pignata S, S CC, Du Bois A, Harter P, Heitz F. Treatment of recurrent ovarian cancer. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO. 2017;28(suppl_8):viii51-viii6.
306. Parmar MK, Ledermann JA, Colombo N, du Bois A, Delaloye JF [illegible] n GB, et al. Paclitaxel plus platinum-based chemotherapy versus conventio [illegible] sed chemotherapy in women with relapsed ovarian cancer: the IC [illegible] -O [illegible] -2.2 trial. Lancet. 2003;361(9375):2099-106.
307. Pujade-Lauraine E, Hilpert F, Weber B, Reuss A, Pove [illegible] Bevacizumab combined with chemotherapy for pla [illegible] cancer: The AURELIA open-label randomized [illegible] oncology : official journal of the American So [illegible] 2014;32(13):1302-8.
308. Pfisterer J, Plante M, Vergote I, du Bois [illegible] acave AJ, [illegible] tabine plus carboplatin compared with carboplati [illegible] recurrent ovarian cancer: an intergroup trial [illegible] G, and the EORTC GCG. Journal of clinical oncol [illegible] Society of Clinical Oncology. 2006;24(29):4699 [illegible]
309. Pujade-Lauraine E, Wagn [illegible] Heywood M, Vasey PA, et al. Pegylated liposomal [illegible] mpared with Paclitaxel and Carboplatin for patien [illegible] cancer in late relapse. Journal of clinical oncology [illegible] ciety of Clinical Oncology. 2010;28(20):3 [illegible]
310. Wagner U [illegible] rown C, Heywood M, et al. Final overall survival [illegible] O trial of pegylated liposomal doxorubicin and [illegible] tin in platinum-sensitive ovarian cancer [illegible] 012;107(4):588-91.
311. [illegible] Parkin DE, Gore ME, Lacave AJ. Recurrent [illegible] randomized phase III study of pegylated liposomal [illegible] Journal of clinical oncology : official journal of the [illegible] al Oncology. 2001;19(14):3312-22.
312. [illegible] G, [illegible] do M, Goss T, Teneriello MG, Gordon AN, McMeekin SD, et al. [illegible] phase III trial of gemcitabine compared with pegylated liposomal doxo [illegible] cin [illegible] tients with platinum-resistant ovarian cancer. Journal of clinical oncolog [illegible] fficial journal of the American Society of Clinical Oncology. 2007;25(1 [illegible] 2811-8.
313. Ferrandina G, Ludovisi M, Lorusso D, Pignata S, Breda E, Savarese A, et al. Phase III trial of gemcitabine compared with pegylated liposomal doxorubicin in progressive or recurrent ovarian cancer. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2008;26(6):890-6.
314. Sehouli J, Stengel D, Oskay-Oezcelik G, Zeimet AG, Sommer H, Klare P, et al. Nonplatinum topotecan combinations versus topotecan alone for recurrent ovarian cancer: results of a phase III study of the North-Eastern German Society of

Remissversion

Gynecological Oncology Ovarian Cancer Study Group. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2008;26(19):3176-82.
315. Rosenberg P, Andersson H, Boman K, Ridderheim M, Sorbe B, Puistola U, et al. Randomized trial of single agent paclitaxel given weekly versus every three weeks and with peroral versus intravenous steroid premedication to patients with ovarian cancer previously treated with platinum. Acta oncologica. 2002;41(5):418-24.
316. Baird RD, Tan DS, Kaye SB. Weekly paclitaxel in the treatment of recurrent ovarian cancer. Nature reviews Clinical oncology. 2010;7(10):575-82.
317. Monk BJ, Herzog TJ, Kaye SB, Krasner CN, Vermorken JB, Muggia [illegible] et al. Trabectedin plus pegylated liposomal Doxorubicin in recurrent ov[illegible]er. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Cl[illegible]. 2010;28(19):3107-14.
318. Langdon SP, Gourley C, Gabra H, Stanley B. Endocrine [illegible] cancer. Expert review of anticancer therapy. 2017;17(2):[illegible]
319. Williams C, Simera I, Bryant A. Tamoxifen for rela[illegible]r. [illegible] database of systematic reviews. 2010(3):CD00102[illegible]
320. Grabowski JP, Harter P, Heitz F, Pujade-Lau[illegible] Operability and chemotherapy responsiven[illegible] cancer. An analysis of the AGO Study G[illegible] 2016;140(3):457-62.
321. Gershenson DM, Sun CC, Iyer RB[illegible] DC, et al. Hormonal therapy for recurren[illegible] ovary or peritoneum. Gynecologic oncology. 2012[illegible]
322. Lindemann K, Gibbs E, [illegible] R, Woie K, Kalling M, et al. Chemotherapy v[illegible] ovarian cancer: a phase III, randomised, multic[illegible] of cancer. 2017;116(4):455-63.
323. Corn BW, Lanci[illegible] Junter [illegible] adazack J, Ozols RF. Recurrent ovarian cance[illegible] after chemotherapy failure. Cancer. 1994;74(11[illegible]
324. Tinger [illegible] Dosoretz DE, Blitzer PH, et al. Effective palli[illegible] recurrent ovarian carcinoma. International jo[illegible] physics. 2001;51(5):1256-63.
325. [illegible] Judson PL, Teneriello MG, Husain A, et al. OCE[illegible]-blind, placebo-controlled phase III trial of [illegible] bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent [illegible] peritoneal, or fallopian tube cancer. Journal of clinical [illegible] : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2[illegible]
326. Cole[illegible] MF, Herzog TJ, Sabbatini P, Armstrong DK, Walker JL, et al. Bevaciz[illegible] and paclitaxel-carboplatin chemotherapy and secondary cytoreduction in recurrent, platinum-sensitive ovarian cancer (NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group study GOG-0213): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. The Lancet Oncology. 2017;18(6):779-91.
327. Pignata S, Lorusso D, Joly F, Gallo C, Colombo N, Sessa C, et al. Carboplatin-based doublet plus bevacizumab beyond progression versus carboplatin-based doublet alone in patients with platinum-sensitive ovarian cancer: a randomised, phase 3 trial. The Lancet Oncology. 2021;22(2):267-76.

Remissversion

328. Pfisterer J, Shannon CM, Baumann K, Rau J, Harter P, Joly F, et al. Bevacizumab and platinum-based combinations for recurrent ovarian cancer: a randomised, open-label, phase 3 trial. The Lancet Oncology. 2020;21(5):699-709.
329. Poveda AM, Selle F, Hilpert F, Reuss A, Savarese A, Vergote I, et al. Bevacizumab Combined With Weekly Paclitaxel, Pegylated Liposomal Doxorubicin, or Topotecan in Platinum-Resistant Recurrent Ovarian Cancer: Analysis by Chemotherapy Cohort of the Randomized Phase III AURELIA Trial. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2015;33(32):3836-8.
330. Stockler MR, Hilpert F, Friedlander M, King MT, Wenzel L, Lee CK al. Patient-reported outcome results from the open-label phase III AURELIA luating bevacizumab-containing therapy for platinum-resistant ovarian of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinica 2014;32(13):1309-16.
331. Ledermann JA, Embleton AC, Raja F, Perren TJ, Jayson ib in patients with relapsed platinum-sensitive ovarian double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. L
332. Ledermann JA, Embleton AC, Perren T, Jays Overall survival results of ICON6: A trial of chem varian cancer. 2017;35(15_suppl):5506-.
333. Strickland KC, Howitt BE, Shukla S et al. Association and prognostic significance of BR gen load, number of tumor-infiltrating lymphocy high grade serous ovarian cancer. Oncotarget.
334. Pommier Y, O'Connor M ncer cells: PARP inhibitors and their mechanisms edicine. 2016;8(362):362ps17.
335. Ledermann J, Harter ote I, Rustin G, et al. Olaparib maintenance the varian cancer. The New England journal of me
336. Ledermann der M, Vergote I, Rustin G, et al. Olaparib mainten m-sensitive relapsed serous ovarian cancer: a prep omes by BRCA status in a randomised phase 2 tri 852-61.
337. A, Asher R, Penson RT, Oza AM, et al. Olaparib patients with platinum-sensitive relapsed ovarian cancer LO2/ENGOT-Ov21): a final analysis of a double-blind, olled, phase 3 trial. The Lancet Oncology. 2021.
338. AM, Lorusso D, Aghajanian C, Oaknin A, Dean A, et al. Rucaparib treatment for recurrent ovarian carcinoma after response to platinum a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet. 2017;3 0):1949-61.
339. Sabatucci Maltese G, Lepori S, Tripodi E, Bogani G, Lorusso D. Rucaparib: a new treatment option for ovarian cancer. Expert opinion on pharmacotherapy. 2018;19(7):765-71.
340. Liu JF, Barry WT, Birrer M, Lee JM, Buckanovich RJ, Fleming GF, et al. Combination cediranib and olaparib versus olaparib alone for women with recurrent platinum-sensitive ovarian cancer: a randomised phase 2 study. The Lancet Oncology. 2014;15(11):1207-14.
341. Mirza MR, Avall Lundqvist E, Birrer MJ, dePont Christensen R, Nyvang GB, Malander S, et al. Niraparib plus bevacizumab versus niraparib alone for platinum-sensitive

Remissversion

recurrent ovarian cancer (NSGO-AVANOVA2/ENGOT-ov24): a randomised, phase 2, superiority trial. The Lancet Oncology. 2019.
342. McAlpine JN, Porter H, Kobel M, Nelson BH, Prentice LM, Kalloger SE, et al. BRCA1 and BRCA2 mutations correlate with TP53 abnormalities and presence of immune cell infiltrates in ovarian high-grade serous carcinoma. Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc. 2012;25(5):740-50.
343. Hamanishi J, Mandai M, Ikeda T, Minami M, Kawaguchi A, Murayama T, et al. Safety and Antitumor Activity of Anti-PD-1 Antibody, Nivolumab, in Patients With Platinum-Resistant Ovarian Cancer. Journal of clinical oncology : official journ f the American Society of Clinical Oncology. 2015;33(34):4015-22.
344. Matulonis UA, Shapira-Frommer R, Santin A, Lisyanskaya AS, ote I, et al. Antitumor activity and safety of pembrolizumab in patients d rec nt ovarian cancer: Interim results from the phase 2 KEYNO 2018;36(15_suppl):5511-.
345. Oaknin A, Balmanoukian AS, Liu B, O'Hear C, Bra t a linical activity and biomarkers of atezolizumab (atezo) i r (C). A nals of Oncology. 2016;27(suppl_6).
346. Cho YH, Kim DY, Kim JH, Kim YM, Kim Tu ion alysis of KRAS, BRAF, and TP53 genes of ovari ino as in rea hen. Yonsei Med J. 2009;50(2):266-72.
347. Hsu CY, Bristow R, Cha MS, War Kur haracterization of active mitogen-activated protei a se ar s. Clinical cancer research : an official journal an o Cancer Research. 2004;10(19):6432-6.
348. Turashvili G, Grisham S it Fu KL, Soslow RA, et al. BRAF(V)(600E) muta e emi xpression of VE1 protein in low-grade serous neo an Histopa . 2018;73(3):438-43.
349. Grisham RN, Y Dean M, Zhou Q, et al. BRAF mutation is associated dise improved outcome in patients with low-grade serous c Cance 20 48-54.
350. Hunt sio M la G harma R, Chiew YE, Rowley SM, et al. Molecular pr gra er va tumours identifies novel candidate driver genes. 201 60
351. Han o S ni o J, Schwartz PE, Santin AD. Binimetinib (MEK162) in re -s s ovarian cancer resistant to chemotherapy and hormonal trea e ec d Rep. 2018;25:41-4.
352. ndi AA, PK, Bohart R, Bechtol K, Goldstein BH. Dramatic clinical response fo ing rafenib and trametinib therapy in a heavily pretreated low grade serous ovar arc patient with a BRAF V600E mutation. Gynecol Oncol Rep. 2018;20 4.
353. Tholander B, Koliadi A, Botling J, Dahlstrand H, Von Heideman A, Ahlström H, et al. Complete response with combined BRAF and MEK inhibition in BRAF mutated advanced low-grade serous ovarian carcinoma. Ups J Med Sci. 2020;125(4):325-9.
354. Monk BJ, Grisham RN, Banerjee S, Kalbacher E, Mirza MR, Romero I, et al. MILO/ENGOT-ov11: Binimetinib Versus Physician's Choice Chemotherapy in Recurrent or Persistent Low-Grade Serous Carcinomas of the Ovary, Fallopian Tube, or Primary Peritoneum. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2020;38(32):3753-62.

Remiss version

355. Shih Ie M, Kurman RJ. Ovarian tumorigenesis: a proposed model based on morphological and molecular genetic analysis. The American journal of pathology. 2004;164(5):1511-8.
356. Singer G, Stohr R, Cope L, Dehari R, Hartmann A, Cao DF, et al. Patterns of p53 mutations separate ovarian serous borderline tumors and low- and high-grade carcinomas and provide support for a new model of ovarian carcinogenesis: a mutational analysis with immunohistochemical correlation. The American journal of surgical pathology. 2005;29(2):218-24.
357. Skirnisdottir I, Garmo H, Wilander E, Holmberg L. Borderline ovari umors in Sweden 1960-2005: trends in incidence and age at diagnosis compared to c ncer. International journal of cancer Journal international du cancer. 07-901.
358. Yarandi F, Eftekhar Z, Izadi-Mood N, Shojaei H. Accuracy tive en section in the diagnosis of ovarian tumors. The Australian f obstetrics & gynaecology. 2008;48(4):438-41.
359. Akeson M, Zetterqvist BM, Dahllof K, Jakobsen A Ho th Population-based cohort follow-up study of all p a fo ovarian tumor in western Sweden during an 11-year p nal ut ological cancer : official journal of the International al S ety 2008;18(3):453-9.
360. du Bois A, Ewald-Riegler N, de Greg A, F poulou C, et al. Borderline tumours of the ovary: A of A chaft Gynakologische Onkologie (AG n) of cancer. 2013;49(8):1905-14.
361. Lenhard MS, Mitterer S, L eb r D t N, et al. Long-term follow-up after ovarian um lap rvival in a large patient cohort. European journal of o e rep ductive biology. 2009;145(2):189-94.
362. Ren J, Peng Z variate analysis affecting recurrence of borderline Gy ology. 2008;110(2):162-7.
363. Seidman RJ rderline tumors: a critical review of the litera phasi ost dicators. Human pathology. 2000;31(5):539-57.
364. du dF er , Harter P. Borderline tumors of the ovary – a y evie Ge J. bstrtsh Frauenheilk. 2009; :807-33.
365. Trills V ne Ru J, Harter P, Ewald-Riegler N, Jaenicke F, et al. Clinical p ge o e ovarian tumors. Expert review of anticancer therapy. 201 0(5-2
366. net G, K Chiari S, Bonazzi C, Bratina G, Mangioni C. Behavior of borderline tu s w articular interest to persistence, recurrence, and progression to invasive carci a: A pective study. Journal of clinical oncology : official journal of the Americ ociety of Clinical Oncology. 2001;19(10):2658-64.
367. Cadron I, eunen K, Van Gorp T, Amant F, Neven P, Vergote I. Management of borderline ovarian neoplasms. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2007;25(20):2928-37.
368. Cosyns S, De Sutter P, Tournaye H, Polyzos NP. Necessity of appendectomy for mucinous borderline ovarian tumors. Systematic review. Archives of gynecology and obstetrics. 2016;294(6):1283-9.

