

Icke-epiteliala äggstockstumörer

Nationellt vårdprogram

2018-02-06 Version: 1.1

Versionshantering

Datum	Beskrivning av förändring
2014-02-25	Version 1
2018-02-06	Reviderad version 1.1 Se kapitel 2.2

Rekommendationer utarbetade av nationell arbetsgrupp och fastställda av Regionala cancercentrum i samverkan 2018-02-06.

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

Ansvarigt Regionalt cancercentrum: Regionalt cancercentrum Väst.

Nationellt vårdprogram Icke-epiteliala äggstockstumörer.

ISBN: 978-91-87587-00-9

Februari 2018

Innehållsförteckning

Kapitel 1	
Sammanfattning	7
Kapitel 2	
Inledning.....	8
2.1. Vårdprogrammets giltighetsområde	8
2.2. Förändringar jämfört med tidigare version	8
2.3. Evidensgradering.....	8
2.4. Standardiserat vårdförlopp	8
2.5. Vanliga förkortningar	9
Kapitel 3	
Mål med vårdprogrammet	11
Kapitel 4	
Epidemiologi.....	12
4.1. Incidens	12
4.2. Tumörtyper	13
4.2.1. Germinalcellstumörer	13
4.2.2. Könsträngs-stromacellstumörer	14
4.3. Relativ överlevnad	15
4.4. Naturalhistoria och etiologi	18
4.4.1. Germinalcellstumörer	18
4.4.2. Könsträngs-stromacellstumörer	19
Kapitel 5	
Primär prevention	20
Kapitel 6	
Screening	21
Kapitel 7	
Symtom och tidig utredning	22
7.1. Ärftlighet.....	22
7.2. Symtom Germinalcellsstumörer	22
7.3. Symtom könsträng-stromacellstumörer	23
7.4. Ingång till standardiserat vårdförlopp	24
Kapitel 8	
Diagnostik	25
8.1. Tumörmarkörer vid icke-epiteliala ovarialtumörer	26
8.1.1. Germinalcellstumörer	26
8.1.1.1. Alfafetoprotein, AFP	26
8.1.1.2. Humant choriogonadotropin, hCG	26
8.1.1.3. Användning av AFP och hCG i serum för att monitorera terapieffekt	27
8.1.2. Könsträngs-stromacellstumörer	29
8.1.2.1. FSH och östradiol.....	29

8.1.2.2.	<i>Inhibin</i>	29
8.1.2.3.	<i>Anti-müllerian hormone (AMH eller MIS)</i>	30
Kapitel 9		
Histopatologi		31
9.1.	Kategorisering av tumören	31
9.2.	Patologins roll i den diagnostiska processen	31
9.3.	Anvisningar för hantering av provet	31
9.3.1.	Preoperativ morfologisk/cytologisk diagnostik	31
9.3.2.	Peroperativ diagnostik (Fryssnitt)	32
9.3.3.	Operationsmaterial, bevara kvalitén	32
9.4.	Anamnestisk remissinformation	32
9.5.	Klassificering av tumören	33
9.5.1.	PAD utlåtande bör innehålla:	36
Kapitel 10		
Multidisciplinär konferens (MDK)		37
Kapitel 11		
Primär behandling		38
11.1.	Behandling vid Germinalcellstumörer och dysgerminom	38
11.1.1.	Kirurgisk behandling av germinalcellstumörer	38
11.1.1.1.	<i>Gonadoblastom</i>	38
11.1.1.2.	<i>Germinalcellstumörer hos barn</i>	39
11.1.2.	Medikamentell behandling av germinalcellstumörer	39
11.2.	Medikamentell behandling vid dysgerminom	40
11.2.1.	Stadium I	40
11.2.2.	Stadium II-IV	40
11.3.	Behandling av övriga germinalcellstumörer (omogna teratom, embryonala carcinom, endodermala sinus tumörer, icke-gestationell choriocarcinom)	41
11.3.1.	Stadium I	41
11.3.2.	Stadium II-IV	41
11.4.	Behandling vid könssträngscell-stromatumörer	41
11.4.1.	Kirurgisk behandling	42
11.4.1.1.	<i>Ferilitetsbevarande kirurgi</i>	42
11.4.2.	Medikamentell behandling	42
11.4.3.	Strålbehandling	43
11.4.4.	Målstyrd behandling	43
11.5.	Tekom	44
11.6.	Fibrom	44
11.7.	Fibrosarkom	44
11.8.	Sertoli–Leydigcellstumörer	44
11.9.	Behandling övriga ovanliga tumörer	45
11.9.1.	Småcellig cancer, hypercalcemisk typ	45
11.9.2.	Småcellig cancer, pulmonell typ	46
11.9.3.	Storcellig neuroendokrin cancer	46
11.9.4.	Adenosarkom	46
11.9.5.	Mesonefrisk adnextumör	47
11.9.6.	Carcinosarkom	47
Kapitel 12		
Tumörutvärdering, uppföljning och behandling av återfall		48
12.1.	Tumörutvärdering	48

12.2.	Prognostiska faktorer vid granulosacellstumörer	48
12.3.	Uppföljning.....	49
12.4.	Utredning av återfall	50
12.5.	Behandling av återfall	51
12.5.1.	Recidivbehandling vid germinalcelsstumörer.....	51
12.5.2.	Recidivbehandling vid könsstrångstumörer	51
Kapitel 13		
Understödjande vård		52
13.1.	Hormonsubstitution (HRT) efter avslutad primärbehandling	52
Kapitel 14		
Palliativ vård och insatser.....		53
Kapitel 15		
Omvårdnad och rehabilitering.....		54
15.1.	Lagstöd.....	54
15.2.	Kontaktsjuksköterska	54
15.3.	Min vårdplan	55
15.4.	Aktiva överlämningar.....	55
15.5.	Löpande cancerrehabilitering.....	55
15.5.1.	Regelbunden behovsbedömning för patienter och närstående	55
15.5.2.	Grundläggande och specialiserad rehabilitering.....	56
Kapitel 16		
Egenvård.....		57
16.1.	Nationella riktlinjer	57
16.2.	Rökning.....	57
16.3.	Komplementär och alternativ medicin.....	57
16.4.	Alkohol	57
16.5.	Fysisk aktivitet	57
16.6.	Egenvård vid biverkningar relaterat till antitumoral behandling.....	58
16.7.	Patientföreningar	58
Kapitel 17		
Fertilitet, graviditet och ovarialcancer.....		59
17.1.	Fertilitetsbevarande kirurgi.....	59
17.2.	Fertilitet efter kemoterapi.....	59
Kapitel 18		
Underlag för nivåstrukturering		60
Kapitel 19		
Kvalitetsregister, indikatorer		61
Kapitel 20		
Referenser.....		62
Kapitel 21		
Relevanta länkar.....		70
Kapitel 22		

Vårdprogramgruppen	71
22.1. Vårdprogramgruppens sammansättning.....	71
22.2. Vårdprogramgruppen	71
22.3. Adjungerade författare.....	73
22.4. Stödteam	73
22.5. Vårdprogrammets förankring	73
 BILAGA 1	
Ultraljudsdiagnostik icke- epiteliala ovariatumörer	74

KAPITEL 1

Sammanfattning

Detta vårdprogram omfattar handläggning och behandling av icke-epiteliala maligna ovarialtumörer och är ett komplement till det nationella vårdprogrammet för äggstockscancer. Hänvisning kommer ske till nationella vårdprogrammet för äggstockscancer avseende de kapitel som inte gör åtskillnad mellan epitelial respektive icke-epitelial ovarialcancer.

Det nationella vårdprogrammet ska fungera som ett "paraplyprogram" med principer för handläggning och behandling baserat på bästa möjliga evidens. Vissa regionala skillnader kan uppstå mot bakgrund av att tolkningen av vissa problemställningar på forskningsfronten kan variera och skillnader i regionala förutsättningar föreligga. Samtidigt är vi skyldiga att bedriva en likvärdig vård varför regionala anpassningar bör motiveras.

Globalt utgör icke-epiteliala ovarialtumörer cirka 10 % av primära maligna tumörer i ovariet. Till skillnad från epitelial äggstockscancer (ovarialcancer,) är icke-epitelial maligna ovarialtumörer vanligen begränsad till ena ovariet och upptäcks i tidigt stadium. Vissa typer är mycket snabbväxande och kräver ett snabbt omhändertagande. Prognosen för kvinnor med icke-epiteliala ovarialtumörer, särskilt för dem med germinalcellstumörer, har undergått en väsentlig förbättring. Detta beror sannolikt på flera faktorer men den största vinsten torde tillskrivas kemoterapi. Mot bakgrund av de enskilda tumörtypernas raritet är det svårt att bedriva prospektiva randomiserade studier. Resultat har därför i vissa fall extrapolerats från andra tumorsjukdomar med liknande histologi såsom t. ex testikelcancer. Det är angeläget med internationellt forskningssamarbete och olika konsortium har bildats.

För vårdprogramgruppen

Elisabeth Åvall Lundqvist Ordförande

Vårdprogram icke-epiteliala maligna ovarialtumörer har reviderats 2016-2017 med uppdaterade data och viss ny kunskap. Nya referenser har tillagts.

För vårdprogramgruppen.

Christer Borgfeldt, Ordförande sedan 2015

KAPITEL 2

Inledning

2.1. Vårdprogrammets giltighetsområde

Äggstockscancer (ovarialcancer) definieras som en malign tumör utgående från vävnaderna i en äggstock (en av de två kvinnliga reproduktiva körtlarna där äggen bildas). Icke-epiteliala tumörer i ovariet är en biologiskt mycket heterogen grupp, där flertalet diagnoser är mycket sällsynta.

Icke-epiteliala tumörer utgår antingen från äggcellerna (germinalcellstumörer) eller från stödjevävnaden i äggstocken (könssträngs-stromacellstumörer). Därutöver finns en tredje grupp bestående av övriga ovanliga icke-epiteliala tumörtyper. Tumörtyperna förekommer i alla åldrar.

Vårdprogrammet riktar sig främst till sjukvårdspersonal som utreder och behandlar dessa äggstockstumörer men kan givetvis som fördjupad läsning användas av patienter eller beslutsfattare inom sjukvårdsområdet.

2.2. Förändringar jämfört med tidigare version

Detta är den andra uppdaterade utgåvan av ett nationellt vårdprogram för icke-epiteliala maligna ovarialtumörer i Sverige. Omstrukturering med rubriksättning enligt mallen för nationella vårdprogram är gjorda. Uppdaterade epidemiologiska data och patologikapitlet refererar till KVAST dokumentet via internet länk samt mindre förändringar som inte avsevärt förändrar handläggning eller ekonomi är införda. Uppdaterade nya referenser är tillagda.

2.3. Evidensgradering

Vårdprogrammets rekommendationer grundar sig på bästa möjliga medicinska kunskap. Icke-epiteliala maligna ovarialtumörer är en heterogen grupp av sällsynta tumörer varför det finns mycket få randomiserade behandlingsstudier. De flesta rekommendationer baseras på retrospektiva studier från enskilda centra och små prospektiva fas II studier. Evidensstyrkan enligt grade varierar mellan mycket låg till måttlig.

2.4. Standardiserat vårdförlopp

För äggstockscancer (ovarialcancer) finns ett standardiserat vårdförlopp framtaget, gällande från och med år 2016.

Det finns ingen konflikt mellan innehållet i vårdprogrammet och det standardiserade vårdförloppet. Vårdförloppet beskriver vad som ska göras medan vårdprogrammet utvecklar hur, samt vilken evidensgrund som finns för åtgärderna i det standardiserade vårdförloppet för äggstockscancer.

Det standardiserade vårdförloppet finns delvis integrerat med texten i vårdprogrammet kan laddas ned i sin helhet från RCC:s webbplats,

<http://www.cancercentrum.se/samverkan/cancerdiagnoser/gynekologi/aggstock/vardforlopp-aggstock/>

2.5. Vanliga förkortningar

AFIP:	The Armed Forces Institute of Pathology
AFP:	Alfafetoprotein
AMH:	Anti-müllerian hormone
BEP:	Kemoterapiregim bestående av bleomycin, etoposid, cisplatin.
CA-125:	Cancer antigen 125
CD117:	Cluster of differentiation 117 (motsvarar proto- onkogenen c-kit)
CD30:	Cluster of differentiation 30
CK:	Cytokeratin
EMA:	Epitelialt Membran Antigen
ER:	Estrogen receptor
ESMO:	European Society for Medical Oncology
FANCF:	Fanconi Anemia, Complementation Group F
FATWO:	Female adnexal tumor of probable Wolffian origin
FHIT:	Fragile histidine triad protein
FOXL2:	Forkhead box L2
FSH:	Follikelstimulerande hormon
GCIG:	Gynecologic Cancer InterGroup
GFAP:	Glial fibrillary acidic protein
Glyp3:	Glypican3
hCG:	Humant choriogonadotropin
HpF:	High power field
hPL:	Humant placenta laktogen
Ki67:	Alternativt MKI67
LD:	Laktatdehydrogenas
LH:	Luteiniserande hormon
LKB1:	Liver kinase B1
MDK:	Multidisciplinär konferens
MIS:	Müllerian inhibitory substance
MOGCT:	Malignant ovarian germ cell tumor
OCT4:	Octamer-binding transcription factor 4
PCO:	Polycystiskt ovariesyndrom
PGR:	Progesteron receptor



PLAP:	Placentalt alkaliskt fosfatas
RMI:	Risk of malignancy index
RUNX3:	Runt-related transcription factor 3
SALL4:	Sal-like protein 4
SCCOHT:	Small cell ovarian carcinoma of the hypercalcemic type (småcellig ovarialcancer av hyperkalcemisk typ)
SCST:	Sex-cord stromal tumor
SCTAT:	Sex cord tumor with annular tubules (könssträngs- stromacellstumör med annulära tubuli)
SIADH	Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone
SMA:	Smooth muscle actin
SOEB:	Bilateral salpingooforektomi
SOX2:	SRY (sex determining region Y) – box 2
TSH:	Thyreoida stimulerande hormon
TVU:	Transvaginalt ultraljud
VIM:	Vimentin
WHO:	World Health Organization

KAPITEL 3

Mål med vårdprogrammet

Det övergripande målet med vårdprogrammet är att utveckla och bedriva en god vård av kvinnor med icke-epiteliala maligna ovarialtumörer. En god vård innefattar att vården ska vara kunskapsbaserad och ändamålsenlig, säker, patientfokuserad, effektiv, jämlik och ges i rimlig tid. Detta innebär att alla patienter med maligna ovarialtumörer ska få en likvärdig utredning, behandling och uppföljning. Det är också en målsättning att handläggningen ska vara ändamålsenlig, väl samordnad och effektiv.