Remissversion

369. Song T, Kim MK, Jung YW, Yun BS, Seong SJ, Choi CH, et al. The role of appendectomy in patients with mucinous borderline ovarian tumors. European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology. 2018;229:112-6.
370. Cheng A, Li M, Kanis MJ, Xu Y, Zhang Q, Cui B, et al. Is it necessary to perform routine appendectomy for mucinous ovarian neoplasms? A retrospective study and meta-analysis. Gynecologic oncology. 2017;144(1):215-22.
371. Fischerova D, Zikan M, Dundr P, Cibula D. Diagnosis, treatment, and follow-up of borderline ovarian tumors. The oncologist. 2012;17(12):1515-33.
372. Faluyi O, Mackean M, Gourley C, Bryant A, Dickinson HO. Interven[illegible]s for the treatment of borderline ovarian tumours. The Cochrane database [illegible]atic reviews. 2010(9):CD007696.
373. Sherman ME, Mink PJ, Curtis R, Cote TR, Brooks S, Hartge [illegible]ival [illegible]ong women with borderline ovarian tumors and ovarian carci[illegible]as analysis. Cancer. 2004;100(5):1045-52.
374. Song T, Hun Choi C, Lee YY, Kim TJ, Lee JW, Ba[illegible] reproductive outcomes of cystectomy compared [illegible]or borderline ovarian tumours. Human reproduc[illegible]
375. Fruscio R, de Haan J, Van Calsteren K, Ve[illegible]varian cancer in pregnancy. Best practice & res[illegible]ogy. 2017;41:108-17.
376. Webb JA, Thomsen HS, Morcos S[illegible]ty Committee of European Society of Urogenita[illegible]ium contrast media during pregnancy and lactati[illegible]234-40.
377. Pavlidis NA. Coexistence [illegible]ncologist. 2002;7(4):279-87.
378. Bernhard LM, Klebba[illegible]tors of persistence of adnexal masses in pregna[illegible]09;93(4):585-9.
379. Giuntoli RL, [illegible]n and management of adnexal masses during pre[illegible]necology. 2006;49(3):492-505.
380. Han SN[illegible]eren K, Hanssens M, Amant F. Physiologic varia[illegible]ecological malignancies during pregnancy: a sy[illegible]2;10:86.
381. [illegible]cibula R, Hoekstra HJ, Pavlidis N, Kesic V, et al. Cancer, [illegible]Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and [illegible]: official journal of the European Society for Medical On[illegible]4 Suppl 6:vi160-70.
382. [illegible]naging ovarian masses during pregnancy. Obstetrical & gynecological su[illegible]5-70.
383. Sura[illegible]malan PK, Gundabattula SR, Chandran JB. Management of adnexal masses [illegible]regnancy: our experience from a tertiary referral perinatal centre in South India. Archives of gynecology and obstetrics. 2015;291(1):53-8.
384. Yen CF, Lin SL, Murk W, Wang CJ, Lee CL, Soong YK, et al. Risk analysis of torsion and malignancy for adnexal masses during pregnancy. Fertility and sterility. 2009;91(5):1895-902.
385. Amant F, Van Calsteren K, Halaska MJ, Beijnen J, Lagae L, Hanssens M, et al. Gynecologic cancers in pregnancy: guidelines of an international consensus meeting. International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society. 2009;19 Suppl 1:S1-12.

Remissversion

386. Cohen-Kerem R, Railton C, Oren D, Lishner M, Koren G. Pregnancy outcome following non-obstetric surgical intervention. American journal of surgery. 2005;190(3):467-73.
387. Marret H, Lhomme C, Lecuru F, Canis M, Leveque J, Golfier F, et al. Guidelines for the management of ovarian cancer during pregnancy. European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology. 2010;149(1):18-21.
388. Jansen FW, Kolkman W, Bakkum EA, de Kroon CD, Trimbos-Kemper TC, Trimbos JB. Complications of laparoscopy: an inquiry about closed- versus open-entry technique. American journal of obstetrics and gynecology. 2004;190(3):634-8.
389. Childers JM, Brzechffa PR, Surwit EA. Laparoscopy using the left upper quadrant as the primary trocar site. Gynecologic oncology. 1993;50(2):221-5.
390. Ngu SF, Cheung VY, Pun TC. Left upper quadrant approach in laparoscopic surgery. Acta obstetricia et gynecologica Scandinavica. 2011;
391. Fauvet R, Brzakowski M, Morice P, Resch B, Marret H, C al. ide e ovarian tumors diagnosed during pregnancy exhibit a hig features: results of a French multicenter study. Ann y offici ou of the European Society for Medical Oncology / ESMO
392. Amant F, Halaska MJ, Fumagalli M, Dahl Ste C et al. Gynecologic cancers in pregnancy: guidelin ional co us meeting. International journal of gyneco : official jo al International Gynecological Cancer S (3):
393. Calsteren KV, Verbesselt R, Devli ree R, et al. Transplacental transfer of pacli tuzumab in a baboon model. International journal journal of the International Gynecological Cancer So 9).
394. Berveiller P, Veyrie N Arb D, Anti-cancer agents for breast cancer treatment dur ncology. 2011;104(5):560; author reply 59.
395. Boere I, Lok C er in pregnancy: safety and efficacy of systemic th ogy. 2017;29(5):328-34.
396. Einhorn aderna; Hormonell ovarialstimulering för infer ing cancer. Högberg T., Larsson B (red.). Cancer, gr No.: ARG-rapport nr 41. .
397. g under graviditet. I Obstetrisk öppenvård. Red. Mars 91-101. 2004.
3 graviditet. I Obstetrisk öppenvård. Red. Marsal, Grennert Liber 20 20
399. Nga Chemotherapy in pregnancy. Best practice & research Clinical o ynaecology. 2016;33:86-101.
400. Raf s J, Costeloe K, Clark P. Transplacental effects of maternal cancer chemot py Case report. British journal of obstetrics and gynaecology. 1989;96(9) 099-100.
401. Mir O, Berveiller P, Goffinet F, Treluyer JM, Serreau R, Goldwasser F, et al. Taxanes for breast cancer during pregnancy: a systematic review. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO. 2010;21(2):425-6.
402. de Haan J, Verheecke M, Van Calsteren K, Van Calster B, Shmakov RG, Mhallem Gziri M, et al. Oncological management and obstetric and neonatal outcomes for women diagnosed with cancer during pregnancy: a 20-year international cohort study of 1170 patients. The Lancet Oncology. 2018;19(3):337-46.

Remissversion

403. Van Calsteren K, Berteloot P, Hanssens M, Vergote I, Amant F, Ganame J, et al. In utero exposure to chemotherapy: effect on cardiac and neurologic outcome. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2006;24(12):e16-7.
404. Ring AE, Smith IE, Jones A, Shannon C, Galani E, Ellis PA. Chemotherapy for breast cancer during pregnancy: an 18-year experience from five London teaching hospitals. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2005;23(18):4192-7.
405. Amant F, Van Calsteren K, Halaska MJ, Gziri MM, Hui W, Lagae L, et al. Long-term cognitive and cardiac outcomes after prenatal exposure to chemotherapy in children aged 18 months or older: an observational study. The Lancet Oncology. 2012;13(3):256-64.
406. Tunca JC, Buchler DA, Mack EA, Ruzicka FF, Crowley JJ, Gr... management of ovarian-cancer-caused bowel obstruction. Gynecologic oncology. 1... 6-92.
407. Sartori E, Chiudinelli F, Pasinetti B, Maggino T. Bowel ... patients with advanced ovarian cancer: analysis of p... journal of gynecological cancer : official journal ... Cancer Society. 2009;19(1):54-7.
408. Pothuri B, Montemarano M, Gerardi M, Sh... et al. Percutaneous endoscopic gastrostomy t... in patients ... gnant bowel obstruction due to ovarian carcinoma... onc... 2005;... (2):530-4.
409. Dolan EA. Malignant bowel obstr... en of ... strategies. The American journal of hospice &... 70...
410. Kucukmetin A, Naik R, Gal... Palliative surgery versus medical management for ... tic... ian ... c. The Cochrane database of systematic reviews. 201... 92.
411. Krebs HB, Goplerud ... or... el obstruction in advanced ovarian carcinom... ecology... 61(3):327-30.
412. Lundström S... gisk smärtlindring har central roll i palliativ vå...
413. Hope J... The r... urgery in gynecologic cancer cases. The onco... 8(1):...
414. W... ure options in the treatment of malignant ascites in ... cel... tic... re... cl. 2009;29(8):3353-9.
415. Gald... H... ss... Nu... K. Chronic peritoneal indwelling catheters for the ... ge... o... t and nonmalignant ascites. Proceedings (Baylor University Me... al...). 2... 3...):297-302.
416. ...en... rg S, ...tney A, Nemcek AA, Jr., Omary RA. Comparison of percutaneous m... ven... techniques for recurrent malignant ascites. Journal of vascular and inter... ion... ology : JVIR. 2004;15(10):1129-31.
417. Link K... oitman M, Holtappels M, Runnebaum I, Urbanzyk H, Leder G, et al. Intraperitoneal chemotherapy with mitoxantrone in malignant ascites. Surgical oncology clinics of North America. 2003;12(3):865-72, xvi-xvii.
418. Marinaccio M, Mele E, De Marino E, Catacchio R, Pellegrino C, Sozzi F, et al. Intraperitoneal mitoxantrone in the treatment of recurrent ascites from progressive epithelial ovarian cancer. Journal of Clinical Oncology. 2010;28(15_suppl):5051-.
419. Socialdepartementet. En nationell cancerstrategi för framtiden. SOU 2009:11. In: Socialdepartementet, editor.: Regeringskansliet.

Remissversion

420. Jayde V, Boughton M, Blomfield P. The experience of chemotherapy-induced alopecia for Australian women with ovarian cancer. European journal of cancer care. 2013;22(4):503-12.
421. SBU. Nedkylning av hårbotten för att förhindra håravfall i samband med cytostatikabehandling. Alert-rapport nr 2005-06. ISSN 1652-7151 Stockholm: Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU); 2005 [Cited 2021-04-08]. Available from: https://www.sbu.se/sv/publikationer/SBU-utvarderar/nedkylning-av-harbotten-for-att-forhindra-haravfall-i-samband-med-cytostatikabehandling/.
422. Sekse RJ, Hufthammer KO, Vika ME. Fatigue and quality of life in w en treated for various types of gynaecological cancers: a cross-sectional study. Jo linical nursing. 2014.
423. Janelsins MC, Kohli S, Mohile SG, Usuki K, Ahles TA, Mor upda n cancer- and chemotherapy-related cognitive dysfunction: oncology. 2011;38(3):431-8.
424. Seruga B, Zhang H, Bernstein LJ, Tannock IF. Cyt symptoms and outcome of cancer. Nature revie
425. McLaughlin SA, Wright MJ, Morris KT, Sam et al. Prevalence of lymphedema in women with ymph node biopsy or axillary dissection: patie haviors. Journal of clinical oncology : official inical Oncology. 2008;26(32):5220-6.
426. Speck RM, Courneya KS, Mass ate of controlled physical activity trials in can and meta-analysis. Journal of cancer survivorship : r 0.
427. Kwan ML, Cohn JC, A Exercise in patients with lymphedema: a syste terature. Journal of cancer survivorship : re 011;5(4)
428. Mijwel S, Bac orrbom J, Bergh J, et al. Highly favorable r resistance and high-intensity interval training breast cancer trial. Breast cancer research and t 8;16
429. M vaeus A, Sundberg CJ, Margolin S, et al. Adding conventional training modalities: optimizing health-relate herapy for breast cancer: the OptiTrain randomized research and treatment. 2018;168(1):79-93.
430. Mijwel S, Sundberg CJ, Backman M, Browall M, et al. ised controlled exercise trial for women with breast cancer herapy. BMC cancer. 2017;17(1):100.
431. Back vall M, Sundberg CJ, Wengstrom Y. Experiencing health - Physical activity adjuvant chemotherapy treatment for women with breast cancer. European journal of oncology nursing : the official journal of European Oncology Nursing Society. 2016;21:160-7.
432. Hershman DL, Lacchetti C, Dworkin RH, Lavoie Smith EM, Bleeker J, Cavaletti G, et al. Prevention and management of chemotherapy-induced peripheral neuropathy in survivors of adult cancers: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2014;32(18):1941-67.

Remissversion

433. Hanai A, Ishiguro H, Sozu T, Tsuda M, Yano I, Nakagawa T, et al. Effects of Cryotherapy on Objective and Subjective Symptoms of Paclitaxel-Induced Neuropathy: Prospective Self-Controlled Trial. Journal of the National Cancer Institute. 2018;110(2):141-8.
434. Smith EM, Pang H, Cirrincione C, Fleishman S, Paskett ED, Ahles T, et al. Effect of duloxetine on pain, function, and quality of life among patients with chemotherapy-induced painful peripheral neuropathy: a randomized clinical trial. Jama. 2013;309(13):1359-67.
435. von Moos R, Thuerlimann BJ, Aapro M, Rayson D, Harrold K, Seho[illegible] et al. Pegylated liposomal doxorubicin-associated hand-foot syndrome: recomme[illegible]f an international panel of experts. European journal of cancer. 200[illegible]
436. Ibeanu O, Modesitt SC, Ducie J, von Gruenigen V, Agueh M[illegible] Hor[illegible]ne replacement therapy in gynecologic cancer survivors: wh[illegible]ogi[illegible]cc[illegible]y. 2011;122(2):447-54.
437. King J, Wynne CH, Assersohn L, Jones A. Hormo[illegible]t[illegible]ap[illegible]d [illegible]en with premature menopause--a cancer survivorshi[illegible]o[illegible]n [illegible], o[illegible]nce[illegible] 2011;47(11):1623-32.
438. Davison SL, Bell R, Donath S, Montalto J[illegible]l[illegible]ls i[illegible]ut females: changes with age, menopause, and ooph[illegible]e J[illegible]in[illegible]docrinology and metabolism. 2005;90(7):3847-53.
439. Nathorst-Boos J, von Schoultz B, [illegible]eac[illegible]s[illegible]e after hysterectomy with and without [illegible]ic [illegible]bstetric investigation. 1992;34(2):97-101.
440. Davis SR. Androgen use [illegible]d[illegible]idi[illegible]o[illegible]en. Menopause. 2013;20(7):795-7.
441. Bachmann G, Banc[illegible]H, [illegible]s S, Dennerstein L, et al. Female androgen insuffi[illegible]consen[illegible]ement on definition, classification, and assessme[illegible]60-5.
442. Basson R. [illegible]hronic illness and cancer. Women's health. 2010;6([illegible]
443. Ratn[illegible]KA, [illegible]kin MJ. Sexuality and intimacy after gy[illegible]6(1):23-6.
444. [illegible] Multi-dimensional quality of life among long-term [illegible]5+ y[illegible]or[illegible]. Psycho-oncology. 2007;16(8):691-706.
445. [illegible]ou C, Beteta C, Klapp C, Sehouli J. Quality of life and sex[illegible]ty [illegible]eatment for gynaecological malignancies: results of a [illegible]sp[illegible]ive s[illegible]n 55 patients. Anticancer research. 2012;32(11):5045-9.
446. S[illegible]Wong[illegible], Duff S, Melancon CH, Cheung AM. "What doesn't kill you makes you [illegible]ovarian cancer survivor survey. Gynecologic oncology. 2001;83(3):537-42.
447. Carmack [illegible]ylor CL, Basen-Engquist K, Shinn EH, Bodurka DC. Predictors of sexual functioning in ovarian cancer patients. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2004;22(5):881-9.
448. Liavaag AH, Dorum A, Bjoro T, Oksefjell H, Fossa SD, Trope C, et al. A controlled study of sexual activity and functioning in epithelial ovarian cancer survivors. A therapeutic approach. Gynecologic oncology. 2008;108(2):348-54.
449. Bodurka DC, Sun CC. Sexual function after gynecologic cancer. Obstetrics and gynecology clinics of North America. 2006;33(4):621-30, ix.