Uppföljning av dessa mål görs inom ramen för kvalitetsregisterarbetet och vid revision av vårdprogrammet.

KAPITEL 4

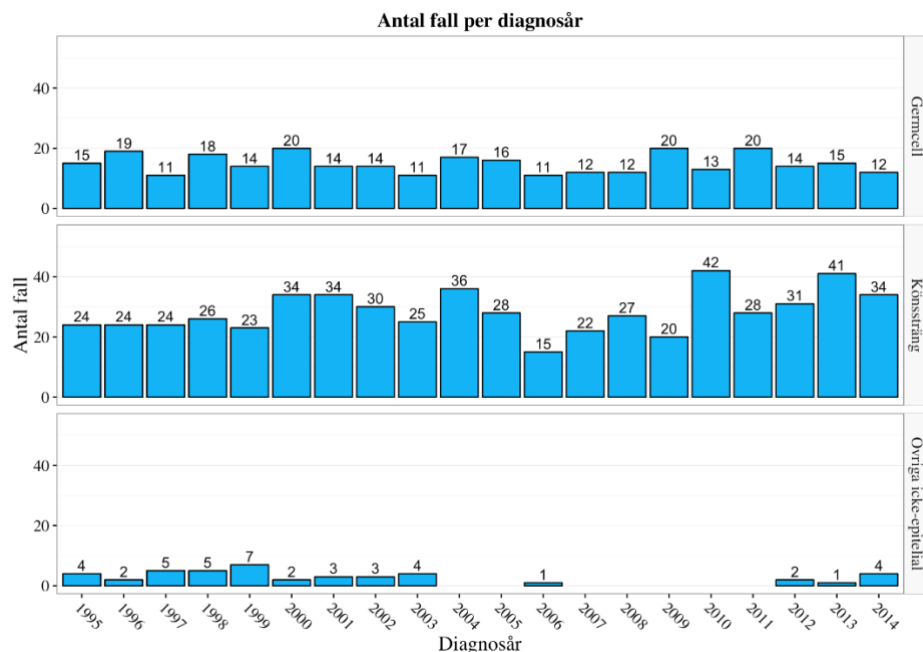
Epidemiologi

4.1. Incidens

I Sverige utgör ovarialcancer 2,4 % av all kvinnlig malign tumörsjukdom. År 2014 diagnosticerades 700 nya fall (Socialstyrelsen, Cancer incidence in Sweden 2014). Denna siffra inkluderar såväl tumörer av epitelialt ursprung som de icke-epiteliala tumörerna. Epidemiologin för gruppen maligna ovarialtumörer i sin helhet finns beskrivna i nationella vårdprogrammet för äggstockscancer.

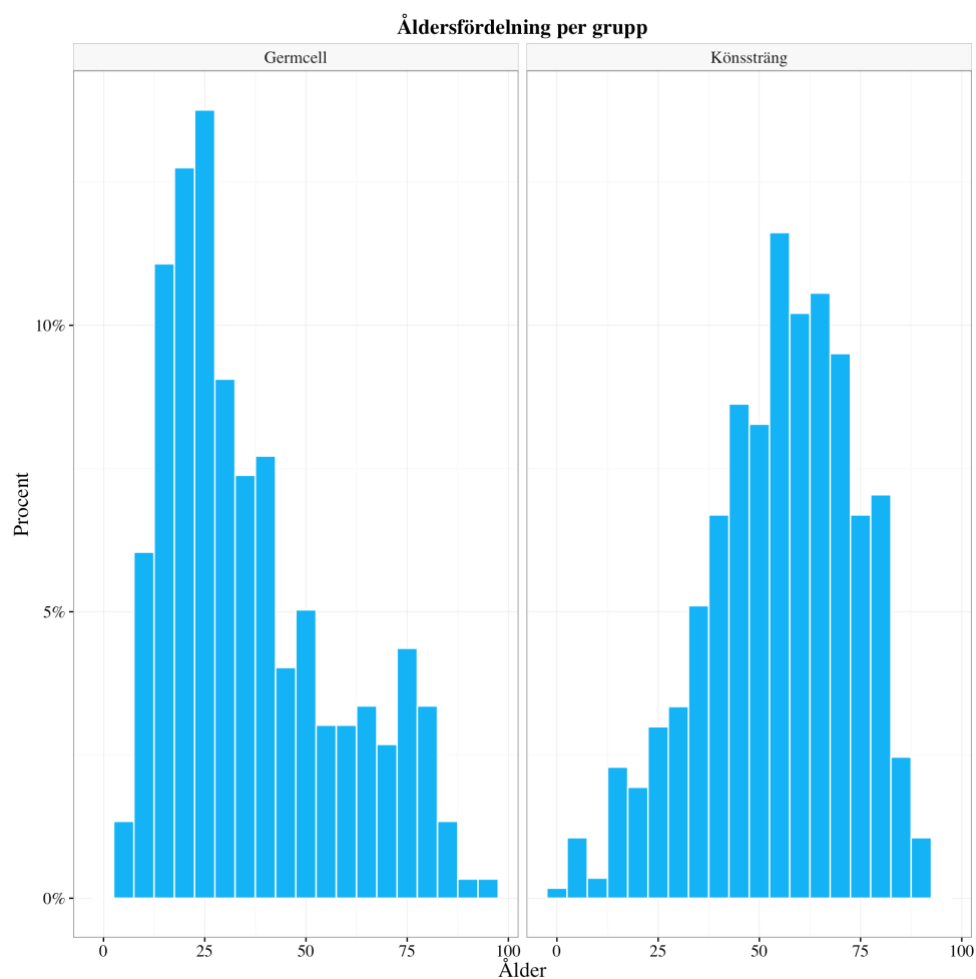
I Sverige utgör de icke-epiteliala tumörerna 6 % av alla primära maligna ovarialtumörer enligt data från landets sex Regionala cancercentrum, RCC. Antalet nya fall har under de senaste 30 åren legat stabilt (se figur 1). Incidensen internationellt anges enligt WHO ligga runt 10 % ([1](#)).

Diagnoserna är definierade enligt Snomed-koder och Socialstyrelsens anvisningar (ICD-O/3). Tumörer med osäker malignitetspotential är inte medräknade i denna statistik.



Figur 1. Antalet nya fall av icke-epiteliala maligna ovarialtumörer uppdelat på germinalcellstumörer, könsträngsstromacellstumörer och övriga icke-epiteliala tumörer per år under tidsperioden 1995-2014. Data bearbetade av Regionalt cancercentrum väst.

Germinalcellstumörer drabbar i regel flickor och unga kvinnor medan könsträngsstromacellstumörer vanligen drabbar peri- och postmenopausala kvinnor, se figur 2.



Figur 2. Åldersspecifik incidens. Antalet nya fall av germinalcellstumörer och könssträngs- stromacellstumörer per ålder under tidsperioden 1995-2014. Data bearbetade av Regionalt cancercentrum väst.

4.2. Tumörtyper

4.2.1. Germinalcellstumörer

Gruppen germinalcellstumörer som helhet utgör 20-30 % av tumörer i ovariet. Men av dessa är 95 % benigna och då huvudsakligen i form av mogna teratom. Den maligna delen utgör 3 % (1,6 % i svenskt material) av totala antalet maligna ovarialtumörer, inklusive de epiteliala. Denna rapporterade andel gäller västvärlden. Japan rapporterar en högre incidens, 20 %. Cirka 60 % av de ovarialtumörer som upptäcks hos kvinnor som är 21 år eller yngre är germinalcellstumörer. Av dessa är cirka en tredjedel maligna och utgör därmed den vanligaste ovarialmaligniteten hos unga.

Av de maligna germinalcellstumörerna är dysgerminomen vanligast och utgör 1-2 % av alla maligna ovarialtumörer. De ses framförallt i åldern 10 – 30 år, medelåldern vid diagnos är 23 år. Huvudparten diagnostiseras i tidigt stadium. Gulesäckstumörer är näst vanligast och även här drabbas yngre kvinnor, medianåldern är 19 år. Tumören växer fort och är högmalign ([2](#), [3](#)). Utöver dessa tumörer ingår icke-gestationell choriocarcinom och embryonalt carcinom i gruppen. Båda drabbar yngre kvinnor och är högmaligna men sällsynta. Tumörerna ses ofta i form av blandtumörer, med olika kombinationer av germinalcellstumörer, ibland germinalcell-könssträngs-stromacellstumörer. För övriga diagnoser i gruppen se kapitlet Histopatologi.

4.2.2. Könssträngs-stromacellstumörer

I denna grupp ingår tumörer uppbyggda av granulosa-, teka-, Sertoli-, Leydigceller eller fibroblaster av stromalt ursprung, enbart eller i kombination. Könssträngs- stromacellstumörer utgör cirka 8 % (3,6 % i svenskt material) av maligna ovarialtumörer.

Granulosacellstumörer är vanligast och utgör internationellt 70 % av diagnoserna i denna grupp. Av all diagnostiserad maligna ovarialtumörer utgör granulosacellstumörer 3 % - 5 %. Dessa siffror stämmer väl med data från Sverige (76 % respektive 2,7 %). De kan utvecklas i alla åldrar. Den adulta typen är vanligast (95 %) och medelålder vid insjuknandet är 58 år. Den juvenila typen utgör 5 % och debuterar oftast före 30 års ålder.

Sertoli- Leydigcells tumörer är sällsynta. De utgör färre än 0,5 % av maligna ovarialtumörer. Tumörtypen kan förekomma i alla åldrar men drabbar huvudsakligen unga kvinnor, medelåldern är 25 år. De diagnostiseras ofta tidigt och prognosen är god.

Tekom- fibrom gruppen är huvudsakligen benigna tumörer men här ingår fibrosarkom, som är den vanligaste sarkomatösa förändringen i ovariet och mycket malign, men likväl mycket ovanlig.

För övriga diagnoser i gruppen och Övriga sällsynta tumörer se kapitlet Histopatologi.

Antal rapporterade fall till cancerregistret åren 1993 till 2010 relaterat till olika diagnoser i respektive grupp av icke-epiteliala maligna ovarialtumörer framkommer av tabell 3. Den vanligaste diagnosen bland maligna germinalcellstumörer var maligna teratom med 35,7 % (92 av 258) medan dysgerminom svarade för 25,2 %. Färska motsvarande siffror från det finska cancerregistret visar att dysgerminom var vanligast (37,5%) efterföljt av maligna teratom ([4](#)).