Remissversion

450. Stead ML, Brown JM, Fallowfield L, Selby P. Lack of communication between healthcare professionals and women with ovarian cancer about sexual issues. British journal of cancer. 2003;88(5):666-71.
451. Annon J. The PLISSIT model: a proposed conceptual scheme for the behavioural treatment of sexual problems. . J Sex Edu Ther. 1976;1:1-15.
452. Audette C, Waterman J. The sexual health of women after gynecologic malignancy. Journal of midwifery & women's health. 2010;55(4):357-62.
453. Iwakawa M, Noda S, Yamada S, Yamamoto N, Miyazawa Y, Yamazaki H, et al. Analysis of non-genetic risk factors for adverse skin reactions to radiotherapy ng 284 breast cancer patients. Breast cancer (Tokyo, Japan). 2006;13(3):300-7.
454. Jagsi R, Griffith KA, Koelling T, Roberts R, Pierce LJ. Rates of arction and coronary artery disease and risk factors in patients treated wi herap for early-stage breast cancer. Cancer. 2007;109(4):650-7.
455. Kaufman EL, Jacobson JS, Hershman DL, Desai M, Ne radiotherapy and cigarette smoking on risk of secon clinical oncology : official journal of the America 2008;26(3):392-8.
456. Macdonald G, Kondor N, Yousefi V, Gree Reduction of carboxyhaemoglobin levels in the ver owing the administration of carbogen. Radiothe European Society for Therapeutic Radiology and On
457. Prochazka M, Granath F, Ekbo er risks in women with previous breast cancer. 2;36(11):1520-5.
458. Sharp L, Johansson H, H s an independent risk factor for severe skin reactio breast cancer. Breast (Edinburgh, Scotland)
459. Wells M, Macmil ride S, MacKinnon K, et al. Does aqueous or sucralfate tous radiation skin reactions? A randomise oncology : journal of the European Society for The 004;73(2):153-62.
460. Male l. N hormonpreparat - potentiell risk för br
461. rd på egen risk! Fara för okända biverkningar och medel. . Lakartidningen. 2005:102.
462. Lauritzen JB, Moller AM. Smoking and alcohol intervention r best practice. British journal of anaesthesia. 2009;102(3):297-
463. Carro JE, Szabo G, Tseng JF, Shah SA. Alcohol exposure as a risk factor for a nes in elective surgery. Journal of gastrointestinal surgery : official journal Society for Surgery of the Alimentary Tract. 2010;14(11):1732-41.
464. Bradley K, Rubinsky AD, Sun H, Bryson CL, Bishop MJ, Blough DK, et al. Alcohol screening and risk of postoperative complications in male VA patients undergoing major non-cardiac surgery. Journal of general internal medicine. 2011;26(2):162-9.
465. Aebi S, Castiglione M. Newly and relapsed epithelial ovarian carcinoma: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO. 2009;20 Suppl 4:21-3.

Remissversion

466. Clarke T, Galaal K, Bryant A, Naik R. Evaluation of follow-up strategies for patients with epithelial ovarian cancer following completion of primary treatment. The Cochrane database of systematic reviews. 2014(9):Cd006119.
467. Rustin GJ, van der Burg ME, Griffin CL, Guthrie D, Lamont A, Jayson GC, et al. Early versus delayed treatment of relapsed ovarian cancer (MRC OV05/EORTC 55955): a randomised trial. Lancet. 2010;376(9747):1155-63.
468. Gadducci A, Fuso L, Cosio S, Landoni F, Maggino T, Perotto S, et al. Are surveillance procedures of clinical benefit for patients treated for ovarian cancer?: A retrospective Italian multicentric study. International journal of gynecological canc official journal of the International Gynecological Cancer Society. 2009;19(3):367-74
469. Geurts SM, van Altena AM, de Vegt F, Tjan-Heijnen VC, Mass ijck JA, et al. No supportive evidence for clinical benefit of routine foll arian cer: a Dutch multicenter study. International journal of gynecol of al of the International Gynecological Cancer Society. 2011;2
470. Forstner R, Sala E, Kinkel K, Spencer JA. ESUR g nce tag nd follow-up. European radiology. 2010;20(12):277
471. Kew FM, Galaal K, Manderville H. Patients' up ar r gynaecological cancer. Journal of obstetrics io Institute of Obstetrics and Gynaecology. 2009;29
472. Krell D, Said Battistino F, Benafif S, Audit of CA125 Follow-Up After First-Line Thera journal of gynecological cancer : official j gical Cancer Society. 2017;27(6):1118-22.
473. Parker PA, Kudelka A, B K, bor J, Cohen L. The associations between h and distress in women with epithelial ovarian canc 00(3):495-500.
474. Reid A, Ercolan Anorkle R anagement of anxiety and knowledge of er diagnosis. Clinical journal of oncology p
475. Ozga M Donnell G, Jhanwar S, Hichenberg S, et al. A syste of ov ear of recurrence. Palliative & supportive care. 20
476. Kubb W, Potter C, Faithfull S. Nurse led telephone follo psychosocial perspective. European journal of oncology nursing : official journal of European Oncology Nursing Society. 2008;12(5):412-7.
477. Lat rnell M, Gessler S, Morris S, Ryan A, et al. Ovarian Cancer llow up: A minary Comparison of 2 Approaches. International journal of gy cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society. 201 1):
478. Anchez R, Sardi J, Soderini A. Long-term follow-up results of fertility sparing surgery in patients with epithelial ovarian cancer. Journal of surgical oncology. 2009;100(1):55-8.
479. Borgfeldt C, Iosif C, Masback A. Fertility-sparing surgery and outcome in fertile women with ovarian borderline tumors and epithelial invasive ovarian cancer. European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology. 2007;134(1):110-4.
480. Schlaerth AC, Chi DS, Poynor EA, Barakat RR, Brown CL. Long-term survival after fertility-sparing surgery for epithelial ovarian cancer. International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society. 2009;19(7):1199-204.

Remissversion

481. Brynhilsen J, Wikström I. Preventivmedel och cancer. Information från Läkemedelsverket 2: 2014. : Läkemedelsverket; 2014 [Available from: www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp.
482. Sarrel PM, Sullivan SD, Nelson LM. Hormone replacement therapy in young women with surgical primary ovarian insufficiency. Fertility and sterility. 2016;106(7):1580-7.
483. Rivera CM, Grossardt BR, Rhodes DJ, Rocca WA. Increased mortality for neurological and mental diseases following early bilateral oophorectomy. Neuroepidemiology. 2009;33(1):32-40.
484. Rocca WA, Gazzuola-Rocca L, Smith CY, Grossardt BR, Faubion SS, Huster LT, et al. Accelerated Accumulation of Multimorbidity After Bilateral Oop[illegible]: A Population-Based Cohort Study. Mayo Clinic proceedings. 201[illegible]0.
485. Muka T, Oliver-Williams C, Kunutsor S, Laven JS, Fauser B[illegible]y R, [illegible]l. Association of Age at Onset of Menopause and Time Sin[illegible]en[illegible]s[illegible]ith Cardiovascular Outcomes, Intermediate Vascular Traits, [illegible]A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA cardio[illegible]) [illegible]76.
486. Li D, Ding CY, Qiu LH. Postoperative hormone [illegible]t[illegible]ra[illegible]ep[illegible]hlial ovarian cancer patients: a systematic review a[illegible], Gy[illegible]ec[illegible]o[illegible]logy. 2015;139(2):355-62.
487. Guidozzi F, Daponte A. Estrogen repla[illegible]y [illegible]f ovar[illegible]a survivors: A randomized controlled trial. Cance[illegible]13[illegible]
488. Eeles RA, Tan S, Wiltshaw E, Fry[illegible]B[illegible]o[illegible]l[illegible]a[illegible] Hormone replacement therapy and surviv[illegible]fo[illegible]ov[illegible]ca[illegible]Bmj. 1991;302(6771):259-62.
489. Mascarenhas C, Lambe M[illegible]Be[illegible]R[illegible], Persson I, et al. Use of hormone replacement[illegible]re a[illegible]ffer[illegible]cancer diagnosis and ovarian cancer survival. Intern[illegible]Lou[illegible]nternational du cancer. 2006;119(12):290[illegible]
490. Leon-Ferre R[illegible], [illegible]a[illegible]ment of hot flashes in women with breast canc[illegible]ian[illegible]a s[illegible]pression. Cancer treatment reviews. 2017;52[illegible]
491. Dodi[illegible]C, M[illegible]Yu T, Vaillancourt C, et al. Acupuncture for m[illegible]fn[illegible]database of systematic reviews.
492. Chiu[illegible]Cha[illegible]Sai PS. Effects of Acupuncture on Menopause-Related [illegible]to[illegible]cer survivors: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. Ca[illegible]r [illegible]2[illegible]:228-37.
493. [illegible]ley[illegible]A, Roalfe AK, Stokes-Lampard H, Coleman S, Rees M, et al. The e[illegible]ive[illegible]of exercise as treatment for vasomotor menopausal symptoms: randomised cont[illegible]d t[illegible]OG : an international journal of obstetrics and gynaecology. 2015;12[illegible]563-75.
494. Svensk förening för Obstetrik och Gynekologi (SFOG). Preliminära SFOG-råd för menopausal hormonbehandling Svensk förening för Obstetrik och Gynekologi (SFOG); 2019 [Cited 2021-04-09]. Available from: https://www.sfog.se/media/336474/mht-sfog-raad-preliminar-hemsida.pdf.
495. Eisen A, Lubinski J, Gronwald J, Moller P, Lynch HT, Klijn J, et al. Hormone therapy and the risk of breast cancer in BRCA1 mutation carriers. Journal of the National Cancer Institute. 2008;100(19):1361-7.

Remissversion

496. Rebbeck TR, Friebel T, Wagner T, Lynch HT, Garber JE, Daly MB, et al. Effect of short-term hormone replacement therapy on breast cancer risk reduction after bilateral prophylactic oophorectomy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: the PROSE Study Group. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2005;23(31):7804-10.
497. Kotsopoulos J, Huzarski T, Gronwald J, Moller P, Lynch HT, Neuhausen SL, et al. Hormone replacement therapy after menopause and risk of breast cancer in BRCA1 mutation carriers: a case-control study. Breast cancer research and treatment. 2016;155(2):365-73.
498. Kotsopoulos J, Gronwald J, Karlan BY, Huzarski T, Tung N, Mol[illegible]. Hormone Replacement Therapy After Oophorectomy and Breast Cancer [illegible]RCA1 Mutation Carriers. JAMA oncology. 2018;4(8):1059-65.
499. Fleming CA, Heneghan HM, O'Brien D, McCartan DP, M[illegible]W, [illegible]ha[illegible]RS. Meta-analysis of the cumulative risk of endometrial ma[illegible] endometrial surveillance in extended tamoxifen the[illegible] 2018;105(9):1098-106.
500. Billfeldt NK, Borgfeldt C, Lindkvist H, Stjern[illegible] population-based evaluation of benign hys[illegible] abdominal surgery. European journal of [illegible] 2018;222:113-8.
501. Jareid M, Thalabard JC, Aarflot M[illegible] Levonorgestrel-releasing intrauterine system us[illegible] endometrial cancer, without [illegible] Study. Gynecologic onco[illegible]
502. Whittemore AS, Balise[illegible] Oakley-Girvan I, Ramus SJ, et al. Oral contraceptive use[illegible] mutations. Britis[illegible]004·91[illegible]1-5.
503. Dashti SG, C[illegible], Clendenning M, Young JP, et al. Female Ho[illegible] Endometrial Cancer in Lynch Syndrome. Jama. 20[illegible]

Remissversion

KAPITEL 23

Länkar, definitioner, förkortningar

23.1 Internationella vårdprogram

www.esgo.org

23.2 Definitioner och statistiska begrepp

Accuracy:	Hur nära ett uppmätt värde är det sanna värdet.
Negativt prediktivt värde:	Andelen av dem som t[illegible] förkl[illegible]n a[illegible]kd[illegible].
Positivt prediktivt värde:	Andelen av dem som testats positivt som verkligen har en sjukdom.
Precision:	Hur nära u[illegible] förhållanden är.
Sensitivitet:	Andelen sjuka som identifieras med ett test (positivt test).
Specificitet:	A[illegible] med ett test (negativt test). Ett [illegible] den individ som är frisk.
Relativ överlevnad:	Kvoten mellan den observerade överlevnaden för cancerpatienterna och den förväntade överlevnaden hos en jämförbar grupp i den allmänna befolkningen.

23.3 Förkortningar

BEV:	Bevacizumab
BMI:	[illegible]s index
BRCA-1:	Bröstcancer gen 1
BRC[illegible]	Bröstcancer gen 2
CA 125:	Cancerassocierat antigen 125
CCC:	Clear Cell Cancer (Klarcellig cancer)
DT:	Datortomografi
DWI:	Diffusionsviktad imaging
EC:	Endometroid cancer
ERT:	Eostrogen replacement therapy
EOC:	Epitelial ovarialcancer
ER:	Estrogenreceptor
ESGO:	European Society of Gynecologic Oncology

Remiss

FIGO:	Federation Internationale de Gynecologie et d´Obstetrique
GCIG:	Gynecologic Cancer Intergroup
HBOC:	Heridetär bröst och ovarial cancer
HGSC:	Höggradig serös cancer
HNPCC:	Hereditär nonpolyposis kolorektal cancer
HR:	Hazard ratio
HRT:	Hormon replacement therapy, hormonsubstitution
IHC:	Immunhistokemi
IVA:	Intensiv vårds avdelning
IVF:	In vitro-fertilisering
LGSC:	Låggradig serös cancer
MC:	Mucinös cancer
MMR:	Mismatch repair
MRT:	Magnetresonanstomografi
MSI:	Mikrosatellitinstab
NPV:	Negativt prediktivt värde
OR:	Odds rati
OS:	Overall survival, total överlevnad
PAD:	P
PET:	Positronemissionstomografi
PFI:	
PFS:	Progressionsfri överlevnad
PMP:	Pse
PPV:	Positivt prediktivt värde
PR:	
RCC:	Regionalt cancercentrum
RECIS	e Evaluation Criteria in Solid Tumor
RMI:	Risk of Malignancy Index
ROCA	Risk of ovarian cancer algorithm
ROC:	Receiver-operator-characteristics
RRSO:	Risk reducerande salpingooforektomi
SIR:	Standardiserad incidensratio
SFOG:	Svensk Förening för Obstetrik och Gynekologi
SOEB:	Bilateral salpingooforektomi
STIC:	Seröst tubart intraepitelialt carcinom
TVS:	Transvaginal ultrasonografi, transvaginalt ultraljud

KAPITEL 24

Vårdprogramgruppen

24.1 Vårdprogramgruppens sammansättning

Den nationella arbetsgruppen består av en representant per regionalt cance m samt en ordförande som utsetts av RCC i samverkan. Gruppen har eftersträvat nalitet med representanter för de olika vårdnivåer som är engagerade i patientens detta har patientföreträdare deltagit.

24.2 Vårdprogramgruppens medlemmar

Christer Borgfeldt, ordförande, professor, överläkare, sjukhus

Ulrika Ottander, docent, överläkare, Centrum för
Kristina Aglund, överläkare, Cancercentrum
Eva Lundin, professor, överläkare, kliniken
samtliga vid Norrlands Universitetssjukh

Karin Glimskär Stålberg, docent,
Hanna Dahlstrand, docent, över
samtliga vid Akademiska sjuk

Håkan Geijer, professo icin
Per Ingverud, överlä
samtliga vid Univ

Joseph Carl klinisk patologi/cytologi
Sahar Sal överläkare, patientområde bäckencancer, tema cancer
Elisabeth överläkare, patientområde bäckencancer, tema cancer
Angel överläkare, patientområde ärftlig cancer, tema cancer
sa et sjukhuset

Preben överläkare, kvinnokliniken
Gabriel specialistläkare, onkologiska kliniken
Elisabeth Å , överläkare, professor onkologiska kliniken
samtliga vid Un sitetssjukhuset i Linköping

Pernilla Dahm-Kähler, docent, överläkare, kvinnokliniken
Maria Dimoula, överläkare, Jubileumskliniken
Henrik Leonhardt, medicine doktor, överläkare, radiologiska kliniken
samtliga vid Sahlgrenska Universitetssjukhuset

Remissversion

Susanne Malander, medicine doktor, överläkare, VO Hematologi, patologi och strålningsfysik
Anna Måsbäck, medicine doktor, överläkare, Laboratoriemedicin, patologi
Samtliga vid Skånes Universitetssjukhus, Lund

Carina Rundström, Samordnande kontaktsjuksköterska och processledare gynekologisk cancer
Regionalt cancercentrum Stockholm Gotland, Specialistsjuksköterska i cancervård
Karolinska Universitetssjukhuset

Patient- och närståenderepresentanter:
Margaretha Sundsten, representant för GynCancerFörbundet
Alexandra Andersson, Nätverket mot gyenkologisk cancer

Stödjande RCC - RCC Väst
Susanne Amsler Nordin, administrativ koordinator
Christian Staf, statistiker
Claudia Adok, statistiker
Elin Ljungqvist, nationell vårdprogramhandläggare/ut
Malin Samuelsson, nationell vårdprogramhandlägga

Remissversion

24.3 Adjungerade författare

Ultraljud: Elisabeth Epstein, docent, öv uset, Stockholm

Fertilitet: Kenny Rodriguez-Wallbe eten, Karolinska Universitetssjukhuset Huddinge

ERAS: Lena Wijk, medicine Universitetssjukhuset Örebro

Mutationsanalyser: Ha linisk genetik, Laboratoriemedicin, Skånes Universitets

24.4 Jäv och andra bindningar

Inga m amgruppen har pågående uppdrag som skulle kunna innebära jäv. s jävsdeklarationer, inklusive föreläsaruppdrag, går att få fr Re ala Örebro.

24.5 Vårdprogrammets förankring

Vårdprogra betats på uppdrag av RCC:s samverkansgrupp, vilken utsett professor och överläkare Borgfeldt till vårdprogramgruppens ordförande.

I en remissrunda har nedanstående organisationer lämnat synpunkter på vårdprogrammets innehåll: *Återkommer med lista över instanser efter remissrundan är avslutad.*

Efter sammanställning av de inkomna synpunkterna och revidering som följd av remissrundan, kommer vårdprogrammet att bearbetats och godkännas av vårdprogramgruppen samt fastställts av RCC:s samverkansnämnd

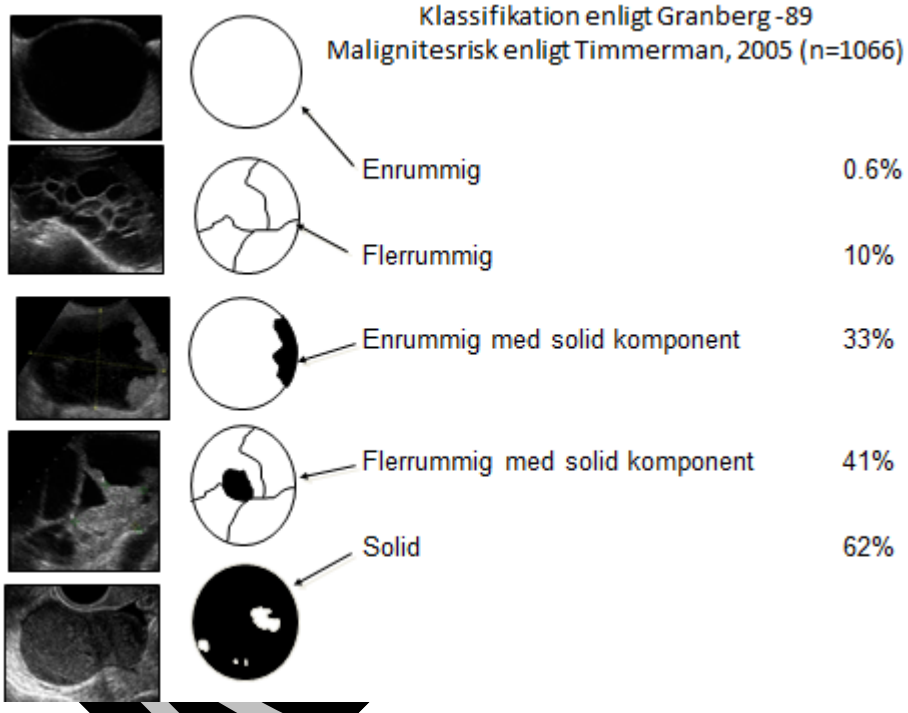
BILAGA 1

Bilddiagnostik

Diagnostik vid adnexexpansivitet

Högspecialiserat ultraljud

Man bör ha en ultraljudsapparat av hög kvalitet med mycket god up… färgdoppler hos både den vaginala och den abdominella proben. I… såväl transvaginalt som transabdominellt. Målet är att både besk… leta efter tecken till metastasering och ascites. Undersökning… kompetens i gynekologiskt ultraljud och helst med specif… tumördiagnostik. Adnexexpansiviteter kan indelas i 5 …



- **Enrummig**: Inga septa, solida partier eller papillära projektioner. Risk för cancer: 0,6 %.
- **Flerrummig utan solid komponent**: Expansivitet med minst ett septum, det vill säga minst två hålrum, utan solida partier. Risk för cancer: 10 %.
- **Enrummig med solid komponent**: Enkelrummig, med ett solitt parti eller en papillär projektion. Risk för cancer: 33 %.
- **Flerrummig med solid komponent**: Flerrummig expansivitet med minst ett solitt parti eller en papillär projektion. Risk för cancer: 41 %.
- **Solid**: Om den solida komponenten utgör minst 80 % av expansiviteten. Risk för cancer: 62 %.

Således är risken för malignitet tydligt ökad vid förekomst av solida komponenter. Det är viktigt att avgöra om det som man uppfattar som en solid komponent, d.v.s. vävnadskomponent, verkligen utgörs av vävnad och inte av amorft material. Med hjälp av högkänslig power/färgdoppler (PRF 0,3–0,6) underlättas denna bedömning.

Vid beskrivning av adnextumörer bör man använda sig av etablerade kriterier och definitioner enligt IOTA (International Ovarian Tumor Analysis) [1, 2].

Man bör ange:

- Tumörens storlek i tre mot varandra vinkelräta plan. Spara stillbilder o[illegible]ideoklipp i digital form, via bildlagringssystem.
- Tumörens sannolika ursprung (äggstock, tuba, peritoneum etc.)
- Är expansiviteten enrummig eller flerrummig? Ange antalet b[illegible]
- Är expansiviteten solid eller finns det solida partier eller p[illegible] > 3 mm för att räknas)? Hur stort är det största solida [illegible] projektioner finns?
- Förekommer oregelbundenheter i cystväggen (cy[illegible] (solida expansiviteter)?
- Cystvätskans utseende: anekoisk (till exem[illegible] exempel mucinöst cystadenom), ekogen (till exe[illegible] exempel dermoid).
- Skatta vaskulariseringen i septa/solid[illegible], litet, måttligt, rikligt blodflöde.
- Beskriv om tumören är mobil[illegible]
- Förekomst av vätska i foss[illegible]ken. Mät vätskans anterioposteriora diame[illegible]
- Förekomst av perito[illegible], hydronefros eller andra tecken till spridd tumör.

Rutinerad under[illegible]ger malignitetspotentialen som: benign, sannolikt beni[illegible]lignitet kan ej uteslutas, sannolikt malign, med största san[illegible]

Subjek[illegible]tulen med hjälp av s.k. pattern recognition, fungerar myck[illegible]re. Till sin hjälp kan man också ha simple rules som t[illegible]modellen. Simple rules kan hjälpa till att sortera vilka patienter som [illegible]ecialiserat ultraljud (inkonklusiva, sannolikt maligna). ADNEX kräver [illegible] och kan hjälpa att differentiera malignitetspotentialen i följande grupper ([illegible] invasiv stadium I, invasiv stadium II–IV, ovariell metastas av annan cancer).

Datortomogr[illegible]

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. DT används för att påvisa intraperitoneal spridning samt metastaser i lever och extraabdominella organ.

Remissversion

Magnetresonanstomografi

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

Flera studier har visat att man med MRT har en god förmåga att differentiera benigna från maligna adnexexpansiviteter, med rapporterad sensitivitet på 67–100 % och [illegible]ificitet på 77–100 % [3, 4]. Enligt en metaanalys från 2011 [4], inkluderande 1 267 ovari[illegible]siviteter, uppnås med MRT en hög tillförlitlighet (sensitivitet 92 %, specificitet 8[illegible]) att identifiera borderlinetumörer eller invasiva ovariella tumörer. En m[illegible]201[illegible] konkluderar att MRT med kontrast är bästa avancerade sekundär[illegible]ne[illegible]tt detektera cancer hos gruppen av oklara adnexexpansiviteter efte[illegible]un[illegible]ski[illegible] p.g.a. förmågan att med hög tillförlitlighet ställa specifik be[illegible]5[illegible]m[illegible]d[illegible] MRT jämfördes med var DT, FDG-PET-DT och Dopp[illegible](ra[illegible]co[illegible]ary ultrasound").

Diffusionsviktade sekvenser (DWI) kan i kombi[illegible]fö[illegible]M[illegible]ilder öka den diagnostiska tillförlitligheten ytterligare [6, 7]. C[illegible]dera[illegible]namiska[illegible]kvenser under gadoliniumkontrasttillförsel och DWI till k[illegible]T-s[illegible]man öka tillförlitligheten i en diagnostisk beslutsa[illegible]5

Ett internationellt arbete pågår för a[illegible]ös[illegible]ystematisk bedömning av adnexexpansiviteter med MRT: T[illegible]MR[illegible]ystem (https://link.springer.com/art[illegible]021[illegible]261[illegible]72-7) [6, 8-10]. Det är en 5-gradig poängskala som anger sannoli[illegible]n[illegible]för be[illegible]eller malign i analogi med de poängsystem som finns f[illegible]m[illegible]örtype[illegible]temet bedöms borderlinetumörer som malignitetsmisstä[illegible]i[illegible]dnexexpansiviteter med en sensitivitet på 93,5 % och en s[illegible]%, [illegible]C 0,95, [illegible]avsett granskarens erfarenhet (R > 0,85) [9]. Systemet är my[illegible]t för [illegible]ignitet, med PPV nära noll om lesionen inte kontrastupp[illegible]del. [illegible]AD[illegible]Ex[illegible]R scoring system bygger på multiparametrisk MRT-tek[illegible]s[illegible]k[illegible]ll[illegible]ö[illegible]ning med DWI och dynamiska kontras[illegible]ense[illegible]De[illegible]ver[illegible]skimprestanda och kompetens för att utföra mätningar av kontra[illegible]upp[illegible]g[illegible]e[illegible]id[illegible]el av expansiviteten jämfört med myometriets k[illegible]rast[illegible]ad[illegible]u[illegible]4 minuter (15 sekunders fas) och att signalförändring över tid gra[illegible]stu[illegible]as[illegible]id-[illegible]i[illegible]nsitetskurvor [9, 11]. Om inte den dynamiska kontrastserien kan ut[illegible]op[illegible]malt[illegible]poängsystemet fortfarande användas med något lägre tillförlitlighet [6, 9, 12]. En e[illegible]d [illegible]Ex M[illegible]scoring system-studie av 237 adnexexpansiviteter med en förenklad dynamisk ko[illegible]stt[illegible]har bekräftat goda resultat med accuracy 97 % och hög interobserver-agreement (K [illegible]21) [8]. En prospektiv multicenterstudie pågår för att validera om The ADNEx MR scoring syste[illegible]r applicerbart decentraliserat.

I de fall den initiala ultraljudsbedömningen inte lyckas karaktärisera adnexexpansiviteten som benigna eller misstänkt maligna betecknas dessa som "indeterminate", oklara. 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, med potentiellt påskyndad handläggning. MRT utfört enligt The ADNEx MR scoring system har jämförbart hög sensitivitet och specificitet som högspecialiserat TVS baserat på pattern recognition enligt ovan [12].

Remissversion

Enligt vårdprogramgruppens uppfattning är The ADNEx MR scoring system ännu inte tillräckligt validerat för att allmänt tillämpas på röntgenkliniker i landet. På de centra som bedriver multidisciplinär handläggning av patientgruppen kan systemet övervägas att användas. Annars har visuell bedömning av kontrastuppladdning i solida partier i adnexexpansiviteter under parenkymfas jämfört med myometriets kontrastuppladdning acceptabelt hög diagnostisk tillförlitlighet.

Ett MRT-grundprotokoll av lilla bäckenet bör innefatta:

- T2-viktade sekvenser i transaxialt (helst med högst 3 mm tjocka snitt), sagittalt och om möjligt även koronalt plan.
- T1-viktade sekvenser transaxialt utan respektive med fettsundertr[illegible]enare före och efter intravenös gadolinium-kontrasttillförsel (helst dynami[illegible]ymfas).
- Transaxiala DWI-sekvenser (som riktlinje b 0,100 och 1 000[illegible]

Malignitetskriterier

Gemensamt för de bilddiagnostiska modaliteterna talar[illegible] adnexexpansivitet:

- Oregelbunden solid expansivitet
- Oregelbunden flerrummig expansivitet[illegible]östa diameter > 10 cm
- > 4 papillära vegetationer
- Förekomst av tumörkärl med[illegible]vävnad (kraftig kontrastuppladdning jämf[illegible]
- Nekros
- Ascites

Samtidig förekoms[illegible]la lesioner, överväxt på bäckenväggar eller pleuravätsk[illegible]. Förtjockade väggar eller septeringar (> 3 mm) är[illegible], eftersom det även kan förekomma vid tubo-ovariell ab[illegible]vanliga benigna neoplasmer.

En enkel[illegible]som understiger 5 cm i storlek kan betraktas som beni[illegible] att en låg signal på T2-viktade bilder och låg signal på D[illegible] i en solid komponent är de bästa kriterierna tillsammans med[illegible]dning för att prediktera att en adnexexpansivitet är benign [7].

Bildfynd[illegible]sammans med klinisk information, såsom pågående infektion/ inflammati[illegible]

Remissversion

Bild- och funktionsmedicinsk preoperativ utredning vid misstänkt äggstockscancer

Målen för preoperativ bilddiagnostik av äggstockscancer är att

1. bekräfta hög malignitetsmisstanke för adnexexpansivitet
2. få information om tumörbörda och lokalisation, kartlägga metastaser och diagnostisera möjliga komplikationer såsom tarmobstruktion, hydronefros eller venös trombos
3. exkludera primärtumör i gastrointestinalkanalen eller pankreas vars metastatiska spridning kan imitera primär äggstockscancer.

I första hand utförs ultraljud och DT torax-buk för att besvara dessa f

Den radiologiska kartläggningen är en viktig del i den preoperativ litet och planering av kirurgin vid en multidisciplinär konferens. Den radiologin bör ske på enheter som har rond/direktkontakt undersökningen kan genomföras på hemorten och det är frågeställningarna listade nedan (se under rubriken Ut ning.