Grupp	Morfologi	Antal
Germcell	90803 - Teratom, malignt	112
Germcell	90603 - Dysgerminom	69
Germcell	82403 - Carcinoid (exkl appendix)	45
Germcell	90843 - Dermoidcysta med malign omvandling	31
Germcell	90713 - Gulsäckstumör (endodermal sinustumör)	29
Germcell	90723 - Embryonalt carcinom	3
Germcell	90903 - Stroma ovarii, malign	3

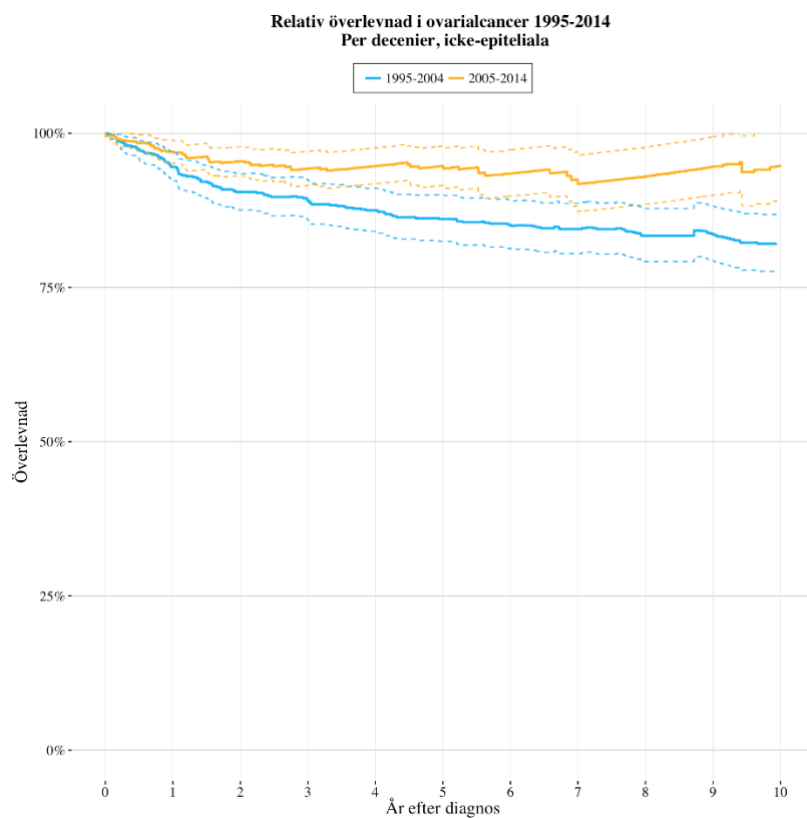
Germcell	90703 - Embryonalt carcinom	2
Germcell	90853 - Blandad germinalcellstumör	2
Germcell	90911 - Carcinoid i stroma ovarii	2
Könssträng	86203 - Granulosacells tumör, malign	450
Könssträng	85901 - Gonadal stromacellstumör	39
Könssträng	86313 - Sertoli-Leydig cells tumör, malign	30
Könssträng	86311 - Misstänkt Sertoli-Leydig cells tumör, malign	16
Könssträng	86301 - Arrhenoblastom UNS	11
Könssträng	88103 - Fibrosarkom	10
Könssträng	86003 - Tekom malignt	6
Könssträng	86403 - Sertoli- cell carcinom	4
Könssträng	86321 - Gynandroblastom	2
Övriga icke-epitelial	80413 - Småcellig cancer	11
Totalt Icke-epiteliala tumörer 1995-2014		877

Tabell 3. Antal nya fall av maligna icke-epiteliala ovarialtumörer (enligt ICD-O-3) rapporterade till cancerregistret (alla åldrar inkluderade) under tidsperioden 1995-2014. Data bearbetade av Regionalt cancercentrum väst.

Fotnot: De första 4 siffrorna återspeglar den morfologiska diagnosen. Den femte siffran anger malignitetspotential dvs 0= benigt, 1= osäker malign potential/borderline, 2= cancer in situ, 3= malign.

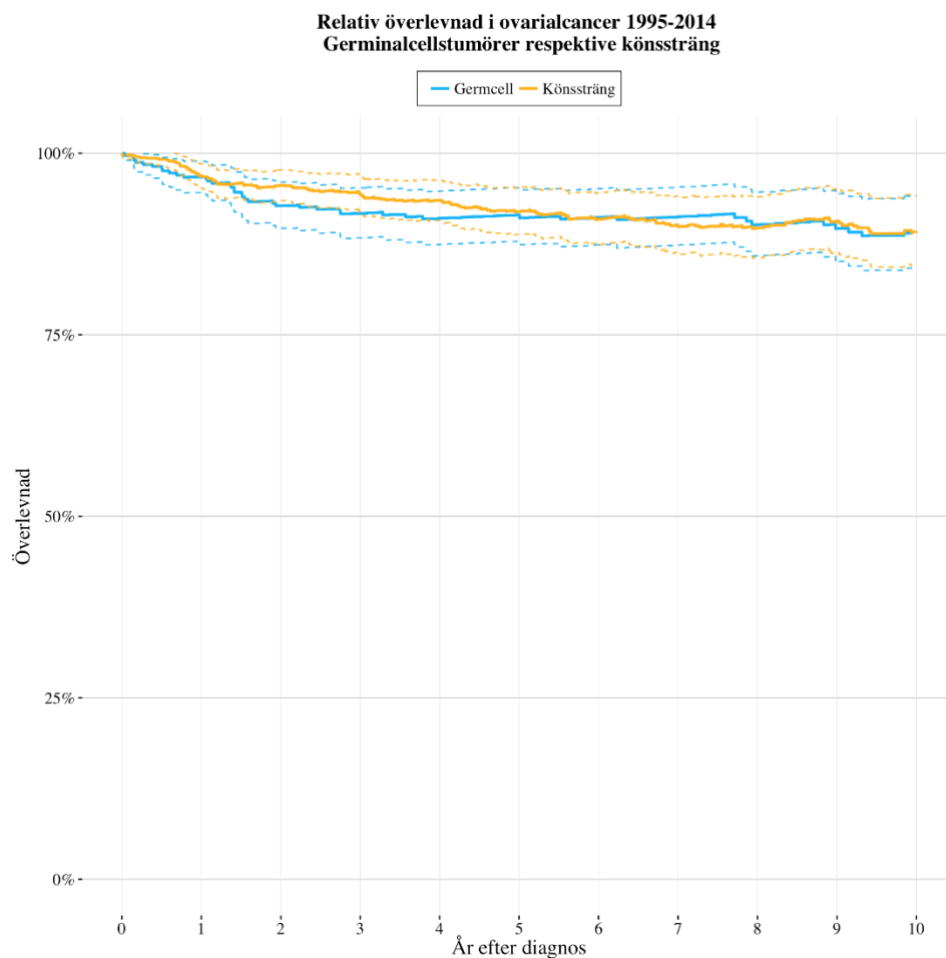
4.3. Relativ överlevnad

Relativ överlevnad är det cancerutfall som oftast används i populationsbaserad cancerstatistik och anger överdödlighet jämfört med den förväntade dödligheten i befolkningen. Vårt material medger ingen jämförelse över tid annat än att vi jämfört 1995 - 2004 mot 2005 – 2014. Här ses ingen signifikant skillnad (se figur 3). Några större förändringar har heller inte skett i behandling mellan dessa perioder. Effektiv kemoterapi kom redan innan 1993.



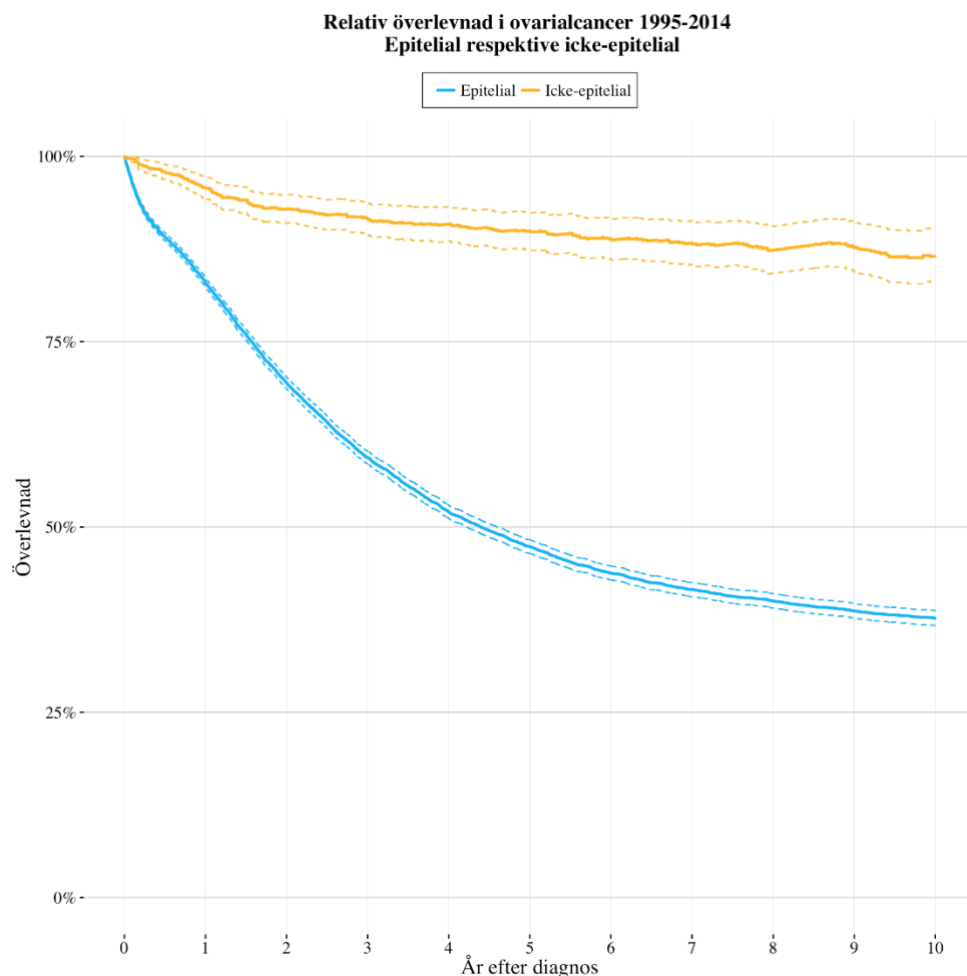
Figur 3. Relativ överlevnad i icke-epiteliala ovarialtumörer som är registrerade i tumörregistret under tidsperioden 1995- 2004 jämfört med 2005-2014. Data bearbetade av Regionalt cancercentrum väst.

Vid jämförelse mellan de båda huvudgrupperna germinalcells- och könssträngsgruppen ses ingen skillnad i relativ överlevnad (se figur 4).



Figur 4. Relativ överlevnad i germinalcellstumörer och könssträngs-stromacellstumörer under tidsperioden 1995-2014. Data bearbetade av Regionalt cancercentrum väst.

Vid jämförelse av överlevnad mellan epitelial och icke-epitelial malign ovarialtumör finns signifikant skillnad för 2-årsöverlevnad på 66 % respektive 94 % samt för 5-årsöverlevnad på 43 % respektive 91 % (se figur 5). Detta speglar bland annat att de vanligaste icke-epiteliala tumörerna (dysgerminom, granulosa-cell och Sertoli-Leydig-cell tumör) diagnostiseras i stadium I, och att flertalet diagnoser svarar utmärkt på kemoterapi.



Figur 5. Relativ överlevnad i epitelial och icke-epitelial maligna ovarialtumörer under tidsperioden 1995-2014. Data bearbetade av Regionalt cancercentrum väst.

4.4. Naturalhistoria och etiologi

Det finns begränsat med data i litteraturen beträffande etiologi och riskfaktorer för icke-epiteliala maligna ovarialtumörer.

4.4.1. Germinalcellstumörer

Germinalcellstumörer uppkommer i de celler (de så kallade primitiva germinalcellerna) som bildar ägg hos kvinnan och spermier hos män. Ur den primitiva germinalcellen utvecklas embryonala och extraembryonala strukturer. Majoriteten av germinalcellstumörer uppkommer i äggstocken men de kan även ha extragonadal lokalisation såsom i mediastinum och retroperitonealt. Etiologin bakom germinalcellstumörer är ofullständigt klarlagd. Den extragonadala lokaliseringen kan möjligen förklaras av en ofullständig migration av germinalcellerna från gulesäcken till gonaderna under embryogenesen. En känd riskfaktor för utvecklingen av maligna germinalcellstumörer i ovariet är gonadal dysgenesi, som kan manifesteras i form av försenad pubertet eller primär amenorrhe.

4.4.2. Könsträngs-stromacellstumörer

Granulosacellstumörer (GCTs) är den vanligaste formen och uppkommer ur steroid-producerande granulosaceller i ovarial follikeln. GCTs har receptorer för såväl steroid hormoner som gonadotropiner. Det finns hypoteser om att förhöjda gonadotropinnivåer ökar risken för att utveckla granulosacellstumörer. I en stor svensk populationsbaserad studie fann man att kvinnor som fötts för tidigt (<37 gestationsveckor) hade ökad risk (HR 1.86) att utveckla könsträngstumörer (5). Detta genom att ovariell hyperstimulering som svar på höga gonadotropin nivåer hos för tidigt födda flickor skulle kunna mediera en proliferativ och steroidogen effekt av FSH och LH på granulosa theca celler.

Man har också funnit att kromosomavvikelser med trisomi i kromosom 12 eller 14 samt monosomi av kromosom 22 är vanliga i granulosacellstumörer (6).

Germinalcellsmutation i LKB1-genen som är associerat med Peutz- Jaegers syndrom ger ökad risk att utveckla granulosacellstumörer (7). En somatisk mutation av FOXL2 genen är också associerat med granulosacellstumör utveckling (8). Man har sett att FOXL2 mutationstestning kan vara till hjälp för att bekräfta diagnosen adult granulosacellstumör (9).

Metylering av promotor-regioner kan leda till att tumörsuppressorgener undertrycks. Man har i en studie kunnat se att 68 % av granulosacellstumörerna var hypermetylerade i åtminstone en gen, till exempel RUNX3, FANCF, FHIT (10).



KAPITEL 5

Primär prevention

Det finns inga studier som talar för att levnadsvanor påverkar risken för uppkomsten av icke epiteliäla ovarialtumörer.

KAPITEL 6

Screening

Icke epiteliala ovarialtumörer är sällsynta och det finns ingen typ av screening för tidig upptäckt av dessa tumörer.



KAPITEL 7

Symtom och tidig utredning

7.1. Ärftlighet

Det finns inga uppgifter om att icke-epiteliala ovarialtumörer har någon ärftlighet.