Datortomografi

Teknik

DT av buken innefattar hela buken intravenös kontrastmedelstillförsel. Njurarna ningen ger en grov uppfattning om funktionen. H finns det inte någon anledning att utföra urografi om DT plane tresse att visualisera urinvägarna i detalj och få information temissen, så att undersökningen inkluderar bilder enlig dsatt njurfunktion kan MRT besvara denna frågeställnin

Bedömning

Äggstock enligt FIGO-systemet, men preoperativ DT genomförs för att iden sjukdom. Kunskap om lokalisation och utbredning av metast perativa åtgärder. Med bildgivande metoder kan kirurgen o ning till mindre vanliga och kirurgiskt svåråtkomliga platser, såsom porta, i mesenteriet eller retroperitoneum/mediastinum.

Med DT eal spridning och metastaser, eftersom metoden ger god överblick av hela buk atologisk kontrastuppladdning med eventuella tumörknottror i peritoneum tal peritoneal metastasering. DT kan påvisa peritoneala metastaser med sensitivitet 92 % 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 % [13]. De vanligaste lokalerna för äggstockscancermetastaser är oment, fossa Douglasi/pelvis, parakoliska rännor, leveryta och diafragmaytor (vanligast på höger sida). 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 lymfkörtlar med

Remissversion

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 men vid mer oklarhet eller specifik frågeställning om tjocktarmsengagemang bör i första hand MRT utföras.

Magnetresonanstomografi

Teknik

Sensitiviteten för att påvisa peritoneala metastaser med MRT har rapport som 78–95 % och kan sannolikt höjas ytterligare när DWI inkluderas [14-17]. något tidskrävande att visualisera hela buken med optimal teknik.

Bedömning

Med sin goda vävnadsdistinktion är MRT överlägsen DT pelvina tumörer. MRT kan därför användas som prob karaktär är osäkert, eller om information om överv behövs preoperativt. MRT utförs när DT med kontrastm kontraindikationer, såsom tidigare anafylaktis svikt eller graviditet. Vid gravt nedsatt njurfunktion graviditet bör MRT helst utföras utan intravenöst kontrastm

^{18}FDG-PET-DT

Vid undersökning med PET rsubstansen då den tas upp i metabolt aktivt tumörväv ografi (PET-DT) möjliggör både funktionell och anatom agnostiska tillförlitligheten för att bedöma adnexexpa av äggstockscancer, jämfört med enbart DT. Emellertid < 0,5 cm) liksom specificiteten (benigna lesioner, såso kan ta upp isotopen).

I en meta att PET eller PET-DT har en högre accuracy jämfört tektera lymfkörtelmetastaser vid äggstockscancer, med sen DT, 55 % för MRT och specificitet 97 % för PET-DT, [18]. En av fördelarna med PET-DT är att den kan påvisa me tlar. I en senare metaanalys rapporteras sensitivitet 87 % och specifi och i en översikt anses PET-DT vara värdefull och bättre än DT eller MRT [20].

Om PET-DT den preoperativa utredningen vid avancerad äggstockscancer, så ökar andelen patiente diagnostiseras med stadium IV. Metoden kan således medföra stadiemigration [21] .

PET-kapaciteten är under utbyggnad i Sverige och PET-DT bör därför inte uteslutas av kapacitetsskäl. Någon hälsoekonomisk analys vid äggstockscancer har hittills inte genomförts.

DT-delen av undersökningen ska i dessa sammanhang vara utförd med diagnostisk kvalitet likvärdig med motsvarande enskild DT och med intravenöst kontrastmedel, vilket betyder att separat DT torax-buk då inte behöver utföras.

Remissversion

Vårdprogramgruppen anser att det inte finns evidens för att i dag rekommendera att PET-DT utförs vid all preterapeutisk utredning.

PET-DT kan övervägas vid oklara fall.

Utlåtande

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. Standardiserade svarsutlåtanden som bygger på RECIST [22] kan med fördel användas.

Följande bör anges:

- Tumörernas lokalisation samt längsta diameter i transaxiella
- Förekomst och läge (iliakalt, infra-/suprarenalt, para
- Nytillkomna förändringar eller förändringar so
- Vätska i buken (om mer än fysiologiskt) elle
- Bekräfta eller negera tecken på peritone
- Bekräfta eller negera metastaser till p
  respektive skelett.

Följande har betydelse för den pr
kommenteras i utlåtandet på p

- Beskrivning av karcinos
- Subkapsulära e
- Tumör vid
  tunntarm
- Först
- R
- Förek
- I

Referens

1. Timme
   ultrasoun
   surgery: prospective validation by IOTA group. Bmj. 2010;341:c6839.
2. Timmerman D, Testa AC, Bourne T, Ferrazzi E, Ameye L, Konstantinovic ML, et al. Logistic regression model to distinguish between the benign and malignant adnexal mass before surgery: a multicenter study by the International Ovarian Tumor Analysis Group. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2005;23(34):8794-801.

Remissversion

3. Griffin N, Grant LA, Sala E. Adnexal masses: characterization and imaging strategies. Seminars in ultrasound, CT, and MR. 2010;31(5):330-46.
4. Medeiros LR, Freitas LB, Rosa DD, Silva FR, Silva LS, Birtencourt LT, et al. Accuracy of magnetic resonance imaging in ovarian tumor: a systematic quantitative review. American journal of obstetrics and gynecology. 2011;204(1):67 e1-10.
5. Anthoulakis C, Nikoloudis N. Pelvic MRI as the "gold standard" in the subsequent evaluation of ultrasound-indeterminate adnexal lesions: a systematic review. Gynecologic oncology. 2014;132(3):661-8.
6. Thomassin-Naggara I, Aubert E, Rockall A, Jalaguier-Coudray A, Ro r R, Darai E, et al. Adnexal masses: development and preliminary validation of an ng scoring system. Radiology. 2013;267(2):432-43.
7. Thomassin-Naggara I, Darai E, Cuenod CA, Fournier L, To rsau et al. Contribution of diffusion-weighted MR imaging for pred v mp adnexal masses. European radiology. 2009;19(6):1544-5
8. Pereira PN, Sarian LO, Yoshida A, Araujo KG, Ba a C, e l acy of the ADNEX MR scoring system based on a s r assessment of adnexal masses. Diagnostic and radi urkey). 2018;24(2):63-71.
9. Sadowski EA, Rockall AG, Maturen KE Thomassin-Naggara I. Adnexal lesions: Imaging strategies for ultraso agi d interventional imaging. 2018.
10. Ruiz M, Labauge P, Louboutin u n F C. External validation of the MR imagin m th ment of adnexal masses. European journal of obst og ro iv biology. 2016;205:115-9.
11. Forstner R, Thomassin un TM, K Masselli G, Kubik-Huch R, et al. ESUR recomme the ographically indeterminate adnexal mass: an diology. 7(6):2248-57.
12. Sadowski EA n-Naggara I. A systematic approach to adnexal ma ADNEx MR scoring system. Abdominal radiolo (3)
13. Moy C, S staging of ovarian carcinoma. Seminars in u 88-98.
14. ouck R, De Keyzer F, Amant F, Mussen E, et al. Diag diffusion-weighted MRI compared to computed gr assessment of patients suspected for ovarian cancer. Eu 2017;83:88-98.
15. hi n K, ote I, Op de Beeck K, Amant F, Leunen K, Moerman P, et al. Whole-b MR ion-weighted sequence for staging of patients with suspected ovar linical feasibility study in comparison to CT and FDG-PET/CT. Europe diology. 2014;24(4):889-901.
16. Fischerova D, Burgetova A. Imaging techniques for the evaluation of ovarian cancer. Best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology. 2014;28(5):697-720.
17. Kyriazi S, Collins DJ, Messiou C, Pennert K, Davidson RL, Giles SL, et al. Metastatic ovarian and primary peritoneal cancer: assessing chemotherapy response with diffusion-weighted MR imaging--value of histogram analysis of apparent diffusion coefficients. Radiology. 2011;261(1):182-92.
18. Yuan Y, Gu ZX, Tao XF, Liu SY. Computer tomography, magnetic resonance imaging, and positron emission tomography or positron emission tomography/computer

Revision

tomography for detection of metastatic lymph nodes in patients with ovarian cancer: a meta-analysis. European journal of radiology. 2012;81(5):1002-6.
19. Suppiah S, Chang WL, Hassan HA, Kaewput C, Asri AAA, Saad FFA, et al. Systematic Review on the Accuracy of Positron Emission Tomography/Computed Tomography and Positron Emission Tomography/Magnetic Resonance Imaging in the Management of Ovarian Cancer: Is Functional Information Really Needed? World journal of nuclear medicine. 2017;16(3):176-85.
20. Kumar Dhingra V, Kand P, Basu S. Impact of FDG-PET and -PET/CT imaging in the clinical decision-making of ovarian carcinoma: an evidence-based ap[illegible]ch. Women's health (London, England). 2012;8(2):191-203.
21. Risum S, Hogdall C, Loft A, Berthelsen AK, Hogdall E, Neder[illegible]oes the use of diagnostic PET/CT cause stage migration in patients[illegible]adv[illegible]d ovarian cancer? Gynecologic oncology. 2010;116(3):395-8[illegible]
22. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, S[illegible]et[illegible]lew response evaluation criteria in solid tumours: revise[illegible]d[illegible]io[illegible] European journal of cancer. 2009;45(2):228-47.

Remissversion

BILAGA 2

Biomarkörer BT

CA 125 vid epitelial äggstockscancer

CA 125 är ett antigen i form av ett glykoprotein, som definieras av en mon antikropp. Antigenet påvisas i tumörceller och serum hos mer än 80 % av alla fall n inös äggstockscancer, men förekommer inte i lika hög grad vid de mucinö t 30–40 % av patienterna med mucinös äggstockscancer har förhöjda v

CA 125 är inte specifikt för äggstockscancer. Antigenet kan påv vävnad från foster och vuxna. Det förekommer i celler som det coelom-epitelet, det vill säga i mesotelceller som utkläde särskilt i områden med inflammation och adherenser det Müllerska epitelet i tuba, endometriekörtlar och en inte CA 125 normalt i äggstockens ytepitel, men däremot i in exkrescenser på äggstockens yta. Det finns många tillstånd mida inte beror på en malign tumörsjukdom. Tillstånd med f laga 2.

Provtagningsvariation och felkällor vid tolkning av analysresultat

Provtagningsvariation och sa variatio esultaten, som kan uppgå till 15–25 % av mätvärdet vid ner intraindividuell variation om 15–25 % [1]. En förändr et i > 50 % kliniskt signifikant. En förändring av mätvärdet med < 50 % kan anse erifierats i ett nytt prov. I övre delen av mätområdet, > , a ern sig för att en fördubbling respektive halvering av mätvärdet l ra s ikt lld. Detta gäller även i normalområdet, < 35 enh/ml.

Omdöm or vi ed ng provsvar. Vid upprepad provtagning ska små förändringar av CA 5-ni ig och kritiskt. Det finns dessutom flera olika varianter av l es r CA 125, som ger resultat som skiljer sig åt. Det innebär att prov fr olli rato utan vidare kan jämföras utan kännedom om eventuella avvikel bo ori ellan. Det har betydelse när patienter remitteras mellan olika sjukhus.

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

Remissversion

CA 125 i serum är en relativt känslig metod för att påvisa äggstockscancer, och evidensen är stark för att använda CA 125 i diagnostiken vid misstänkta symtom. För avancerad äggstockscancer i stadium II–IV är sensitiviteten hög, ≥ 96 %. Sensitiviteten för tidig, lokaliserad äggstockscancer är dock låg, 50–70 %. Ospecifika förhöjningar av benigna orsaker är vanliga, särskilt premenopausalt. 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.

Remissversion

Beräkning av risk of malignancy index (RMI)

Vid adnexexpansivitet är det viktigt att skilja mellan malign och be[illegible]re. En[illegible]de prediktiva metoder som används mest i klinisk rutin för att bed[illegible]isk[illegible] adnexexpansiviteter är RMI, som använder produkten av ser[illegible]n [illegible]arde, [illegible]nopa[illegible]a och ultraljudsfynd [2]. Tingulstad och medarbetare har för[illegible]k[illegible]r RMI I med RMI II, och skillnaden består av ändrad poängsättning [3][illegible]na[illegible]M[illegible]h utvecklats och andra prediktiva modeller föreslagits [illegible]ora[illegible]un[illegible]n[illegible]ka prediktiva modeller utfördes en systematisk övers[illegible]a[illegible] [4] D[illegible]09 studierna omfattade 83 validerade olika prediktiva model[illegible]ker för mal[illegible]et vid adnexexpansivitet. När data sammanställde[illegible]örfa[illegible]) enligt Jacobs och medarbetare [2] var överlägsen i sensitivi[illegible]c[illegible]ja[illegible]ört[illegible]övriga modeller. Vid brytpunkt på RMI = 200 var sensitivi[illegible]) (CI [illegible]) och specificiteten 87 % (95 % CI 83–91 %).

Vid RMI > 200 eller vid malig[illegible]kt u[illegible]liud[illegible]vsett RMI) ska patienten remitteras till ett gynekologis[illegible]u[illegible]n.

Beräkningsmod[illegible]

RMI kombinera[illegible]: ser[illegible]CA[illegible]pausstatus (M) och ultraljudspoäng (U). RMI är produkten [illegible]abel[illegible]igt **[illegible]M x U x CA 125**

- Me[illegible]poä[illegible]s
  - M[illegible]usen op[illegible]d[illegible]< 50 år vid tidigare hysterektomi
  - M = p[illegible]st[illegible]at[illegible]ller ≥ 50 år vid tidigare hysterektomi
  - Ult[illegible]ds[illegible]n p[illegible]s[illegible]ed 1 poäng för var och en av följande karakteristika
    - Multicyst[illegible]
    - [illegible]ida[illegible]tråde[illegible]
    - A[illegible]
    - Bilat[illegible]tum[illegible]rer
    - Metast[illegible]
  - 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

Uppföljning med CA 125

CA 125 under pågående cytostatikabehandling

CA 125-nivån i serum följer sjukdomsförloppet mycket väl i de allra flesta fall (cirka 90 %) av äggstockscancer. 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 m[illegible]alveringstid av cirka 5–6 dygn, och har som regel normaliserats 4 veckor efter operation[illegible]tående förhöjt CA 125-värde 4 veckor efter operation indikerar resttumör el[illegible]et inte föreligger postoperativ komplikation med peritonitretning. Efter a[illegible] omfattande peritonektomi med diafragma-stripping ingår liksom[illegible] bäckenet och paraaortalt, kan ospecifikt förhöjda CA 125-vä[illegible] tumör avlägsnats. Inte sällan föreligger då postoperativ as[illegible]

Prov för CA 125 ska tas omedelbart före varje av de [illegible]nivåns förändring under dessa cykler avspeglar tumöreffe[illegible]et och patientens prognos. En förhöjd CA 125-nivå fö[illegible]normal CA 125-nivå vid kur nr 4 indikerar god effek[illegible]kvarvarande sjukdom.

Efter de 4 första cytostatikakurerna p[illegible]llt. Prov rekommenderas alltid före och eft[illegible]gsbyte eller avslutande av behandling. Enklast tas prov fö[illegible]ng av cytostatika i det enskilda fallet vägs markörtr[illegible]us, röntgenfynd, allmäntillstånd och symtom. Om man an[illegible] ensamt responskriterium, utan att beakta kliniska fynd, k[illegible] falsk respons” som ”falsk progress” vid utvärdering. Ob[illegible] ascites eller pleuravätska medför en temporär ”falsk” [illegible] En markörmässig komplett respons bör verifieras med[illegible]

CA 12[illegible]spons vid cytostatika enligt GCIG

Det r[illegible] sjunkande trend i serum av CA 125 för att definiera r[illegible]. [illegible] utarbetat specifika CA 125-kriterier, som definierar såväl tum[illegible] återfall eller progress, se kapitel 18 Uppföljning. Dessa kriterier har jäm[illegible]onskriterier enligt WHO, och har accepterats av GCIG, den internation[illegible]tsorganisationen för kliniska prövningar vid gynekologisk cancer. GCIG-kriterierna fö[illegible]kommenderas i kliniska prövningar och rutinpraxis, för responsevaluer[illegible]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.

Remissversion

CA 125 vid uppföljning efter behandling

Stigande CA 125-nivå efter avslutad behandling indikerar oftast sjukdomsåterfall eller progress, om benigna tillstånd såsom akuta inflammationer och hjärtsvikt uteslutits som orsak. Rustin och medarbetare har utarbetat specifika CA 125-kriterier, som även definierar återfall eller progress efter primärbehandlingen (se bilaga 6 Tumörutvärdering enligt GCIG: CA 125 och RECIST).

Handläggning vid påvisad förhöjd CA 125-nivå i plasma

Var god se avsnitt 18.1 Hitta återfall.

CA 125-nivåer vid mucinös äggstockscancer eller suspekt tidig äggstockscancer

Mucinös äggstockscancer

CA 125 är en osäker markör vid mucinös äggstocks[illegible] histologi. Mucinös äggstockscancer uttrycker ofta [illegible] CEA. Lokaliserad mucinös äggstockscancer m[illegible] en klar förhöjning av CEA-nivån i serum. Ä[illegible] avancerad mucinös tumör stämmer inte [illegible] Vid mucinös cancer kan däremot iblan[illegible] rekommenderas inte rutinmässigt.

Lokaliserad äggstock[illegible]

Vid lokaliserad äggstock[illegible] antigenet stängs inne[illegible] postoperativt, efte[illegible] då lättare når ci[illegible] CA 125-niv[illegible] av värde.

CA 1[illegible]

Vid [illegible] återfall [illegible] som har [illegible] Att följa CA [illegible]

CA 125 vid tubarcancer eller primär peritonealcancer

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

Remissversion

Kompletterande tumörmarkörer i preoperativ differentialdiagnostik

HE4

Humant epididymisprotein 4 (HE4) är en prekursor till humant epididymisprotein. HE4 är en lovande tumörmarkör med högre sensitivitet för äggstockscancer än CA 125, särskilt i tidigt stadium. Även specificiteten är bättre, det vill säga färre falskt förhöjda HE4-nivåer ses vid benign sjukdom jämfört med CA 125. Det visar färska resultat i fem studier [5-9]. I dessa studier var sensitiviteten för HE4 77,6 % och för CA 125 61,2 % vid given specificitet. I en multivariat logistisk regressionsmodell med ROC-analys för diagnos av äggstockscancer hos premenopausala gruppen skillnaden mellan markörerna var signifikant. HE4 och CA 125 hade högst sensitivitet (91,4 %). Motsvarande sensitivitet för äggstockscancer i tidigt stadium var för HE4 46,2 %, för CA 125 23,1 % och kombinationen 100 % specificitet i samma studie. Fyra andra markörer eller kombinationer visade sämre resultat.

Ytterligare studier har undersökt kombinationen av HE4 och CA 125. De första var en multicenterstudie som inkluderade 583 patienter med benign gynekologisk tumör, 129 epitelial äggstockscancer, 22 borderlinetumörer i äggstock samt 22 annan form av cancer [10]. I Moores studie användes bestämning av CA 125, HE4 och menopausstatus för att beräkna risken för malignitet (Risk of Ovarian Malignancy Algorithm, ROMA). ROMA klassificerade patienterna i hög eller låg risk för äggstockscancer. Sensitiviteten för äggstockscancer i tidigt stadium var för kombinationen HE4 och CA 125 88,7 % och specificiteten 74,7 % i hela populationen. I den premenopausala gruppen var sensitiviteten för HE4 och CA 125 92,3 % och i den postmenopausala gruppen var motsvarande sensitivitet 76,9 %. Bland kvinnor med icke-invasiv äggstockscancer missades 8 fall (6,2 %). Negativt prediktivt värde (NPV) var 98,4 %. Dessa studier talar för att kombinationen HE4 och CA 125 i högre grad är användbar för att diagnostisera äggstockscancer än endera markören ensam, dels andelen fall där cancer i tidigt stadium upptäcks, dels färre falskt positiva resultat vid benign sjukdom.

I syfte att validera tidigare resultat om HE4 och CA 125 genomfördes en studie som inkluderade 389 kvinnor med adnexexpansivitet [11]. Prediktiva värden för respektive markör, HE4 och CA 125, jämfördes med ROMA. Resultaten visade att ROMA eller HE4 var signifikant bättre än enbart CA 125 i sensitivitet.

Kombination av HE4 och CA 125 i jämförelse med RMI-index

Kombinationen av HE4 och CA 125 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 % [12].

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 äggstockscancer [12].

Remissversion

CA 72-4

Tio studier inkluderande 933 kvinnor med äggstockscancer och 1 300 med benign sjukdom jämförde 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 [13].

CA 19-9

Åtta studier inkluderande 576 kvinnor med malign sjukdom och 1 43 dom jämförde den diagnostiska precisionen av CA 19-9 och CA 125 i s bäckenexpansivitet. CA 19-9 hade relativt låg sensitivitet för äg oc markör påvisa äggstockscancer av mucinös typ. Störst anvä pankreascancer och gastrointestinal cancer. Vid förhöjda differentialdiagnostisk utredning [13].

CEA

Åtta studier inkluderande 1 172 kvinnor rap av CEA för att diagnostisera äggstockscancer. Serum CE kvinnorna med äggstockscancer, framför allt vid de m varierade mycket mellan studierna. CEA är en mark 13].

CA 15-3

CA 15-3 är ett membran epitoper som definieras av monoklonala antikro er bröstcancerassocierat mucin och används som bröst ytan av epiteliala celler i flera organ som bröst, mage, ta st finns. Det kan även påvisas vid cancer i tjocktarm, ä ga oc öjda serumnivåer av CA 15-3 kan motivera utredning denna markör har dock inget större värde i differe viteter [14].

A

AFP o tiga markörer för endodermal sinustumör och malignt teratom i äggstock sats vara av värde vid epitelial äggstockscancer.

Inhibin

Inhibin är en viktig signalpeptid i den ovariella-hypofysära feedbackregleringen. Inhibin produceras av granulosacellerna i ovarialfollikeln. Efter befruktning hämmar inhibin hypofysens FSH-sekretion, vilket hindrar nya folliklar att utvecklas och menstruationscykeln hämmas och bryts vid graviditet. Inhibin uttrycks i granulosacellstumörer och påvisas i serum hos patienter med denna tumörform och kan användas som tumörmarkör i dessa fall. Förhöjda nivåer av inhibin i serum påvisas ofta även vid mucinös äggstockscancer.

Remissversion

Paneler med multipla tumörmarkörer

Tre studier [5, 7, 8] undersökte paneler med tre eller flera tumörmarkörer. Resultaten i dessa studier ger inget stöd för att en analys av multipla tumörmarkörer i serum är bättre än kombinationen av markörerna CA 125 och HE4.

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

En i dag ganska vanlig situation är när ascites eller pleuravätska med malign[illegible] har påvisats hos en kvinna, men där kliniska undersökningar, ultraljud eller datortom[illegible] påvisa primärtumören. I detta läge kan bestämning av kvoten CA 125/CEA[illegible]de. Ett kraftigt förhöjt CA 125-värde med låg eller normal CEA-nivå i ser[illegible] (kvoten CA 125/CEA är ≥ 25) talar i viss mån för möjlig primärtumör i[illegible] Påtagligt förhöjd CA-nivå med endast lätt eller måttlig CA[illegible] för gastrointestinalt ursprung (kvoten CA 125/CEA är <[illegible] försiktighet, och kan inte användas som underlag för[illegible]

En patient med ascites eller peritonealkarcinos enl[illegible] med palpation och vaginalt ultraljud. Även om[illegible] bäckenexpansiviteter som ger misstanke om[illegible] nivå i serum, men låg CEA-nivå, ge misst[illegible] tubarcancer. Laparoskopi bör då övervä[illegible]

Remissversion

Fördjupningslitteratur

Moore RG, MacLaughlan [illegible] application in epithelial[illegible];116(2):240-5. Review.

Moore RG, Miller [illegible] diagnostic accur[illegible] mass.Obstet [illegible]

Raza A, [illegible] ovarian [illegible] malig[illegible]

Ti[illegible] malig[illegible] 1998;77([illegible]

Tågsjö EB, [illegible] hos kvinna är [illegible]

Referenser:

1. Tuxen MK, Soletormos G, Rustin GJ, Nelstrop AE, Dombernowsky P. Biological variation and analytical imprecision of CA 125 in patients with ovarian cancer. Scandinavian journal of clinical and laboratory investigation. 2000;60(8):713-21.
2. Jacobs I, Oram D, Fairbanks J, Turner J, Frost C, Grudzinskas JG. A risk of malignancy index incorporating CA 125, ultrasound and menopausal status for the accurate

preoperative diagnosis of ovarian cancer. British journal of obstetrics and gynaecology. 1990;97(10):922-9.
3. Tingulstad S, Hagen B, Skjeldestad FE, Onsrud M, Kiserud T, Halvorsen T, et al. Evaluation of a risk of malignancy index based on serum CA125, ultrasound findings and menopausal status in the pre-operative diagnosis of pelvic masses. British journal of obstetrics and gynaecology. 1996;103(8):826-31.
4. Geomini P, Kruitwagen R, Bremer GL, Cnossen J, Mol BW. The accuracy of risk scores in predicting ovarian malignancy: a systematic review. Obstetrics and gynecology. 2009;113(2 Pt 1):384-94.
5. Abdel-Azeez HA, Labib HA, Sharaf SM, Refai AN. HE4 and mes ovel biomarkers of ovarian carcinoma in patients with pelvic masses ournal of cancer prevention : APJCP. 2010;11(1):111-6.
6. Huhtinen K, Suvitie P, Hiissa J, Junnila J, Huvila J, Kujari concentration differentiates malignant ovarian tumours ts. British journal of cancer. 2009;100(8):1315-9.
7. Moore RG, Brown AK, Miller MC, Skates S, All multiple novel tumor biomarkers for the dete s with a pelvic mass. Gynecologic oncology. 2008
8. Nolen B, Velikokhatnaya L, Marrangoni C, Jr., et al. Serum biomarker panels for the disc cases in patients with an adnexal mass. Gynecologi
9. Shah CA, Lowe KA, Paley P, W MW, et al. Influence of ovarian cancer risk status serum biomarkers mesothelin, HE4, and CA rs & prevention : a publication of the Am search, cosponsored by the American Society o 565-72.
10. Moore RG, McM , Miller MC, Allard WJ, et al. A novel multipl CA125 for the prediction of ovarian cancer in p ologic oncology. 2009;112(1):40-6.
11. Van Go n A, Leunen K, Amant F, et al. HE4 and CA1 cer: prospective validation of the Risk of O journal of cancer. 2011;104(5):863-70.
12. rown AK, Robison KM, Miller MC, Allard WJ, et al. Com marker assay vs the Risk of Malignancy Index for the cancer in patients with a pelvic mass. American journal of 2010;203(3):228 e1-6.
13. Centre for Cancer. The Recognition and Initial Management of er. NICE Clinical Guidelines, No. 122. Ovarian Cancer: The Recognition and ement of Ovarian Cancer. Cardiff (UK)2011.
14. Keshav A, Dellapasqua S, Rotmensz N, Lindtner J, Crivellari D, Collins J, et al. CA15-3 and alkaline phosphatase as predictors for breast cancer recurrence: a combined analysis of seven International Breast Cancer Study Group trials. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO. 2007;18(4):701-8.

Remiss version

BILAGA 3

Infertilitet efter cytostatikabehandling

Remissversion

Rekommendationer

- Risken för permanent ovariell insufficiens och infertilitet efte[r] [behand]ling ökar med åldern. Detta på grund att den förbestämda reserven [är] [int]act sedan födelsen. Därför är risken lägre hos yngre kvinnor o[ch] [hos] [äld]re. Risken är också beroende av typen av cytostatika so[m] [alkyl]erande ämnena (cyklofosfamid) i hög kumulativ dos är k[lar]e [he]lt infertilitet, särskilt hos kvinnor som är äldre än
- Platinumbaserad cytostatikabehandling bet[yder] [för] fertilitet. Unga kvinnor < 30 år som får platinumbaserad [behand]ling får [oftast] temporär amenorré, men kan bli fertila därefter
- Normal äggstocksfunktion med re[gel]bundna [mens]er [fer]tilitet återkommer hos de flesta kvinnor yngre än 30 å[r] [men] det inte säkert att hon har ägglossningar. Vid intres[se] [kon]takt av gynekolog/reproduktions[medicinare]
- Efter cancerbehandling [kan] [graviditet] tadkommas spontant eller med fertilitetsbehandling
- Profylax mot ov[ariell] [insufficiens] stimulerande GnRH-agonister före och under cy[tostatika]behandling [hos] fertila kvinnor bör övervägas.
- Antikonc[eption] [rekommenderas] [under] 6–12 månader efter avslutad cytosta[tikabehandl]ing.
- I vi[ssa] [fertilitets]bevarande åtgärder genomföras. Nedfrysning av obefruktade äggs[celler] [efter] är i dag den etablerade fertilitetsbevarande tekniken. [Kvinna]n [genomgår] [hormonell] stimulationsbehandling med gonadotropiner och cirka 2 [veckor]s [behandling] resulterar i äggen som kan mognas och hämtas ut för [nedfrysning].
- [Nedfrysning] av [äggstocks]vävnad är i dag en experimentell metod. Vävnaden kan i dag end[ast] [återställa] [fertilitet]sfunktionalitet genom återtransplantation i kroppen. Patienter med äggstock[scancer] [där] misstänkta maliga celler i vävnaden är inte lämpliga för återtransplantation. Forskning av metoden för att mogna ut äggen i laboratoriemiljön är pågående i flera centra i världen.
- Patienter som har risk för infertilitet i samband med den planerade behandlingen bör erbjudas denna information och eventuella fertilitetsbevarande åtgärder.

Frågan om behandling för malign sjukdom påverkar fertiliteten är av stor betydelse. Det är sedan länge känt att cytostatikabehandling kan försämra äggstocksfunktionen 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 feedback. Under senare år har analys av anti-Müllerskt hormon i serum använts för att få en skattning på den ovariella reserven, eftersom detta hormon produceras i småväxande folliklar.