7.2. Symtom Germinalcellsstumörer

Till skillnad från de mer långsamt växande epiteliala ovarialcancerarna är maligna germinalcellstumörer oftast snabbväxande. Cirka 80 % av fallen har en palpabel resistens och buksmärtor vid diagnos. Akuta buksmärtor, orsakade vanligen av torsion eller tumörruptur med blödning, kan ibland misstolkas som akut appendicit. Andra symtom är vaginal blödning och trycksymtom från urinblåsa och tarm. Ascites kan produceras vid avancerat stadium vilket kan ge upphov till ökat bukomfång. Spridning sker vanligen till lymfkörtlar, lungor och lever. Utredning av en palpabel resistens i lilla bäckenet sker i enlighet med vad som tidigare beskrivits men det viktigaste är en snabb handläggning. Eventuellt får kompletterande radiologisk utredning göras postoperativt.

Betydelsen av att utföra en fullständig kirurgisk procedur för stadiindelning vid förmodad tidigt stadium är mindre studerat vid maligna germinalcellstumörer jämfört med tidig epitelial ovarialcancer. Germinalcellstumörer med spridd sjukdom, stadium III-IV, har sämre prognos ([11](#), [12](#)). Metastasering till retroperitoneala lymfkörtlar förekom hos 18 % i den största publicerade studien och som inkluderade 613 lymfkörtelutrymda kvinnor. Vid kliniskt stadium I, II, III och IV fann man metastaser i lymfkörtlarna hos 10 %, 24 %, 37 % och 43 % av patienterna ([11](#)). Dysgerminom utan lymfkörtelmetastasering rapporterades ha en 5 års överlevnad på 99 % jämfört med 91 % hos de med lymfkörtelmetastasering. För omogna teratom angavs en 5- års överlevnad på 96 % utan lymfkörtelmetastasering och 86 % med lymfkörtelmetastasering. Motsvarande siffror för embryonala carcinom var 96 % och 57 % ([11](#)). I en amerikansk retrospektiv registerstudie omfattande 1083 kvinnor med malign germinalcellstumör genomgick 493 patienter lymfkörtelutrymning. Av dessa hade 89.5% stadium I och 10.5% metastasering enbart till lymfkörtlarna (stadium IIIC). En multivariat analys visade att vare sig lymfkörtelutrymning eller förekomsten av lymfkörtelmetastaser var oberoende prognostiska riskfaktorer för överlevnad hos patienter vars sjukdom enbart engagerade ovariet ([13](#)). En sammanfattning av behandlingen vid germinalcellstumör framgår av tabell 2.

Histologi	Kirurgi	Kemoterapi
Dysgerminom	IA	Observation
	IB-IC	BEP x 3
	IIA-IV	BEP x 3-4
Omogna teratom	IA, grad 1	Observation
	IA, grad 2-3	BEP x 3
	IB-IC	BEP x 3
	IIA-IV	BEP x 3-4
Gulesäckstumör, embryonalt carcinom, icke- gestationellt choriocarcinom	IA-IC	BEP x 3
Gulesäckstumör, embryonalt carcinom, icke- gestationellt choriocarcinom	IIA-IV	BEP x 4

Tabell 2. Behandling germinalcellstumörer. Samtliga fall ska diskuteras på multidisciplinär konferens.

7.3. Symtom könssträng-stromacellstumörer

Könssträng-stromacellstumörer är en heterogen grupp och utgör cirka 8 % av ovarialtumörerna. De är ofta hormonproducerande och såväl feminiserande (granulosa och tekaceller) som maskuliniserande (Sertoli och Leydigceller) former förekommer. De olika typerna kan förekomma som rena tumörer eller som blandformer. Tumörerna kan vara benigna, ha en malign potential eller vara maligna, med olika differentieringsgrader, för närmare specifikation av tumörtyper hänvisas till kapitlet Histopatologi. Det är avgörande för den fortsatta handläggningen att kartlägga vilken tumör patienten drabbats av. Behandlingsplaneringen och beslutet om eventuell fertilitetsbevarande kirurgi måste individualiseras och baseras på tumörens specifika karakteristika. De flesta tumörformer har ett indolent sjukdomsförlopp med mycket god prognos. De fåtal som recidiverar gör det ofta efter lång latenstid (upptill 30-40 år). Många tumörformer är sällsynta varför vår kunskap om bästa behandling är begränsad. Stadiindelning sker enligt principerna för epitelial ovarialcancer men lymfkörtelutrymning rekommenderas inte.

De maligna könssträng-stromacellstumörerna är sällsynta och inkluderar bland annat granulosa-cellstumörer (utgör 70 % av gruppen) och Sertoli-Leydigtumörer.

Adulta granulosa-cellstumörer är den vanligaste typen av stromacellstumörer och är i mer än 90 % unilaterala och 90 % av tumörerna diagnosticeras i stadium I. Storleken kan variera avsevärt från ärtstorlek till manshuvudstorlek (medel 12 cm). I cirka 70 % av fallen utsöndrar tumören östrogen. Majoriteten tumörer utsöndrar östrogen varför ökad risk föreligger för endometrie-cancer. Överväg preoperativ endometriebiopsi.

De vanligaste symtomen är onormal blödning, buksmärta eller upptäckt av en resistens i lilla bäckenet. Brösten kan bli ömma och spända. Oregelbundna blödningar och östrogenstimulerat endometrium postmenopausalt skall alltid väcka misstanke om en granulosa- eller tekacellstumör. Östrogenstimuleringen av endometriet medför en ökad risk för endometriehyperplasi (25-50 % av fallen) och endometrie-cancer (5 % - 13 % av fallen), och sannolikt också för bröstcancer ([14-16](#)). Symtomen kan också presenteras som en akut buk beroende på torsion eller tumör ruptur.



Spridning av granulosacellstumörer sker per continuitatem och genom utsådd intraperitonealt. Hematogen spridning förekommer och spridning till lungor, lever och hjärna kan ske årtal efter den initiala diagnosen. Avancerad metastatisk sjukdom med ascites förekommer i cirka 10 % av fallen. Spridning till retroperitoneala lymfkörtlar är ovanligt, 0-9 % i litteraturen ([17-21](#)). Studierna inkluderar dock få patienter, endast 219 patienter sammanräknat som lymfkörtelutrymdes och antalet lymfkörtlar som analyserades var i bäckenet 10-11 och paraaortalt 3-4 stycken. De flesta som klassificerats som stadium III har spridning i bukhålan och endast upp till 9 % har spridning till lymfkörtlar.

7.4. Ingång till standardiserat vårdförlopp

Vid misstanke om äggstockscancer ska patienten remitteras till en gynekologisk undersökning enligt instruktioner i det standardiserade vårdförloppet.

[Här hittar du aktuell information om inledande undersökningar och definition av välgrundad misstanke.](#)

KAPITEL 8

Diagnostik

Diagnostik, utredning och remittering vid adnextumör med misstanke på icke epitelial maligna ovarialtumörer skiljer sig inte från handläggningen av epitelial ovarialcancer, se Nationellt vårdprogram Äggstockscancer 2015,

<http://www.cancercentrum.se/samverkan/cancerdiagnoser/gynekologi/aggstock/vardprogram/>

Generella rekommendationer

- Gynekologiskt ultraljud är förstahandsmetod för undersökning av adnextumör. Ultraljudsfynd som kan tala för icke-epitelial maligna ovarialtumörer, se [Bilaga 1](#).
- RMI beräkning med CA125 kan användas för remitteringsbeslut. Cytologi bör utföras vid ascites eller pleuravätska.
- Preoperativ biopsi bör enbart utföras vid tecken på spridd sjukdom.
- Vid klinisk misstanke om malign ovarialtumör hos kvinnor < 40 år bör provtagning av alfafetoprotein (AFP), humant choriongonadotropin hCG i serum och laktat-dehydrogenas (LD) utföras, förutom CA 125. Därutöver kan placentalt alkaliskt fosfat (PLAP) ibland vara förhöjt vid dysgerminom. Inhibin B och antimüllerian hormone (AMH) kan vara förhöjt vid granulosa-cellstumörer och båda bör analyseras vid misstänkt granulosa-cellstumör. Ett alternativ är att preoperativt serumprov fryses ned för senare analys efter histologiskt svar. Vid förhöjda tumörmarkörer bör dessa följas tills normalisering. S-calcium är viktigt vid misstanke om småcellig cancer av hypercalcemisk typ.
- DT thorax och DT buk bör utföras preoperativt för kartläggning av tumörutbredning. Vid överraskningsdiagnos utförs DT thorax och buk postoperativt inför ytterligare behandling.
- MRT kan utföras om ultraljud inte är konklusivt, eller om mer information önskas om lokal tumörutbredning inför avancerad kirurgi.

Övrig utredning

- Vid misstanke på gonadoblastom bör karyotyp bestämning utföras eftersom de kan ha kromosomavvikelse och tumören kan utvecklas från outvecklade gonadanlag ([22](#)).
- Vid misstanke om granulosa-cellstumör och tekom bör endometriebiopsi tas för att utesluta en samtidig endometriecancer.
- Vissa småcelliga carcinom kan ge hypercalcemi, hyponatremi och inadekvat ADH-sekretion (SIADH) som kan ge trötthet, illamående, huvudvärk och kräkningar samt kramper ([23](#)).
- Positronemissionstomografi (PET)-CT kan vara av värde vid neuroendokrin och småcellig histopatologi samt vid dysgerminom eftersom dessa tumörer har hög metabolisk aktivitet ([23](#)).
- Vissa germinalcellstumörer (gulesäckstumörer, embryonala carcinom och choriocarcinom) är högmaligna tumörer och kräver ett snabbt omhändertagande (inom 2 veckor).



8.1. Tumörmarkörer vid icke-epiteliala ovarialtumörer

8.1.1. Germinalcellstumörer

Rekommendationer

- Tumörmarkörer har en viktig roll i diagnostik, behandling och uppföljning av germinalcellstumörer.
- Preoperativt serumprov för bestämning av AFP, hCG, LD och CA-125 rekommenderas vid misstanke om malign adnextumör hos kvinnor < 40 år.
- Vid gulsäckstumör är AFP-nivåerna ofta mycket höga och används för att styra behandlingen. Samma gäller hCG vid choriocarcinom. Vid embryonalt carcinom och blandtumörer kan måttligt förhöjda värden av den ena eller båda markörerna förekomma.
- Vid rent dysgerminom är AFP normalt och hCG normalt eller endast lätt förhöjt.
- Falskt förhöjda värden i serum av AFP och hCG är sällsynta, men kan förekomma om heterofila antikroppar mot djurprotein finns hos patienten. Försiktighet rekommenderas i fall där laboratorieresultat inte stämmer med kliniska fynd.
- Olika testmetoder ger ofta olika resultat vid analys av markörer, särskilt för hCG.
- Serumvärden av tumörmarkörer från olika sjukhuslaboratorier kan skilja sig avsevärt.

8.1.1.1. Alfafetoprotein, AFP

Alfafetoprotein (AFP) är ett onkofetalt antigen och transportprotein med molvikt 70 kD och är fostrets motsvarighet till albumin. AFP produceras hos fostret i gulsäcksvävnad, gastrointestinal vävnad och lever och förekommer i riklig mängd i gulsäck och amnion-vätska. AFP är förhöjt hos 60-70 % av alla fall med testikelcancer av icke-seminomtyp.

AFP är en känslig markör för vissa varianter av maligna germinalcellstumörer i ovariet (tabell 2). Vid gulsäckstumör (malign endodermal sinustumör) är AFP- nivåerna ofta mycket höga och används för att styra behandlingen. AFP är också lätt till måttligt förhöjt i flera fall av embryonala carcinom och maligna teratom av blandtyp och kan då användas kliniskt tillsammans med hCG som markör.

8.1.1.2. Humant choriogonadotropin, hCG

hCG är ett hormon som under graviditet fysiologiskt produceras av moderkakans cytotrofoblastceller. hCG är ett glykoprotein med molvikt 36 kD och består av en alfa- och en betaenhet samt 8 olika sido-sockerkedjor. Kombinationen av dessa resulterar i stor variabilitet i strukturen av hCG. I serum och urin förekommer förutom ordinärt hCG minst fem ytterligare former. När hCG används som tumörmarkör vid mola, malign trofoblastsjukdom och vid germinalcellstumörer är det viktigt att använda en metod, som korrekt mäter alla varianter av hCG och beta- hCG fragment. Vissa metoder kan ge falskt för låga värden vid persisterande sjukdom efter behandling. Man kan inte jämföra analysresultat från olika laboratorier utan vidare, vilket har betydelse när patienter remitteras mellan olika sjukhus ([24](#), [25](#)).

Vid malign germinalcellstumör av blandtyp förekommer ibland stegring av hCG (tabell 3). I dessa fall kan markören användas i kombination med AFP. Vid embryonala carcinom är hCG förhöjt i cirka hälften av fallen och vid choriocarcinom är hCG kraftigt förhöjt och används för att monitorera terapieffekten. Vid rena dysgerminom kan hCG vara lätt förhöjt. Om denna markör är mera påtagligt förhöjd i serum innebär det att det inte är fråga om ett rent dysgerminom. Patolog bör konsulteras för kompletterande diagnostik i dessa fall.

	AFP	hCG	LD	CA-125
Dysgerminom	–	+	+	+
Gulesäckstumör	+++	–	+	+
Omoget teratom (rent)	–	–	+	+
Embryonalt carcinom	+	+	+	+
Choriocarcinom	–	+++	+	-/+
Blandad germinalcellstumör	+	+	+	+

Tabell 3. Tumörmarkörer vid maligna germinalcellstumörer i ovariet

+++ : Högt nivå i serum.

+: Förhöjd eller normalnivå i serum.

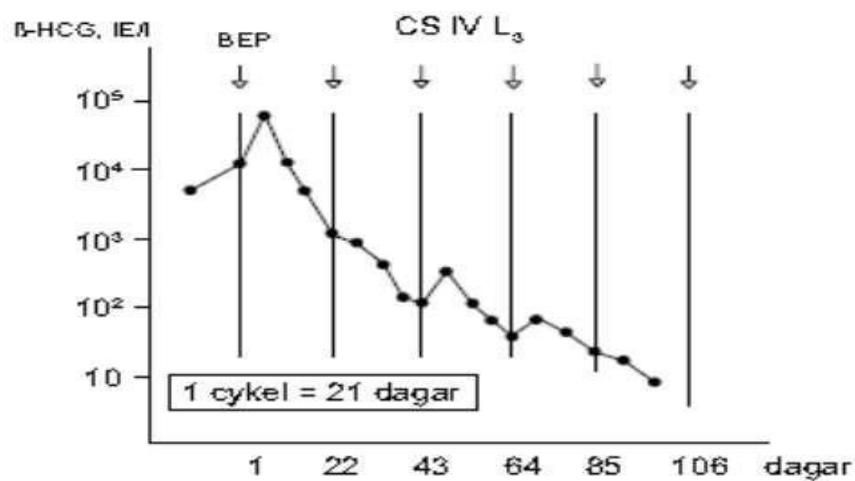
AFP: alfafetoprotein

hCG: choriogonadotropin

LD: Laktatdehydrogenas

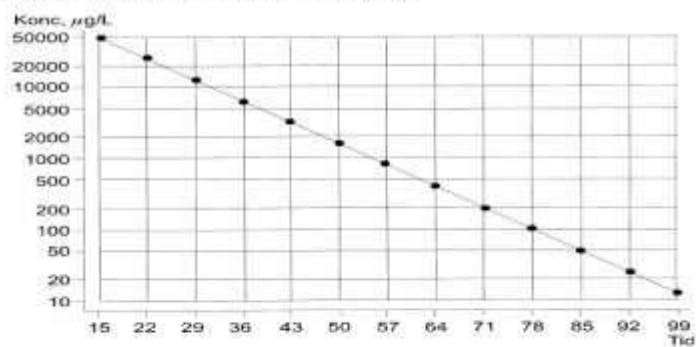
8.1.1.3. Användning av AFP och hCG i serum för att monitorera terapieffekt

Om AFP och eller hCG i serum är förhöjt preoperativt eller postoperativt vid germinalcellstumör i ovariet kan endera eller båda dessa två markörer användas för att monitorera terapieffekten efter kirurgi och under kemoterapi. AFP sjunker med en halveringstid av 7 dygn, hCG med en halveringstid av 3 dygn efter radikal kirurgi eller under effektiv kemoterapi. Om inte markörvärdena sjunker i denna takt kan det innebära resttumör eller bristande effekt av pågående kemoterapi. Vid testikelcancer av icke-seminom-typ har det visats att förlängd halveringstid av endera av de två markörerna i serum är prognostiskt ogynnsamt. Den svensk- norska SWENOTECA-gruppen rekommenderar därför noggrann monitorering av AFP och eller hCG i serum under pågående kemoterapi (26), se även fördjupningslitteratur SWENOTECA VIII). Om avvikelse från önskad halveringstid påvisas, finns särskilda åtgärdsrekommendationer. Dock måste hänsyn tas till att vid kemoterapi mot manifest sjukdom eller kvartumör efter operation kan en utsvämning av AFP eller hCG ske i serum direkt efter kemoterapikur med ett temporärt peak-värde. Därför måste prov för AFP och eller hCG tas på dag 1, dag 5 och 15 i varje behandlingscykel och halveringstiden mätas utifrån detta peak-värde enligt figur 6. I praktiken plottas markörvärdena i semi-logaritmiska nomogram, (figur 7).

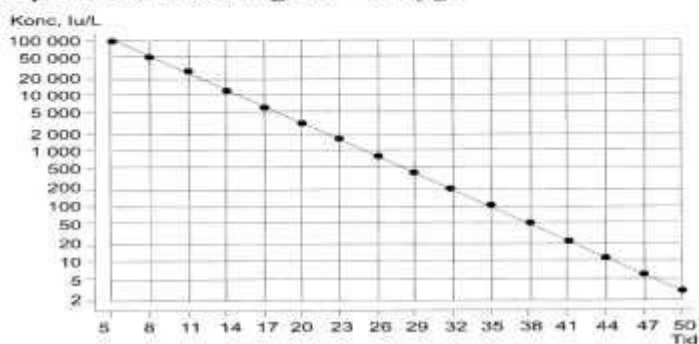


Figur 6. Exempel på förhöjt peak-värde av hCG i serum på dag 5 i första BEP-kur vid avancerad testikelcancer (SWENOTECA III och IV, 1999)

17. AFP, halveringstid = 7 dygn



18. β -HCG, halveringstid = 3 dygn



Figur 7. Logarimiska nomogram för plottning av AFP och hCG i serum under kemoterapi. (SWENOTECA VIII, 2012)

8.1.2. Könsträngs-stromacellstumörer

Rekommendationer

- Vid könsträngs-stromacellstumörer är inhibin, särskilt inhibin B samt anti-müllerian hormone (AMH) förhöjda i serum i majoriteten av fall, särskilt vid granulosa-cellstumör. För att öka sensitiviteten rekommenderas att båda dessa hormoner analyseras.
- Preoperativt serumprov för bestämning av inhibin B, AMH och CA-125 rekommenderas. Alternativt kan fryst serum förvaras i väntan på histologisk bedömning av operationspreparaten och senare analys.
- Inhibin B och AMH kan även användas i uppföljningen under och efter behandling.

8.1.2.1. FSH och östradiol

Follikelstimulerande hormon (FSH) är ett hypofyshormon som utsöndras i kraftigt förhöjda nivåer efter menopaus på grund av upphävd feedback från ovariet via östradiol och inhibin. Granulosa-cellstumör är i många, men inte alla fall, östrogenproducerande. Patienter med dessa tumörer kan därför få symtom på östrogenproduktion, som till exempel postmenopausala blödningar. I serum kan då inte sällan konstateras förhöjd östradiolnivå och sänkt FSH-nivå.

Den kliniska nyttan av rutinmässiga hormonbestämningar är tveksam, och rutinmässig hormonbestämning rekommenderas inte. Däremot kan dessa analyser vara av visst värde vid klinisk misstanke om granulosa-cellstumör. Idag finns dock känsligare och mer specifika serummarkörer (inhibin och AMH) för granulosa-cellstumörer.

8.1.2.2. Inhibin

Inhibin är ett peptidhormon med en alfa-kedja och en beta-kedja och produceras i testikelns Sertoli-celler och i ovariets granulosa- och tekaceller i folliklarna. Inhibin är involverat i de hormonella feedbackmekanismerna som styr ovarierna. Normalt hämmar inhibin FSH-sekretionen i hypofysen. Inhibin B bildas fysiologiskt i primärfolliklar och små folliklar under utveckling, medan inhibin A bildas i den fullt utvecklade, dominanta follikeln samt i corpus luteum efter ovulationen. Fysiologiska serumnivåer av inhibin A (< 150 ng/L) och B (< 200 ng/L) fluktuerar under menstruationscykeln.

Hos postmenopausala friska kvinnor är inhibin A < 5 ng/L och inhibin B < 15 ng/L.

Vid granulosa-cellstumör är inhibin patologiskt förhöjt i majoriteten av fall. Inhibin B i serum, mätt med modern metodik är mer förhöjt över fysiologiska nivåer (cirka 60 ggr) än inhibin A (cirka 6 ggr) vid klinisk progressiv tumorsjukdom ([27-30](#)). Inhibin B lämpar sig därför bäst att mäta vid granulosa-cellstumör och andra könsträngs- stromacellstumörer. Mom och medarbetare påvisade vid granulosa-cellstumör nivåer av inhibin B i intervallet 327 – 22 520 ng/L. I andra studier ([27](#), [31](#)) har sensitiviteten för inhibin B i serum att påvisa granulosa-cellstumör varierat mellan 89 % – 100 %. Falskt negativ serumnivå av inhibin B kan dock förekomma. Specificiteten för inhibin B var å andra sidan 100 % i de studierna. Inhibin sjunker till låga eller ej påvisbara nivåer efter kirurgi ([31](#), [32](#)).



8.1.2.3. Anti-müllerian hormone (AMH eller MIS)

AMH (synonym: müllerian inhibitory substance, MIS) tillhör (liksom inhibin) tillväxtfaktor-familjen TGF-beta. AMH är ett glykoprotein som fysiologiskt modulerar ovariets follikeltillväxt genom att selektera en dominant follikel och reducera övriga folliklars känslighet för stimulerande FSH. I motsats till inhibin är AMH-nivån i serum konstant under menstruationscykeln. Efter menopaus sjunker AMH till låg eller ej påvisbar nivå. AMH i serum sjunker även före menopaus i takt med sjunkande antal kvarvarande aktiva folliklar i ovariet.

En förhöjd serumnivå av AMH är mycket specifik för granulosa-cellstumör ([30](#), [33](#)). Den enda ovarialtumör av annan typ med förhöjd AMH-nivå är Sertolitumör. Förhöjt AMH har inte påvisats vid någon annan benign eller malign ovarialtumör eller vid annan typ av cancer.

Rey och medarbetare fann förhöjda nivåer av AMH hos 8 av 9 patienter (89 %) med progressiv granulosa-cellstumör ([30](#)). I andra studier var sensitiviteten för AMH för att påvisa sjukdomsprogress vid granulosa-cellstumör 76 % – 91 % ([28](#), [29](#), [33](#)). Således förekommer även falskt negativ AMH nivå vid granulosa-cellstumör ([31](#)). Geerts och medarbetare föreslår därför att både Inhibin B och AMH mäts för att öka sensitiviteten ([34](#)). AMH i serum har inte korrelerat med tumörstadium och tycks inte heller korrelera med inhibin-nivån. Efter framgångsrik kirurgi eller annan behandling sjunker AMH-nivån i serum till mycket låg eller ej påvisbar nivå på några få dagar ([28](#), [33](#)). AMH kan användas för att bedöma kirurgisk radikalitet, samt för att förutsäga sjukdomsåterfall.

KAPITEL 9

Histopatologi

9.1. Kategorisering av tumören

För ytterligare information kring histopatologisk diagnostik hänvisas till KVASt (Kvalitets- och Standardiserings) -dokument via Svensk förening för Patologi.

Länk: http://www.svfp.se/gynekologisk_patologi

9.2. Patologins roll i den diagnostiska processen

Patologisk diagnostik är ofta behandlingspåverkande, preoperativt (för operationsmetod), resp. postoperativt (för ev. re-operation, strålning eller cellgiftsbehandling). För att detta skall fungera så bra som möjligt är det viktigt att väsentliga anamnestisk information framförs, att materialmängden är tillräcklig samt att kvalitén är god och anpassad till frågeställningen (kort ischemitid samt snabb och god fixering, samt i vissa fall, färskt material).

Då många av de icke-epiteliala ovarialtumörerna är ovanliga, och då tumörer inom de respektive diagnosgrupperna kan likna varandra såväl morfologiskt som immunhistokemiskt, kan det ibland vara svårt att subtypa tumören, framför allt i pre-operativt skede. Många av tumörerna har dessutom ett prognostiskt förlopp som kan vara svårt eller omöjligt att förutsäga utifrån histopatologiska parametrar.

Ett nära samarbete mellan olika discipliner är här av stort värde för bästa möjliga resultat.

9.3. Anvisningar för hantering av provet

9.3.1. Preoperativ morfologisk/cytologisk diagnostik

Preoperativ diagnos görs bäst på histologiskt material (tumörresektat/biopsier).

Vissa preparat skickas färskt för speciellt omhändertagande enl. lokala instruktioner, men ofta skickas materialet i 4 % buffrad formaldehydlösning. För optimal fixering skall formaldehydmängden vara minst 10 ggr preparatmängden, kylförvaring fördröjer nedbrytningen. Markera ev. områden med speciella frågeställningar.

Mycket små eller smala px-bitar (1-3 mm) kan läggas på filterpapper, för optimal identifiering och orientering vid paraffinbäddning.

Cytologiskt material; fin nålpunktat, buksköljvätska, ascites, cystvätska och pleuraexsudat. Tappade vätskor skakas om ordentligt, så att bottensatsen slammas upp innan vätskan hälls i ett tättslutande provkärl och tillsats av heparin behövs omgående för att undvika koagulering.

Materialet skall kylskåpsförvaras vid väntetid, t.ex. operation utanför kontorstid.

Om preoperativ diagnostik görs på cytologiskt material, bör man vara medveten om att morfologin kan vara påverkad, materialmängden sparsam och viabilitetsbedömning och de tekniska möjligheterna att diagnostisera med hjälp av immunhistokemi är begränsade eller osäkra.