Litteraturen om gonadskada orsakad av cytostatika har varit sparsam och effekten på äggstocksfunktionen är dåligt undersökt för flera av våra vanliga cytostatika. Bäst undersökta är de klassiska alkylerarna vars negativa effekter på äggstockarna är väl säkerställda. Ålder vid behandling och kumulativ dos av alkylerare är de viktigaste faktorerna för risk att utveckla ovariell insufficiens [1, 2]. Behandling av kvinnor äldre än 40 år med cyklofosfamid, melfalan, ifosfamid eller andra äldre alkylerare medför högst risk (> 80 %) för permanent amenorré [2, 3]. En kumulativ cyklofosfamiddos av 5,2 gram i denna åldersgrupp medför hos hälften av alla kvinnor över 40 år. Hos kvinnor i åldern 30–39 år blev > 80 % [illegible] cyklofosfamid, men 50 % av dessa återfick sin menstruation. [illegible] som fått en kumulativ dos av 20,4 gram cyklofosfamid fick 60 % [illegible] åldersgruppen över 40 år med 6 kurer av någon av kombinationerna CMF (cyklofosfamid, metotrexat, fluorouracil), FAC (fluorouracil, doxorubicin, cyklofosfamid) eller FEC (fluorouracil, epirubicin, cyklofosfamid) i konventionella doser [illegible] > 80 % risk för permanent amenorré, medan samma behandling [illegible] 30 år medför låg risk för amenorré, < 20 %. Motsvarande risk i åldern [illegible] efter 4 kurer med dessa regimer givna till kvinnor över 40 år [illegible] med regimer mot lymfom, Hodgkins sjukdom och leukemi [illegible] medför låg risk för permanent amenorré, < 20 %, med [illegible] 2

Cisplatinbaserad behandling [illegible] medför betydligt lägre risk för permanent amenorré, < 2[illegible] alkylerare. Unga kvinnor < 30 år som får behandling med [illegible] bleomycin, [illegible] eller etoposid samt cisplatin 3–4 kurer mot högmaligna [illegible] temporär amenorré. Äggstocksfunktion och regelbundna m[illegible] flesta fall och en stor del av dessa kvinnor med barnönskan [illegible] assistans eller ibland med behandling genom assisterad be[illegible] fertilitet efter behandling med taxaner, monoklonala [illegible] mindre är mindre kända.

Profylax mot ovariell insufficiens

Profylax mot ovariell insufficiens genom ovulationshämmande p-piller av kombinationstyp eller gonadotropinstimulerande GnRH-agonister under cytostatikabehandling har visat positiva resultat i observationsstudier men resultaten är kontroversiella [4]. Några prospektiva randomiserade och kontrollerade studier har nyligen publicerats, där kvinnor med bröstcancer eller lymfom har behandlats med GnRH-agonister under liknande cytostatikabehandlingar. Hos kvinnor med bröstcancer har man rapporterat ett ökat antal som har återfått menstruation och möjligtvis fertilitet, dock har studierna som har undersökt hormonella markörer av äggstocksreserven inte kunnat visa något skydd [5]. Samtliga studier på kvinnor med bröstcancer som har fått GnRH-agonister har rapporterats efter korttidsuppföljning. Den enda randomiserade studien som har rapporterats efter långtidsuppföljning inkluderade kvinnor med lymfom [6]. I denna studie kunde ingen skyddande effekt på fertilitet påvisas, genom vare sig hormonella markörer eller skillnad i antal graviditeter/födda barn mellan gruppen som fick GnRH-agonister under cytostatikabehandling versus gruppen som inte fick GnRH-agonister.

Remissversion

Läkemedelsverket utgav 2014 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 [7].

Därför rekommenderar vårdprogramgruppen i första hand GnRH-agonist som profylax mot ovariell insufficiens under cytostatikabehandling och någon annan metod än kombinerade p-piller för antikonception under 6 månader efter cytostatikabehandling. En GnRH-agonist som kan användas är goserelin (Zoladex) 3,6 mg subkutant 1 gång var 28:e dag med start inom 14 dagar före den första cytostatikabehandlingen, och den sista injektionen administ –3 veckor efter den sista cytostatikabehandlingen [8].

Fertilitetsbevarande tekniker

Tekniker för att bevara kvinnans fertilitet är i dag i snabb ut på området. Nedfrysning av obefruktade ägg med hjälp a ägg eller embryon ger i dag lika stor chans till senare gravid För att få ett optimalt antal ägg behövs en ovariell stimu menscykelfas. Stimuleringen kräver cirka 2 vecko tienten är intresserad, om patientens allmänstatus tillåter behandling för att plocka ut äggen och om ingen framskjutnin gens start sker. En ökad risk för tillväxt av hormonkänsliga utesluta. Alternativa stimulationsprotokoll med aromatash duktionen, är att föredra i dessa fall [9].

Nedfrysning av äggstocksvävn att bevara fertilitetspotentialen där ov hos mycket unga patienter. Äggstocksvävnadens ne rimentell åtgärd och praktiseras på flera universitetssjukh [10].

Retransplantation s av många grupper i Europa, USA och Israel, och ba rd. Retransplantation av nedfryst upptinad vävnad kan introduktion av maligna celler är osannolik, det vill säga ade vävnaden är obefintlig [2].

I Sveri för fertilitetsbevarande åtgärder för patienter med cancer på s reproduktivmedicinska enheter. Denna vård erbjuds o de åldersgränser som fertilitetsbehandlingar för kvinnor som ska ge arande åtgärder (< 39 år) i de flesta landsting.

Remissversion

Referenser:

1. Einhorn N. Kemoterapi och effekter på gonaderna; Hormonell ovarialstimulering för infertilitetsbehandling och risk för ovarialcancer. Högberg T., Larsson B (red.). Cancer, graviditet och fertilitet. . 1999. Report No.: ARG-rapport nr 41. .
2. Pentheroudakis G, Orecchia R, Hoekstra HJ, Pavlidis N, Group EGW. Cancer, fertility and pregnancy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO. 2010;21 Suppl 5:v266-73.

3. Koyama H, Wada T, Nishizawa Y, Iwanaga T, Aoki Y. Cyclophosphamide-induced ovarian failure and its therapeutic significance in patients with breast cancer. Cancer. 1977;39(4):1403-9.
4. Rodriguez-Wallberg K, Turan V, Munster P, Oktay K. Can ovarian suppression with gonadotropin-releasing hormone analogs (GnRHa) preserve fertility in cancer patients? Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO. 2016;27(2):357.
5. Elgindy E, Sibai H, Abdelghani A, Mostafa M. Protecting Ovaries During Chemotherapy Through Gonad Suppression: A Systematic Review and Meta-analysis. Obstetrics and gynecology. 2015;126(1):187-95.
6. Demeestere I, Brice P, Peccatori FA, Kentos A, Dupuis J, Zach Evidence for the Benefit of Gonadotropin-Releasing Hormone Agoni ng C ian Function and Fertility in Lymphoma Survivors Treated W rap Fin ong-Term Report of a Prospective Randomized Trial. Journa log, ffic journal of the American Society of Clinical Oncolo 8-7
7. Brynhilsen J, Wikström I. Preventivmedel och c Läkemedelsverket 2: 2014. : Läkemedelsverke le h: www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp
8. Wong M, O'Neill S, Walsh G, Smith IE th h py eserve ovarian function in pre-menopausal w ly D ei, e struation and pregnancy outcomes. Annals of o cia na pean Society for Medical Oncology / ESMO. 20
9. Oktay K, Turkcuoglu I, Rod is trigger for women with breast cancer undergoing va ro e inhibitor/FSH stimulation. Reproductive biomedi 010 6):
10. Rodriguez-Wallberg K Kjellberg A, Nedstrand E, Kitlinski ML, et s preser nd transplantation among alternatives fo countries - compilation of 20 years of multicente ecologica Scandinavica. 2016;95(9):1015-26.

Remissversion

BILAGA 4

Performance status enligt ECOG/WHO/Zubrod

0 – Asymtomatisk (fullt aktiv, kan utföra alla aktiviteter som innan sjukd erade, utan restriktioner).

1 – Symtomatisk men fullt rörlig (begränsningar i fysiskt krävande kan utföra lättare arbeten, till exempel lättare hushållsarbete, konto

2 – Symtomatisk, tillbringar mindre än 50 % av tiden i säng hand om sig själv men inte utföra något arbete, är uppe

3 – Symtomatisk, är inte sängbunden men tillbringa pabel till begränsad självskötsel, ligger till sängs eller sitter

4 – Sängbunden (kan inte utföra någon själv

5 – Avliden

Remissversion

BILAGA 5
RECIST version 1.1

I regel används DT torax-buk som underlag för tumörutvärdering av respons. DT torax-buk bör därför ha utförts före start av antitumoral behandling och tumörlesioner/lymfkörtlar kategoriseras som mätbara eller icke-mätbara enligt följande:

Mätbara
Tumörlesioner (längsta diametern) med ett minimimått på

- 10 mm vid DT-undersökning
- 20 mm vid lungröntgen
- 10 mm vid klinisk undersökning.

Maligna lymfkörtlar:

- Lymfkörtlar med korta axeln ≥ 15 mm [illegible] ars korta axel krymper till < 10 mm anses normala)

Icke-mätbara
Alla andra lesioner inkluderande p[illegible]n ≥ 10 till < 15 mm. Därutöver kategoriseras ascites [illegible] och karcinos som icke-mätbara lesioner.

Dokumentation av mätbara [illegible] mätbara ([illegible]et lesions) mållesioner
För att bedöma objek[illegible] vändigt att uppskatta den totala tumörbördan före [illegible] och använda denna för jämförelse vid uppföljande un[illegible] RECIST 1.1 [illegible] dokumentation av maximalt totalt 5 lesioner och maximal[illegible]er org[illegible]el[illegible]as [illegible]get lesions) före start av antitumoral behandling, och att de [illegible]d u[illegible]ljande [illegible]undersökningar. Selektionen görs på basen av tumörs[illegible]sentation [illegible] [illegible] berörda organ och bör vara de som bäst kan följas vid upprepade m[illegible]a[illegible]u[illegible]n [illegible]a diametrar av de mätbara lesionerna beräknas och denna s[illegible]na [illegible]nd[illegible]r[illegible]de. Dokumentation ska även göras av icke-mätbara lesioner och ang[illegible]n d[illegible]in[illegible]in[illegible]id uppföljning. Numrering av mätningarna underlättar för mottag[illegible]

Remissversion

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 mät[illegible]ioner (target lesions) jämfört med referensvärdet (före start av behandling). D[illegible]te det föreligga en absolut ökning på 5 mm. Tillkomsten av en eller f[illegible]etraktas också som progress.

Utvärdering av icke-mätbara lesioner

- Komplett respons (CR) = Alla icke-mätbara lesi[illegible] tumörmarkörnivåer normaliserats. Alla lymfk[illegible]0 [illegible]
- Icke-CR/Icke-PD = Persisterande icke-m[illegible]der Icke[illegible] normaliserade nivåer av tumörmarköre[illegible]
- Sjukdomsprogress (PD) = entydig p[illegible]nät[illegible]

Tumörutvärdering enligt ovanstående [illegible]re[illegible]on[illegible]örs av klinikern.

Referenser

Eisenhauer EA, Therasse P, [illegible] Sarg[illegible], Ford R et al. New response evaluation criteria in solid [illegible]sed [illegible]ECIST g[illegible]ne (version 1.1). Eur J Cancer 2009;45:228-247

Remissversion

BILAGA 6

Tumörutvärdering enligt GCIG: CA 125 och RECIST

Remissversion

Biokemisk komplett CA 125-respons enligt GCIG (kräver 3 prov):
Prov 1 ≥ 70 enh/ml och taget inom 2 veckor före cytostatikabeha värde.
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 över
10 %.

Biokemisk partiell CA 125-respons enligt GCIG
Prov 1 ≥ 70 enh/ml och taget inom 2 vecko svärde.
Prov 2 ≤ 50 % av prov 1.
Prov 3 ≤ 110 % av prov 2 och taget ≥
Eventuella prover tagna mellan pro nde prov med mer än
10 %.

Provtagning för CA 125 inom pleura eller peritoneum är otillförlitligt [1].

Biokemisk progress med förhöjt CA 125 (≥ 70 enh/ml) för som därefter normaliserats:
Prov 1 < 35 värde).
Prov 2 ≥ dubbla värdet för övre normalgräns.
Prov 3 (minst 1 vecka mellan provtagningarna).

Biokemisk p för patienter med förhöjt CA 125 (≥ 70 enh/ml) före s som aldrig normaliserats:
Pr dir-värdet.
Prov (minst 1 vecka mellan 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 mellan.

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.

Target lesion	Nontarget lesion	Ny lesion	CA 125	Bästa totala respons
CR	CR	Nej	Normal	CR
CR	Kvarvarande, ej PD	Nej	Ej PD	PR
CR	CR	Nej	PR	
CR	Ej evaluerad	Nej	PR	
PR	Ej evaluerad/Ej PD	Nej	Ej PD	
Ej evaluerad	Ej PD	Nej	PR	
PD enl. RECIST men med CA 125-respons > 28 dgr efter*				
SD	Ej PD	Nej		
SD	Ej evaluerad/Ej PD	Nej		
PD enl. RECIST men med CA 125-respons ≤ 28				
PD	Oavsett			
Oavsett	PD			PD
Oavsett	Oavsett			PD
Oavsett	Oavsett			PD

Target lesion = mätbar lesion; Nontarget lesion = icke-mätbar lesion; CR = komplett respons; PR = partiell respons; SD = stabil sjukdom; PD = sjukdomsprogress
* PD enl. RECIST men med CA 125-respons > 28 dgr efter PD enligt RECIST 1.1 betraktas som PR enligt bästa respons, men om PD enligt RECIST är inom 28 dagar efter provtagningen för CA 125-respons bedöms bästa respons som PD.

Bästa totala respons för patienter med initialt mätbar sjukdom och som är evaluerbara med CA 125 i serum.

CA 125	Nontarget lesion	Ny lesion	Bästa totala respons
Respons oavsett CA 125		Nej	CR
PR		Nej	PR
CA 125 ≥ 35, men ej respons	Kvarvarande/Ej PD	Nej	SD
Ej PR/Ej PD	Ej PD	Nej	SD
PD	Oavsett	Oavsett	PD
Oavsett	Otvetydig PD	Oavsett	PD
Oavsett	Oavsett	Ja	PD

** Icke-mätbara lesioner inkluderar ascites och peritoneala förtjockningar

Remiss/Epikris

Definition av tumörprogression efter primärbehandling vid äggstockscancer enligt förslag från GCIG [2].

GCIG-subgrupp	RECIST Mätbar/icke-mätbar sjukdom		CA 125-DEFINITION PROGRESS/ÅTERFALL
A. CA 125 förhöjt primärt, men normalt värde efter avslutad behandling	Jämfört med referens-undersökningen, minst 20 % ökning av summan av diametrar (RECIST 1.1) *eller* ny lesion *eller* otvetydig progress av icke-mätbar lesion	O C H / E L	CA 125 ≥ [illegible] vid 2 provta[illegible]fällen
B. CA 125 förhöjt primärt, men normaliserades INTE vid avslutad behandling	Som för ovan		[illegible] ≥ [illegible] vid [illegible]
C. CA 125 normalt före start av primärbehandling	Som för ovan		CA [illegible] ≥ [illegible] 2 [illegible]

Remissversion

Referenser:

1. Rustin GJ, Quinn M, Thigpen T, [illegible] Parmar M, Pfisterer J, Lambert H, Vergote I, Malmstrom H, Jakobsen A, et al. Re: New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors (ovarian cancer). Journal of the National Ca[illegible] 2004;96(6):487-8.
2. Rustin GJ, Vergote I, Eisenhauer E, Pujade-Lauraine E, Quinn M, Thigpen T, et al. Definitions for response and progression in ovarian cancer clinical trials incorporating RECIST 1.1 and CA 125 agreed by the Gynecological Cancer Intergroup (GCIG). International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecologic[illegible]ety 2011;21(2):419-23.

BILAGA 7

ERAS-interventioner innefattar i korthet

Remissversion

ERAS-interventioner innefattar i korthet [1, 2]:

Preoperativt:

1. **Preoperativ information/utbildning** bör standardiser… sl… ot… muntligt och syftar till att förbereda patienten och nä…sta… …et … förloppet.

2. **Preoperativ optimering**

   - Alkohol: Alkoholmissbruk ökar… …nger för pos…er… komplikationer och alkohola… …ope… …n för infektioner, blödning och kardio-pulm… …m. Hy…tec… …bstopp av alkoholintaget före ope… …r … …ion… …ch kan minska komplikationsriske… 3

   - Rökning: Rökni… …erfa… …d r… …k för postoperativa komplikationer, men riskerna … …opp… …ventionen bör påbörjas 4–8 veckor fö… …. En… …t ett ens… …formationstillfälle ökar chansen till rökstop… …n … …h … stiger med intensiv upprepad rök… …ion… …tensiv i…rvention ger en mer hållbar effekt på lång sikt. I… …opps… …y… …r… …talt 58 % lägre risk för postoperativa …oner… …6 …lägre risk specifikt för infektioner. Ett enskilt …idenfall… …r … …mot inte visat sig påverka komplikationsrisken [4].

   …n… A… …mi… …so… …t med ökad risk för komplikationer. Patienter kan …e… …s… …rr… …korrigeras före planerad kirurgi för att minska riskerna med …in… …ati… …t och behovet av transfusion. En metaanalys vid kolorektal …k… …ar p… …s… ökad andel återfall hos patienter som fått transfusion [5]. För …sto… …er finns studier som talar för denna risk, medan andra nyliga studier in… …någon ökad risk för återfall eller ökad dödlighet [6].

3. **Undvikande av preoperativ laxering:** Laxering före planerad tarmkirurgi riskerar att ge ökad dehydrering och förlängd tid till återkomst av tarmrörelser. Statistiskt ses inte heller någon minskad infektionsrisk eller risker för anastomos-läckage. Vid planerad tarmkirurgi rekommenderas därför inte preoperativ tarmrengöring. Vid låg rektal kirurgi är evidensläget inte lika starkt, och vidare studier behövs [7]. Studier specifikt för äggstockscancerkirurgi saknas.

4. **Långverkande sedativa ska undvikas** 12 timmar innan operation då det kan påverka den postoperativa psyko-motoriska funktionen.

5. **Trombosprofylax:** Äggstockscancerpatienter har generellt en stor risk för djup ventrombos (DVT), med upp till 29 % risk vid metastatisk sjukdom och med betydande påverkan på överlevnaden. Vid kirurgi anges risken vara upp till 15 % efter kirurgi, trots profylax. Riskfaktorer är hög ålder, högt BMI, mer komplex kirurgi, längre vårdtid med förlängd immobilisering, hjärt-kärlkomplikationer och infektioner. Risken stiger ytterligare vid neoadjuvant cytostatikabehandling. Risken kvarstår ä[illegible]ra månader efter det initiala postoperativa förloppet och 75 % av all DVT u[illegible] första veckan postoperativt. Alla patienter som genomgår äggstocks[illegible] därför behandlas med trombosprofylax. I dag rekommenderas fö[illegible]x (28 d[illegible]r). Data talar för att vidare profylax även under fortsatt on[illegible]lin[illegible]nd[illegible]rad men rekommenderas ännu inte generellt. Vid större k[illegible]ru[illegible]menera[illegible]s a[illegible] kompressionsbehandling av vader eller hela bene[illegible] [8] [9]

6. **Antibiotikaprofylax:** Äggstockscancerkir[illegible]l[illegible]te[illegible]fö[illegible]ch i många fall även tarmkirurgi vilket tillsammans[illegible]k f[illegible]p[illegible]a[illegible]fektioner med agens från, utöver hud, även vaginal[illegible]flo[illegible]ibiotikaprofylax minskar risken betydligt och ska ges som h[illegible]. En[illegible]S[illegible]n ingen säker skillnad ses för oral eller intrav[illegible]re o[illegible]re[illegible]ig rekommendation ges för val av regim. Internation[illegible]ek[illegible]m[illegible]första hand intravenös antibiotika med cefalosp[illegible]kt[illegible]ra[illegible]s[illegible]ministrering rekommenderas till 60[illegible]n a[illegible]r o[illegible]l oral administration. För obesa bör dosen ökas och v[illegible]m[illegible]200 m[illegible]ch vid långvariga operationer (3–4 timmar) rekomm[illegible]re[illegible]os. I Sve[illegible]nefattar regimen ofta alternativet Trimetoprim[illegible]fö[illegible]e[illegible]roralt, och Trimetoprim-sulfa har också förd[illegible]hal[illegible]eostid [10]

Peroperativ

7. **[illegible]s inte** rutinmässigt, med undantag för behovet vid lapa[illegible]i[illegible]r[illegible]ne[illegible]perationstekniska skäl och ska i så fall avlägsnas vid väckning.

8. **Peroperativ värm[illegible]ch[illegible]ndling:** Hypotermi bör motverkas aktivt då det ökar risken för [illegible]topoperativ s[illegible]fektion, blödning och påverkar koagulationen. Detta kan ske genom v[illegible]ma[illegible]er, värma täcken och varma intravenösa vätskor. Hyperpyrexi är också skadl[illegible]vari[illegible]emperaturen bör monitoreras vid långa operationer.

9. **Euvolemi** för intravenösa vätskor eftersträvas. Kort fasta där patienten får dricka fram till 2 timmar innan operationsstart minskar risken för intorkning. Vätsketillförseln kan avslutas så fort patienten kan försörja sig peroralt.

10. **Motverka postoperativt illamående och kräkning (PONV):** Patienter som genomgår gynekologisk kirurgi har hög risk för postoperativt illamående och kräkningar. Multimodal profylax med > 2 typer av medel rekommenderas till alla (t.ex. ondansetron,

Remissversion

midazolam, eller haloperidol, Betapred eller armband mot illamående). Utöver det reduceras risken för PONV vid ökad användning av regional anestesi och propofol, samt med minskad opioidanvändning, neostigmin, kvävgas och gasbaserad anestesi. Syrgas postoperativt kan minska risken för kräkning men inte för PONV generellt och rekommenderas inte.

11. **Riktlinjer för anestesi:** Kortverkande anestesi (sevofluran, desfluran) eller kontinuerlig propofol rekommenderas i kombination med kortverkande opioider som remifentanyl.

Postoperativt:

12. **Multimodal opioidsparande smärtlindring** rekommend… …mol och NSAID. Olika former av regional anestesi (epidural… …l anestetika i sårkanter eller intra-abdominella katetrar) rek… …eras … operationens art. Epidural anestesi minskar såväl … …isk … behovet av orala opioider och har traditionellt … …. En nyligen publicerad studie har visat en associ… …och längre PFS och OS [11]. Epidural använd… …äggstockscancerkirurgi med god effekt … …och potentiella positiva effekter med ökad risk för övervätskning p… …l, fö… …mobilisering och urinretention. Internationellt är … …r under diskussion inom gynekologisk onkologis… 12

13. **Tidig aktiv mobilise**… …rekommenderas med tydliga mål för mobiliseringen per d… …ng minskar pulmonella komplikationer, …rofi och …romboser, och stimulerar tarmrörelser.

14. **Föreb**… …och/eller tuggummi.

15. **…per**… **d**… Det finns ingen evidens för att postoperativa dräna vid kol… …ot anastomosläckage eller leder till tidigare åtgärd vid …det inte rekommenderas. Det finns inga studier vid äg… …det är oklart om dessa rekommendationer kan översättas direkt till … patientgrupp med stor extensiv kirurgi av peritoneala ytor och …esb…ing. …e studier behövs. Däremot visar studier att dräna inte skyddar mot lym…ele… …läckage vid lymfkörtelutrymning.

16. **Tidig dragning av urinkateter** (< 24 timmar) rekommenderas generellt, då det inte visat sig ge mer urinretention och ger färre infektioner. Undantaget är radikal hysterektomi.

17. **Perioperativ nutritionsbehandling** (pre- + postoperativt)
Nutrition är en central del i ERAS-konceptet [1, 2, 13] och mer utförliga rekommendationer finns publicerat av The European Society for Clinical Nutrition and Metabolism [14]:

Remissversion

Flertalet patienter med äggstockscancer diagnostiseras med spridd sjukdom och är i stor risk för malnutrition. Malnutrition är en oberoende riskfaktor för postoperativa komplikationer, förlängd vårdtid och dödlighet. Alla patienter bör därför bedömas avseende nutritionsstatus preoperativt. Malnutrition definieras som: BMI < 18,5, viktförlust > 5–10 %, NRS > 5 (nutritional risk screening [15]) eller S-albumin < 30.

Både preoperativ och postoperativ nutritionsbehandling varierar i längd mellan olika studier, varför det är svårt att jämföra utfallet av nutritionsbehandlin studier men också att utvärdera utfallet av enbart preoperativ nutritionsbehan

Preoperativt rekommenderas oral/enteral nutrition i första h ker bör ges till alla med malnutrition. Parenteral nutrition har sin nutrierade när tillräcklig mängd kalorier inte kan intas o re behandlingen bör fortgå men i dag rekommenderas kopplas in tidigt.

Studier visar att intag av klara drycker fra kar magsäcksinnehållet, sänker pH eller ök övning. De officiella riktlinjerna från European enderar därför intag av klara drycker fram till 2 ti an induktion, vid planerad kirurgi, där patienten mning av magsäcken [16].

Rutinmässigt intag av kolhydrater, vanligen kallat ”kolhydratladdning” ommenderas 2–3 timmar före anestesin. Detta rst, hunger och ångest, minska postoperativ ust av kväve, protein och muskelstyrka. Vid svårig kolhydratladdning kvällen före operation. Nyttan klar, men kolhydratladdning kan ges med viss försi betesmedicinering.

intag om ett par timmar efter operation till < 24 timmar ber eftersträvas då det visat sig ge snabbare återhämtning av fu för anastomosläckage, färre infektioner, kortare vårdtider och lägr bör anpassas till patientens situation, ålder och ingreppets art.

toperativt rekommenderas vid malnutrition preoperativt och för de med kla malnutrition postoperativt (definierat som att inte förväntas kunna äta no under 5 dygn eller inta mindre än 50 % av önskat näringsintag under mer än 7 dagar postoperativt). I första hand rekommenderas oralt näringstillskott men om det inte är möjligt parenteralt.

Remissversion

Referenser:

1. Nelson G, Altman AD, Nick A, Meyer LA, Ramirez PT, Achtari C, et al. Guidelines for pre- and intra-operative care in gynecologic/oncology surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS(R)) Society recommendations--Part I. Gynecologic oncology. 2016;140(2):313-22.

2. Nelson G, Altman AD, Nick A, Meyer LA, Ramirez PT, Achtari C, et al. Guidelines for postoperative care in gynecologic/oncology surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS(R)) Society recommendations--Part II. Gynecologic oncology. 2016;140(2):323-32.
3. Oppedal K, Moller AM, Pedersen B, Tonnesen H. Preoperative alcohol cessation prior to elective surgery. The Cochrane database of systematic reviews. 2012(7):Cd008343.
4. Thomsen T, Villebro N, Moller AM. Interventions for preoperative smoking cessation. The Cochrane database of systematic reviews. 2014(3):Cd002294.
5. Amato A, Pescatori M. Perioperative blood transfusions for the recu ce of colorectal cancer. The Cochrane database of systematic reviews. 2006(1):Cd0
6. Manning-Geist BL, Alimena S, Del Carmen MG, Goodman A wdon WB, et al. Infection, thrombosis, and oncologic outcome after int g s ry: Does perioperative blood transfusion matter? Gynecologi -7.
7. Gustafsson UO, Scott MJ, Hubner M, Nygren J, Dema Guidelines for Perioperative Care in Elective Color After Surgery (ERAS((R))) Society Recommenda l of surgery. 2019;43(3):659-95.
8. Mokri B, Mariani A, Heit JA, Weaver AL, nce and predictors of venous thromboembolism g surgery ovarian cancer. International journal of gyne : o the International Gynecological Cancer Society. 201
9. Wagner BE, Langstraat CL, Mc Mokri B, et al. Beyond prophylaxis: Extended risk o wing primary debulking surgery for ovarian cance 2):286-92.
10. ACOG Practice Bulleti rev on After Gynecologic Procedures. Obstetrics and gyneco
11. Tseng JH, Cowa hou O, s A, Ali N, et al. Perioperative epidural use a dergoing primary debulking surgery for advanced o ology. 2018;151(2):287-93.
12. Meyer I Munsell MF, Shi Q, et al. Effect of an Enha m on Opioid Use and Patient-Reported O 2018;132(2):281-90.
13. W, Demartines N, Roulin D, Francis N, et al. Guid in elective colonic surgery: Enhanced Recovery After s ry A ciety recommendations. World journal of surgery. 2013;37(2):259-84.
14. im A, M, Carli F, Higashiguchi T, Hubner M, Klek S, et al. ESPEN g ine ical nutrition in surgery. Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland). 201 3):
15. Kondru Rasmussen HH, Hamberg O, Stanga Z. Nutritional risk screening (NRS 2002): a ne method based on an analysis of controlled clinical trials. Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland). 2003;22(3):321-36.
16. Smith I, Kranke P, Murat I, Smith A, O'Sullivan G, Soreide E, et al. Perioperative fasting in adults and children: guidelines from the European Society of Anaesthesiology. European journal of anaesthesiology. 2011;28(8):556-69.

Remissversion

BILAGA 8
Tidigare revideringar

2020-06-01

- PARP-hämmaren olaparib rekommenderas till kvinnor med BRCA-mu… …öggradig epitelial äggstockscancer stadium III–IV som underhållsbehandling … …remission eller partiell respons på platinumkombination som del av primärb… …snitt 11.3.4 PARP-hämmare med underavsnitt.
- Mindre förtydliganden och korrigeringar.
- Texten 2.4 Lagstöd är tillagd (samma text i samtliga nati… …).

2019-04-15

Nytt i denna reviderade version är följande:

- Att BRCA mutationsanalys på tumör reko… …elial äggs…ockscancer (förutom mucinös och borderline) vid … …äggs…
- Seröst tubar-intraepitelialt carcinom… …ig serös cancer och ett avsnitt om handläggning av S…
- Gällande primär lokalisation … …t betrakta som primärt ursprung om den är involv… …STIC, medan äggstocken anses som primärt ursprung om tuba… …bedöms som ursprung om varken tuban eller äggstocke…
- Koppling till Stan…
- Vid primärdia… …recognition” inlagt som tillägg till RMI.
- Patologisk… …er (HGSC) och låggradig serös cancer (LGSC) är förty…
- Kiru… …Vid låggradig serös cancer och vid högt differentierad endome… …mmenderas inte lymfkörtelutrymning. Vid spridd ägg…kscancer… …kommenderas inte lymfkörtelutrymning om inte förstorade lymfkörtlar… …om ERAS är tillagt.
- Adjuvant cytostatikabehandling rekommenderas inte vid mucinös äggstockscancer stadium IC.
- Medicinbehandling har omskrivet där de väsentliga förändringarna är inlagda under angiogenesmarkörer och PARP-hämmare.
- Underhållsbehandling med PARP-hämmare rekommenderas för patienter med platinumkänsligt återfall som svarat med partiell eller komplett remission på platinumbaserad cytostatikabehandling vid återfall (> 6 månader efter avslutad behandling) av höggradig äggstockscancer.
- Omvårdnad, Min vårdplan, egenvård och cancerrehabilitering är ytterligare utvecklat.

Remissversion

Remissversion

REGIONALA CANCERCENTRUM I SAMVERKAN

Regionala cancercentrum – regionernas nationella samverkan inom cancervården.
Med patienter och närstående för hela människan, i dagens och framtidens cancervård.
www.cancercentrum.se