9.3.2. Peroperativ diagnostik (Fryssnitt)

De vanligaste av de icke-epiteliala tumörerna är diagnostiserbara på fryssnitt, exempelvis har 20 teratom diagnostiserats korrekt avseende malignitetsgrad (Hashmi AA - 2016). Mindre vanliga, och lägre differentierade tumörer är svårare att känna igen. Någon publikation angående reproducerbarheten inom denna grupp har inte hittats.

9.3.3. Operationsmaterial, bevara kvalitén

På en del sjukhus finns praktiska och personella resurser att skicka preparatet färskt direkt till patologen, varefter en initial bedömning kan göras. Preparatet kan, efter primär makroskopisk bedömning, skivas i tunnare delar och en större andel vävnad kan fixeras på kortare tid, dessutom kan patologen ta tillvara färsk vävnad för infrysning till specialanalyser.

Vid riklig mängd tumör finns det också möjlighet för kirurgen att under operation ta tillvara färsk vävnad för infrysning, i dessa fall kan en liten närliggande bit fixeras i formalin som referensmaterial för att verifiera tumörförekomst i det frusna provet.

Vid excision av tumörbitar, eller av större preparat med hela organ, är det viktigt att vävnaden fixeras snabbt och väl. Hur tiden för ”varm ischemi”, dvs från att tumörens blodförsörjning avslutas till påbörjad fixering (formalin och/eller nedkylning), spelar roll är otillräckligt kartlagt, och därför finns det anledning att notera båda dessa tider på remissen.

Rutinmässigt läggs preparat vanligen i 4 % buffrad formaldehydlösning (sk formalin), innan preparatet skickas till patologen. För att formaldehyden skall räcka till för fixering beräknas formalinmängd motsvarande 20 ggr provets storlek/vikt behövas. Då detta är svårhanterlig 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, ffa i blodrika organ. Tjocka preparatbitar hinner därmed inte fixeras till dagen efter operation och materialet riskerar att degraderas innan de hanteras av patologen, varför vävnaden kan bli tekniskt sub-optimal för vidare analys (immunfärgningar, PCR m.m.)

Ett alternativt sätt är 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 immunhistokemisk färgningar (Bass BP - 2014), och ffa om preparatet riskerar att stå över helgen innan det kan hanteras av patologen.

9.4. Anamnestisk remissinformation

För att tolka de histologiska förändringarna i icke-epiteliala ovarialtumörer är det viktigt att veta omständigheterna kring patienten, ffa då hormonella faktorer samspelar med olika diagnoser och dessutom påverkar morfologin.

Information skall noteras om: hormonell status, samt vilka blodprover inom denna kategori som tagits och vilka som varit avvikande.

Med provet skall det komma information om:

- Identifikation - patientens namn och personnummer
- Insändande läkare och avdelning, samt ev. annan betalande avdelning.
- Vilket datum preparaten är tagna.

Anamnesen skall vara lättläslig och innehålla adekvat anamnestisk information:

- Sjukhistoria, inkl. hormonell status, graviditet, hormonella symptom, medicinering, hormonspiral samt vilka blodprover inom denna kategori som tagits och varit avvikande eller normala (hormoner, tumörmarkörer, Calcium)
- Tidigare relevanta PAD
- Hereditet
- Rtg-fynd
- Preoperativt diagnosförslag
- Frågeställning
- Beskrivning av vilka preparat som medföljer inklusive operationsmetod och sidoangivelse., samt tidpunkt i formalin
- Ev. önskemål om svarsdag, enl. lokal överenskommelse.

Preparatmärkningen skall överensstämma med beskrivningen på remissen.

Om remissen skickas elektroniskt skall det finnas identifikationsnummer, som kopplar remiss till rätt preparatburkar.

9.5. Klassificering av tumören

- I. Könscelltumörer (alternativ benämning germinalcellstumörer)
- II. Könsträngs-stromacellstumör (alternativ benämning gonadala stromatumörer)
- III. Övriga ovanliga icke-epiteliala tumörer (inklusive maligna mesenkymala tumörer)

Köncellstumörer

Köncells/germinalcellstumörer utgår från primordiala germinala celler som under utvecklingen migrerar från gulesäcken till den primitiva gonadala listen och blir inkorporerade i primitiva könssträngar. Likheter ses mellan germinalcellstumörer hos kvinnliga och manliga individer. En modifierad WHO klassifikation av germinalcellstumörer framgår av tabell nedan.

WHO klassifikation	Morfologikod	Benign/Malign	Engelsk översättning
Teratom			<i>Teratoma</i>
Moget	M 90800	Benign	<i>Mature teratoma</i>
Solida			<i>(Dermoid cyst)</i>
Cystiska			
(Dermoid)	M 90803		
Omoget			<i>Immature</i>
Grad 1		Benign	<i>teratoma</i>
Grad 2			
Grad 3		Malign	
Polyembryom	M 90723	Högmalign	<i>Polyembryoma</i>
Monodermalt			
Ex. Struma ovarii		Benign	
Teratom med malign transformation	M 90800 + tumörspecifik kod, ex. M 80703 skivepitelcancer	Malign	<i>Teratoma with malignant transformation</i>
Dysgerminom	M 90603	Malign	<i>Dysgerminoma</i>
Gulesäckstumör (endodermal sinus tumör)	M 90713	Högmalign	<i>Yolk sac tumor, YST</i>
Embryonal cancer	M 90703	Högmalign	<i>Embryonal carcinoma</i>
Icke-gestationellt choriocarcinom	M 91003	Högmalign	<i>Non-gestational choriocarcinoma</i>
Blandade GCT	M 90853	Maligna	<i>Mixed germ cell tumor</i>
Blandade GCT- könssträngs- stromacelltumörer			<i>Mixed germ cell-sex- cord stroma tumor</i>
UNS	M 85941		<i>NOS</i>
Gonadoblastom	M 90731	Malign Osäker malign	<i>Gonadoblastoma</i>

Könsträngs-stromacellstumörer

Granulosa- stromacellstumörer			
Adult Granulosacellstumör	M 86203	Malign	<i>Adult granulosa cell tumor</i>
Juvenil Granulosacellstumör	M 86221	Benign/Mal	<i>Juvenile granulosa cell</i>
Fibrom	M 88100	Benign	<i>Fibroma</i>
Tekom	M 86000	Benign	<i>Thecoma</i>
Skleroserande stromatumör	M86020	Malign	<i>Fibrosarcoma</i>
Signet-ring stromatumör	M85900	Benign	<i>Sclerosing stromal tumor</i>
Stromatumör med		Benign	<i>Signet-ring stromal tumor</i>
"enstaka könssträngselement"		Benign	<i>Stromal tumor with minor sex cord elements</i>
Fibrosarkom	M88103	Malign	
Sertoli-Leydig cellstumörer	M 86301	Osäker	<i>Sertoli-Leydig cell tumor</i>
(tidigare androblastom,	el.	malign el.	<i>group</i>
Arrhenoblastom)	M 86313	Maligna	<i>Sertoli-leydig cell tumor</i>
Sertoli-Leydig cell tumör			

Högt diff (G1)	M86301	Benign/	
Medelhög diff (G2)	M86311	Malign	
Låg diff (G3)	M86313		
Heterologa element			<i>Retiform Sertoli cell tumor</i>
Sertolicellstumör, retiform typ	M86401		<i>Sertoli cell tumor</i>
Gynandroblastom	M 86321		Gynandroblastoma
Blandade eller oklassificerbara typer	M 85901		<i>Sex cord stromal tumors, Mixed or unclassified types</i>
Könssträngstumör med "annular tubules"	M86231		
Gonadal stromatumör UNS	M85901	Maligna	<i>Sex cord tumors with annular tubules</i>
			<i>Sex cord tumor, NOS</i>
Steroid/Lipidcellstumörer	M86700		<i>Steroid cell tumors</i>
Steroid/Lipidcellstumör		Benign	<i>Steroid cell tumor, NOS</i>
Stromalt Luteom			<i>Stomal Luteoma</i>
Leydigcellstumör	M 86501		<i>Leydig cell tumor</i>

Andra, icke-epiteliala ovarialtumörer

Maligna mesenkymala tumörer (stromasarkom) Adenosarkom Endometriestromasarkom	M 89303	Malign	<i>Adenosarcoma Endometrial stromal sarcoma</i>
--	---------	--------	---

Småcellig ovarialcancer, hypercalcemisk typ	M 80413	Malign	<i>Small cell carcinoma, hypercalcemic type</i>
Småcellig cancer, pulmonell typ (ScNEC)	M 80413	Malign	<i>Small cell carcinoma, pulmonary type</i>
Storcellig neuroendokrin cancer (LcNEC)	M 80423	Malign	<i>Large cell neuroendocrine carcinoma</i>

9.5.1. PAD utlåtnade bör innehålla:

Preparat:

Ovarier höger, vänster, tubor, uterus, oment, lymfkörtlar, peritonealbiopsier m m.

Tumör: Utseende (cystisk/multicystisk, solid komponent, färg, blödning, nekros). Mått (tredimensionellt vid solida tumörer).

Tumörlokalisering: Höger, vänster, bilateral.

Kapselengagemang: Genomväxt av kapseln och/eller ytväxt på ovarier eller ej. Adherenser.

Histopatologisk subtyp: Malignitetspotential: Om möjligt, alt. information om de histopatologiska variabler som påverkar prognosen.

Spridning utanför ovariet:

Andra organ, peritoneum, lymfkörtlar (antal totalt resp. antal m. metastas).

För vissa tumörtyper kan det behövas mutationsanalys för fullständig diagnos (t.ex. adult granulosa-cellstumör som kan ha en specifik histologisk bild, men som vanligen har FOXL2-mutation).

KAPITEL 10

Multidisciplinär konferens (MDK)

Den definitiva diagnosen av icke-epiteliala ovarialtumörer bör ställas efter histopatologisk undersökning av kirurgiskt preparat. Diagnostiken är svår och bör utföras av referenspatolog i gynekologisk patologi och klassas enligt WHO. Histologiskt svar var ej samstämmigt i 37 % mellan initial diagnos och eftergranskning i en studie ([35](#)). Fryssnittsteknik är osäker och bör undvikas för behandlingsbeslut.

Då tumörerna är ovanliga och ofta drabbar fertila kvinnor är det vanligt, och adekvat i fertilitetsbevarande syfte, att en ovarialresektion är utförd vid den primära kirurgin. Tidpunkten för kompletterande operation med SOE och staging beror på om tumören anses vara högmalign. Dessa patienter bör diskuteras på MDK både inför och efter kompletterande kirurgi med definitivt histologisk bedömning för behandlingsbeslut.

Deltagande läkare vid MDK bör representera bild- och funktionsmedicin, gynekologisk tumörkirurgi, gynekologisk onkologi samt patologi/cytologi. Kontaktsjuksköterska bör närvara vid konferensen. Därutöver adjungeras vid behov andra specialiteter och professioner, till exempel barn- och urologisk onkolog.

KAPITEL 11

Primär behandling

11.1. Behandling vid Germinalcellstumörer och dysgerminom

11.1.1. Kirurgisk behandling av germinalcellstumörer

- Fertilitetsbevarande kirurgi kan utföras vid alla stadier även stadium II-IV.
- Vid fall utan önskemål om fertilitetsbevarande kirurgi utförs laparoskopi eller laparotomi med buksköljvätska för cytologi, SOEB, total uterusexstirpation, omentresektion, multipla peritoneala biopsier från bukens övre och nedre delar.
- Lymfkörtelutrymning para-aortalt och bilateralt i bäckenet rekommenderas inte (ej heller vid förmodat stadium I) däremot rekommenderas extirpation av kliniskt förstörade lymfkörtlar.

Ofta diagnostiseras germinalcellstumörer när ovariet eller del av ovariet är laparoskopiskt borttaget på grund av oklar cysta eller solid ovarialtumör. Tvåstegsförfarande för definitivt PAD rekommenderas innan definitiv kirurgisk behandling i en andra seans.

Kirurgi vid primäroperation eller eventuell sekundär kirurgi för stadiindelning utförs med laparoskopi alternativt laparotomi med buksköljvätska för cytologi, SOEB, total uterusexstirpation, omentresektion, multipla peritoneala biopsier från bukens övre och nedre delar. Iatrogen cystruptur bör undvikas. Lymfkörtelutrymning para-aortalt och bilateralt i bäckenet saknar konsensus hos vuxna kvinnor och rekommenderas generellt inte hos yngre kvinnor tack vare den mycket goda prognosen samt att fertiliteten kan komprometteras. Kliniskt misstänkta eller uppenbart förstörade pelvina eller paraaortala lymfkörtlar ska extirperas. Det finns inga studier som visat att systematisk lymfkörtelutrymning förbättrar prognosen.

Fertilitetsbevarande kirurgi vid germinalcellstumör anses idag vara standard för de kvinnor som önskar bibehålla sin fertilitet. Detta tack vare den mycket goda prognosen även vid avancerade stadier ([36-38](#)). Vid fertilitetsbevarande kirurgi utförs unilateral SOE, buksköljvätska för cytologi, omentresektion samt multipla peritoneala biopsier från bukens övre och nedre delar.

Ett makroskopiskt normalt kontralateralt ovarium kvarlämnas även i avancerade stadier. Kilexcision i ett ovarium med normalt utseende rekommenderas inte. Vid konstaterat stadium IB finns det inga data avseende ovarialresektion. Samtliga fall bör bedömas vid MDK.

11.1.1.1. Gonadoblastom

Gonadoblastom är en blandad germinalcell-könssträngs-stromacellstumör som oftast presenterar sig mellan 10-20 års ålder. Tumörerna är i regel små. Fenotypen är kvinnlig med virilisering och 90 % har Y-kromosom. Kromosomanalys bör utföras. Bilaterala tumörer förekommer mellan 30-50 %. Behandlingen är kirurgisk med bilateral SOE. Se även kapitlet Histopatologi.

11.1.1.2. Germinalcellstumörer hos barn

Barn och tonåringar med maligna germinalcellstumörer rekommenderas fertilitetsbevarande kirurgi utan lymfkörtelutrymning, och med bevarande av ipsilateral tuba om den är utan tumörelengemang ([39](#), [40](#)). I en studie av Billmire och medarbetare ingick 119 flickor med maligna germinalcellstumörer och 5 årsöverlevnaden var mycket god (stadium I 95 %, II 94 %, III 98 % och IV 93 %). Lymfkörtelmetastasering hittades i 19 av 46 lymfkörtlar som togs bort på grund av att de var förstörade eller förhårdnade. I studien av Kumar och medarbetare där man även analyserade förekomsten av lymfkörtelmetastasering hos kvinnor under 18 år med germinalcellstumörer fann man att 20 % (30 av 150) hade lymfkörtelengemang ([11](#)).

11.1.2. Medikamentell behandling av germinalcellstumörer

Vilka ska erhålla postoperativ kemoterapi?

- Alla med tumör i stadium > IA
- Samtliga stadier av embryonala carcinom, icke-gestationellt choriocarcinom och gulesäckstumörer
- Omogna teratom stadium IA, grad 2-3
- Postoperativ kemoterapiregim med bleomycin, etoposid och cisplatin (BEP).
- Vid adjuvant behandling stadium I ges tre cykler
- Vid stadium II-IV ges 3-4 cykler

Vilka behöver inte postoperativ kemoterapi?

- Opererade dysgerminom med förmodat stadium IA
- Opererade omogna teratom grad 1, med förmodat stadium IA

Germinalcellstumörer är i mycket hög grad platinumkänsliga (jämför med testikelcancer). Cirka 90 % av patienterna i stadium I och 75-80 % av patienterna i stadium II-IV är långtidsöverlevare. Platinumkombinationen cisplatin, vinblastin, bleomycin (PVB) var den första som studerades. Senare studier kunde dock uppvisa mindre toxicitet (neurotoxicitet, buksmärtor, förstoppning), men även bättre effekt om vinblastin byttes ut mot etoposid, BEP kur ([41](#), [42](#)). Högdos cisplatin förbättrar inte resultatet av behandlingen. Det finns inga randomiserande studier som jämfört dubbel kombination av kemoterapi (cisplatin + etoposid) med trippelkombination bleomycin (30 000 IE; maxdos 300 000IE), etoposid 100mg/m², cisplatin 20mg/m² ([43](#), [44](#)).

Med tanke på karboplatinets skonsammare biverkningar så ställer man sig frågan om det kan ersätta cisplatin i BEP regimen. Det finns flera rapporter från framför allt den pediatrika onkologin där man menar att cisplatin kan bytas till karboplatin med likvärdigt resultat när det gäller behandling av germinalcellstumörer hos flickor. Trots detta håller de flesta internationella riktlinjer fast vid BEP ([42](#), [45](#), [46](#)). De vanligaste biverkningarna av BEP är illamående, förstoppning, håravfall, neutropeni, njurfunktionspåverkan, hörselpåverkan, tinnitus, Reynauds fenomen, samt bleomycininducerad pneumonit, som är dosberoende. Vad gäller pneumonit bör man vara observant på att nedsatt njurfunktion indirekt kan ge pneumonit eftersom även bleomycinet utsöndras via njurarna ([47](#)). Det är angeläget att full dos BEP ges, inom ramen för rekommenderat intervall, för att behålla den kurativa effekten. Behandling med



granulocyststimulerande tillväxtfaktorer förkortar den neutropena perioden och kan övervägas om intervall och doser inte kan upprätthållas på grund av neutropeni ([47](#), [48](#)).

Eftersom denna tumörgrupp i högre grad drabbar kvinnor i fertil ålder så måste risken att drabbas av prematur ovariell svikt och infertilitet beaktas och diskuteras med patient före behandling. Fertiliteten kan korreleras till antal cykler cytostatika som getts adjuvant, där tre cykler är gräns för en nedgång oavsett om det rör sig om dysgerminom eller ick-dysgerminom ([49](#)). Tillvaratagande av obefruktade eller befruktade ägg, alternativt ovarialvävnad bör övervägas efter remittering till fertilitetsenhet, se även kapitlet Fertilitet, Graviditet och Ovarialcancer. Andra biverkningar att uppmärksamma vid behandling av yngre individer är kardiovaskulär påverkan med ökad risk för hjärtinfarkt, hypertoni samt sekundärt metabolt syndrom i form av adipositas och insulinresistens ([50](#)). Sekundära maligniteter som leukemi efter etoposid behandling förekommer. Den kumulativa dosen är avgörande med över 5 % riskökning om den kumulativa dosen etoposid överstiger 2000 mg/m² ([51](#)).

11.2. Medikamentell behandling vid dysgerminom

11.2.1. Stadium I

Ingen adjuvant behandling rekommenderas vid stadium IA efter kirurgi ([52-54](#)). För patienter med stadium IB-IC rekommenderas adjuvant BEP regim i 3 kurer.

11.2.2. Stadium II-IV

Vid stadium II-IV rekommenderas postoperativ kemoterapibehandling med BEP- regim. Det vetenskapliga underlaget är begränsat avseende optimala antalet cykler men i enhetlighet med internationella riktlinjer rekommenderas 3 cykler BEP i den adjuvanta situationen och 4 cykler BEP i övriga fall ([41](#), [55-57](#)).

För selekterade patienter med dysgerminom stadium IB-III för vilka det är kritiskt att minimera biverkningar kan, i den adjuvanta situationen, 3 cykler istället ges med etoposid (120 mg/m² dag 1-3) + karboplatin (400mg/m²; AUC 5-6, dag 1) givet var fjärde vecka.

Dysgerminom är även känsliga för strålbehandling men på grund av risken för långvariga biverkningar rekommenderas den behandlingsmetoden sällan.

11.3. Behandling av övriga germinalcellstumörer (omogna teratom, embryonala carcinom, endodermala sinus tumörer, icke-gestationell choriocarcinom)

11.3.1. Stadium I

Omogna teratom stadium IA, grad 1 behöver ingen adjuvant kemoterapi. Övriga omogna teratom stadium I, grad 2 och grad 3 samt alla embryonala carcinom, gulesäckstumörer eller icke-gestationella choriocarcinom rekommenderas postoperativ BEP-regim i 3 cykler ([54](#)). Det finns flera små icke-randomiserade studier där patienter i över 90 % förblir recidivfria efter adjuvant BEP. Detta är också vad amerikanska riktlinjer rekommenderar. Behandlingen bör starta så snart efter genomgången kirurgi som möjligt helst efter 1-2 veckor, framförallt då embryonal differentiering beskrivs i histologin ([58](#), [59](#)).

11.3.2. Stadium II-IV

För stadium II-IV rekommenderas postoperativ kemoterapi med BEP-regim, 4 cykler. Observera emellertid att maxdos av bleomycin måste beaktas.

För patienter med omoget teratom och radiologiska tecken på resttumör efter primärbehandling bör reoperation med, om möjligt, radikal resektion övervägas. Om histologin visar enbart mogen vävnad så är patienten färdigbehandlad och ingen ytterligare kemoterapi behöver ges. Emellertid är det viktigt med radikalitet då de mogna teratomresterna kan tillväxa och bli icke-resektabla samt ge trycksymtom ([60](#)). Ett annat skäl till resektion är att man har, i sällsynta fall, sett att mogna teratomrester kan transformeras till adenocarcinom respektive sarkom.

Målstyrd behandling, i kombination med kemoterapi eller ensamt kommer säkert framöver att vara ett behandlingalternativ till dessa tumörer. Studier krävs dock men är svåra att genomföra på grund av tumörens ovanliga förekomst. Såväl tyrokinashämmare, till exempel imatinib och sunitinib, som antiangiogenes-hämmare exempelvis bevacizumab, har emellertid, börjat introducerats vid testikelcancer ([61](#)).

Hos patienter med avancerade stadier av icke-resektabel tumör kan, oavsett histologi, neoadjuvant cytostatika med 4 cykler BEP vara ett alternativ ([62](#)).

11.4. Behandling vid könssträngscell-stromatumörer

- Primärbehandling utgörs av kirurgi enligt principerna för epitelial ovarialcancer men utan lymfkörtelutrymning
- Fertilitetsbevarande kirurgi vid barnönskan
- Förmodat stadium I rekommenderas ingen postoperativ behandling
- Stadium II-IV rekommenderas kemoterapi med BEP eller karboplatin och paklitaxel. Strålbehandling kan övervägas i selekterade fall av stadium II.
- Vid recidiv rekommenderas ställningstagande till recidivkirurgi efterföljt av kemoterapi. Övriga behandlingsalternativ är strålbehandling, hormonell behandling och bevacizumab.



11.4.1. Kirurgisk behandling

Behandlingen av granulosa-cellstumörer är främst kirurgisk. Kirurgi utförs med laparoskopi alternativt laparotomi med buksköljvätska för cytologi, SOEB, total uterus-exstirpation, omentresektion, multipla peritoneala biopsier från bukens övre och nedre delar. Iatrogen cystruptur bör undvikas. Rutinmässig lymfkörtelutrymning para-aortalt och bilateralt i bäckenet rekommenderas inte mot bakgrund av den goda överlevnaden vid förmodat stadium I, utan lymfkörtelutrymning, och den låga förekomsten av metastasering till paraaortala eller pelvina lymfkörtlar. Vid kliniskt suspekta körtlar ska dessa exstirperas. Vid spridd sjukdom eller recidiv rekommenderas maximal tumörreducerande kirurgi.

Det finns inga studier som belyser frågan om kirurgisk teknik d v s laparoskopi eller laparotomi. De allra flesta patienter upptäcks och förblir i stadium I även efter reoperation. Det finns heller inga publicerade studier som rapporterar eventuell förekomst av porthålsmetastaser efter laparoskopisk kirurgi av granulosa-cellstumörer.

11.4.1.1. Ferilitetsbevarande kirurgi

Hos unga kvinnor med granulosa-cellstumörer har visat på mycket god 5 års överlevnad (98 %) men dessa data är baserat på små patientkohorter ([63](#), [64](#)). I studien av Chan fick tre av tolv kvinnor som genomgått fertilitetsbevarande kirurgi recidiv efter 15, 16 och 157 månader. De kvinnor som fick recidiv efter 15 och 16 månader opererades med bra resultat men patienten med leverrecidiv efter 157 månader avled trots kemoterapi 9 månader senare.

Granulosa-cellstumörer är i 2-8 % bilaterala men vid normalt utseende på kvarvarande ovarium bör inte biopsi tas för att undvika sammanväxningar och infertilitetsproblematik.

Endometriebiopsi rekommenderas för att utesluta endometrie-cancer. Efter avslutat barnafödande rekommenderas kontralateral salpingo-ooforectomi samt hysterektomi. Om ovarialresektion har utförts primärt rekommenderas reoperation med unilateral SOE av kvarvarande adnex.

11.4.2. Medikamentell behandling

Vid adult granulosa-cellstumör stadium I rekommenderas ingen postoperativ behandling. Inhibin eller AMH kan följas om dessa varit initialt förhöjda, för övrigt se kapitlet Tumörmarkörer respektive Uppföljning.

För kvinnor med stadium II-IV rekommenderas platinum-baserad kombinationsbehandling antingen med trippelkombinationen Bleomycin 30 000 IU, Etoposid 100mg/m², Cisplatin 20mg/m² (BEP) eller kombinationsbehandling med karboplatin och paklitaxel.

På 1980-talet bestod kombinationsbehandlingen av cisplatin, doxorubicin och cyclofosfamid med tumorsvar hos 63 % av åtta behandlade patienter. Under 1990-talet skedde regimbyte till BEP baserat på studier vid testikelcancer med motsvarande histologi. I en prospektiv studie från MD Andersen mellan 1988- 1993 behandlades nio patienter med BEP varav 83 % svarade på behandlingen ([65](#)). En större prospektiv studie omfattande 57 patienter med könssträngs-stroma-cellstumörer (48 med granulosa-cellstumörer) stadium II-IV visade komplett remission hos 55 av dessa patienter ([66](#)). Fjorton av 38 (37 %) kvinnor hade vid second-look operation mikroskopisk tumörfrihet. Totalt gavs fyra BEP kurer i studien. Två dödsfall rapporterades och var relaterade till bleomycin behandlingen. Effekten av BEP-regimen har bekräftats i flera retrospektiva studier. En mindre retrospektiv studie talar för att effekten av sex kurer kan vara bättre än färre antal behandlingar vid behandling av stadium III-IV ([20](#)). BEP-regimen är

associerad med utveckling av betydande biverkningar såsom lungfibros relaterat till bleomycin, benmärgshämning (grad 4 granulocytopeni hos 60 % av patienterna), gastrointestinala besvär och sekundära maligniteter relaterat till etoposid.

Mot bakgrund av risken för dessa biverkningar har taxan-baserade regimer utvärderats i syfte att identifiera en lika effektiv men mindre toxisk regim. En retrospektiv jämförelse mellan taxan-baserad behandling med eller utan platinium och BEP inkluderade 222 patienter med antingen nyupptäckt eller recidiv av könssträngs-stromacellstumörer. Tumörsvar och progressionfri överlevnad var likartad för de taxan-baserade behandlingarna och BEP-regimen men den förra hade en mer fördelaktig biverkningsprofil (67). En randomiserad fas II studie pågår för att utvärdera effekten av karboplatin och paklitaxel versus BEP-regimen. I avvaktan på resultaten från denna studie, vilken kommer ta flera år, bedömer vårdprogramgruppen att kombinationsbehandling med karboplatin och paklitaxel är ett acceptabelt behandlingsalternativ till BEP på grund av dess förras gynnsammare biverkningsprofil. Vid stadium III-IV rekommenderas totalt 6 kurer. Vid BEP-regim utesluts bleomycinet efter den fjärde kuren.

11.4.3. Strålbehandling

Granulosacellstumörer kan svara på strålbehandling, i vissa fall med långtidsöverlevnad. En retrospektiv studie omfattande 14 patienter med mätbar sjukdom (avancerat stadium eller recidiv) rapporterade att 43 % av patienterna uppnådde klinisk komplett remission (68). Nyligen publicerades resultaten från en retrospektiv studie som visade att adjuvant strålbehandling kan vara effektiv (69). Studien inkluderade 103 patienter under tidsperioden 1961-2006 med en medel uppföljningstid på 100 månader. Av de 103 patienterna erhöll 31 adjuvant strålbehandling. De som erhöll strålbehandling hade mer avancerat stadium men trots detta påvisades en förlängd sjukdomsfriöverlevnad på 11 år, jämfört med gruppen som inte erhöll strålbehandling. Någon skillnad i total överlevnad påvisades inte. Studiens resultat talar för att strålbehandling i selekterade fall kan övervägas vid lokaliserad sjukdom.

11.4.4. Målstyrd behandling

Bevacizumab, en angiogeneshämmare, har visat sig ha aktivitet vid granulosacellstumörer enligt retrospektiva data omfattande åtta patienter (70). Amerikanska studier har visat att 94 % av granulosacellstumörer uttrycker tillväxtfaktorn VEGF samt att överuttryck av VEGF och ökad kärldensitet är associerat till sämre prognos (70, 71). En europeisk prospektiv randomiserad fas II studie har nyligen startat som jämför paklitaxel givet varje vecka versus samma regim i kombination med bevacizumab efterföljt av underhållsbehandling med enbart bevacizumab vid återfall av granulosacellstumörer, den så kallade Alienorstudien. Nyligen stängde rekryteringen till en annan prospektiv studie med bevacizumab vid recidiv av granulosacellstumör (40).

Under de senaste åren har framsteg inom forskningen ökat vår kunskap om den bakomliggande molekylärbiologin av granulosacellstumörer. Ett kanadensiskt forskningsteam rapporterar att FOXL2 mutationer förekommer så gott som hos alla (86 av 89) adulta granulosacellstumörer (8, 72, 73). FOXL2 mutationer resulterar i uttryck av enzymet CYP17 och en spansk prospektiv fas II studie har nyligen startat för att utvärdera aktiviteten av ketoconazole, en känd hämmare av CYP 17 vid granulosacellstumörer. Enstaka rapporter har skett av c-kit positiva granulosacellstumörer som svarat på behandling med imatinib (74).



11.5. Tekom

Dessa tumörer är benigna (75). Rena tekacellstumörer förekommer inte före puberteten; medelålder vid insjuknandet är 60 år. Tumörstorleken varierar från mycket små till sådana med en tumördiameter på 20 cm. De flesta tekacellstumörer utsöndrar östrogen och huvuddelen av patienterna får vaginala blödningar. Cirka 20–30 % av patienterna utvecklar endometriecancer. Många tekacellstumörer upptäcks som bifynd i samband med behandling av en endometriecancer. Behandling av post- och perimenopausala kvinnor bör vara bilateral SOE och hysterektomi. Yngre kvinnor, där målet är att bibehålla fertiliteten, behandlas med ensidig ooforektomi.

11.6. Fibrom

Fibrom är benigna, oftast ensidiga tumörer. Fibromen är de vanligast förekommande könssträngs-stromacellstumörerna. Även dessa kan variera i storlek, från minimala förändringar till stora tumörmassor. De ger ofta ett malignt intryck vid palpation; man känner en hård resistens på ovariets plats. Vid fibrom, men även tekacellstumörer, förekommer ibland Meigs syndrom, som består av ovarialresistens, ascites och pleuraexsudat med benign cytologi. Fibrom behandlas kirurgiskt med avlägsnande av tumörförändringen.

11.7. Fibrosarkom

Fibrosarkom är en ytterligt sällsynt högmalign tumörform. Denna tumör behandlas med radikal kirurgi. Någon vedertagen adjuvant kemoterapi finns inte.

11.8. Sertoli–Leydigcellstumörer

Rekommendationer

- Primärbehandling utgörs av kirurgi enligt principerna för epitelial ovarialcancer men utan lymfkörtelutrymning.
- Fertilitetsbevarande kirurgi vid barnönskan.
- Adjuvant BEP rekommenderas vid stadium I och lågt differentieringsgrad eller heterologa komponenter, samt alla stadium II-IV.

Sertoli–Leydigcellstumörer (SLCT) är bilaterala i mindre än 1 % av fallen. Tumörformerna drabbar framförallt kvinnor yngre än 40 år (medelålder 25 år) och producerar i regel androgener. Virilisering noteras i 70–85 % av fallen och är i viss mån reversibel efter avlägsnande av tumören. Symtomen inkluderar oligo- och amenorré, hirsutism, akne och djupare röst. Patienten utvecklar manligt hårfäste, klitorisförstoring och larynxförstoring. Förhöjda värden av testosteron och androstendion förekommer ofta. Merparten av de rena Sertolicellstumörerna utsöndrar östrogen och patientens symtom är relaterade till detta.

SLCT är som grupp lågmaligna men vissa lågt differentierade former kan ha ett mer aggressivt förlopp. Majoriteten tumörer diagnostiseras i stadium IA. Den kirurgiska behandlingen är densamma som för adult granulosa-cellstumör hos såväl kvinnor i barnafödande ålder som postmenopausala kvinnor. Kunskapen om mest effektiva kemoterapi vid SLCT är begränsad. Responser har rapporterats efter behandling med framförallt BEP-regim (76).

Olika rapporter uppvisar en 5-årsöverlevnad på 70 – 90 % (75). I en retrospektiv studie inkluderande 21 kvinnor med SLCT rapporteras en total 5-årsöverlevnad på 100 % för patienter med högt differentierade tumörer och 77.8% för medelhögt - lågt differentierade tumörer och som ej erhållit postoperativ kemoterapi (77). Den totala 5-årsöverlevnaden var 92,3 % för stadium I och 33,3 % för mer avancerade stadier. Nyligen publicerades en retrospektiv studie inkluderande 40 patienter med SLCT (76). Även dessa resultat talar för att adjuvant kemoterapi bör rekommenderas vid stadium I och låg differentieringsgrad eller heterologa komponenter, samt patienter med stadium II-IV.

Molekylärbiologiska studier har nyligen rapporterat om förekomsten av DICER1 mutationer vid SLCT (78). DICER 1 kodar ett enzym som krävs för produktionen av mogna microRNAs, som är kritiska för normal organutveckling. Fyndet kan tala för en association mellan SLCT och pleuropulmonärt blastom, en barncancerform som uppkommer från mesenkymet i pleura. Det är oklart om DICER1 mutationer kan användas som måltavla för framtida behandlingar.

11.9. Behandling övriga ovanliga tumörer

11.9.1. Småcellig cancer, hypercalcemisk typ

Småcellig ovarialcancer av hypercalcemisk typ (small cell ovarian carcinoma of the hypercalcemic type, SCCOHT) är en sällsynt och aggressiv ovarialcancer som framförallt drabbar den yngre kvinnan. Prognosen är dålig trots att en majoritet av fallen diagnosticeras med en unilateral tumör utan spridning. Överlevnaden i stadium IA har rapporterats vara 30-40 % (79). Debutsymtomen skiljer sig inte nämnvärt från epitelial ovarialcancer men cirka 70 % av patienterna uppvisar hypercalcemi. SCCOHT kan skiljas från andra ovarialcancerformer med immunohistokemisk färgning för SMARCA4 (80). Dessa tumörer härbärgerar sålunda mutationer i SMARCA4-genen och uttrycker, till skillnad från de flesta andra cancerformer, därför inte SMARCA4-protein.

Givet att sjukdomen har ett aggressivt förlopp rekommenderar de flesta författare att patienten opereras med radikal kirurgi (81). Data är otillräckliga för understödjande av fertilitetsbevarande ingrepp, men konservativ kirurgi kan i selekterade fall övervägas (79).

Det finns inte några prospektiva studier som belyser vilken typ av postoperativ behandling patienter med SCCOHT bör erbjudas. Endast små retrospektiva studier finns publicerade. I en retrospektiv studie från 2006 inom ramen för GCIG redovisar Harrison och medförfattare utfallet för 17 patienter. Man fann en bättre överlevnad för patienter i stadium I än vad som tidigare redovisats med sju av tio patienter i livet efter en median uppföljningstid på 40 månader. Alla patienter erhöll postoperativ platinumbaserad kemoterapi varav tio en kombination innehållande cisplatin och etoposid. Fem av dessa patienter är långtidsöverlevare och har utöver kemoterapi även erhållit postoperativ strålbehandling. Fem patienter erhöll kombinationsbehandling med paklitaxel och karboplatin men med recidiv under pågående eller snabbt efter avslutad behandling (82). Ytterligare en retrospektive studie omfattande 47 patienter med SCCOHT behandlade på MD Anderson Cancer Center mellan 1990 till 2014 visar att kombinationsbehandling av kemoterapi och eventuellt strålbehandling kan öka överlevnaden (83).

Fall av SCCOHT bör diskuteras på MDK, helst på nationell nivå. Rekommendationen idag är att erbjuda dessa patienter postoperativ kemoterapi med en kombination av etoposid och cisplatin.



11.9.2. Småcellig cancer, pulmonell typ

Småcellig cancer av pulmonell typ (small cell carcinoma of the ovary, pulmonary type, SCCOPT) är en extremt ovanlig och högmalign typ av ovarialcancer. Vid en genomgång av 21 publicerade fall av småcellig cancer av pulmonell typ (stadium IA-IV) var fem recidivfria efter en uppföljningstid på mellan 21 och 90 månader efter postoperativ kombinationsskemoterapi innehållande åtminstone etoposid och ett platinumpreparat (84).

Fall av SCCOPT bör diskuteras på MDK och synpunkter vid behov inhämtas från lungonkologer. Rekommendationen är om möjligt radikal kirurgi och postoperativ kemoterapi med en kombination av etoposid och platinumpreparat (cisplatin eller carboplatin) (79).

11.9.3. Storcellig neuroendokrin cancer

Storcellig neuroendokrin ovarialcancer, eller odifferentierat carcinom av icke- småcellig neuroendokrin typ, är en sällsynt form av ovarialcancer med färre än 50 fall beskrivna i litteraturen (85). I de flesta fall uppvisar tumören en epitelial komponent (ofta endometrioid) och ursprunget tros vara monoklonalt (86). Mer sällan ses tumören som en del av ett teratom eller som en renodlad neuroendokrin tumör. Storcellig neuroendokrin ovarialcancer är en högmalign cancer med en ytterst dålig prognos där en majoritet av patienterna har avlidit inom ett år från diagnos (87, 88).

Konsensus kring hur dessa patienter bör behandlas finns inte, men beaktande epitelialt ursprung och rapporterad effekt av platinium (89) rekommenderas cytoreduktiv kirurgi efterföljt av adjuvant platinumbaserad kemoterapi.

11.9.4. Adenosarkom

Adenosarkom med ursprung i ovariet är en sällsynt, malign ovarialtumör med cirka 60 fall beskrivna i litteraturen (90). Tumören består av en benign och lätt atypisk epitelial komponent samt en malign, ofta högt differentierad, stromal komponent.

Ovariellt adenosarkom har oftare ett aggressivare förlopp än dess motsvarighet i uterus, sannolikt för att den i större utsträckning sprids peritonealt (91). Eichhorn och medarbetare har i en artikel från 2002 gjort en genomgång av 40 fall med ovariellt adenosarkom. I 32 fall fanns uppföljningsdata som visade att 20 patienter (62,5 %) drabbades av recidiv med en mediantid till recidiv på 2,6 år. 12 patienter (37,5 %) avled till följd av sin tumörsjukdom. I tio fall (31,2 %) erhöll patienten postoperativ behandling i form av kemoterapi, strålbehandling eller en kombination av båda. Nio patienter drabbades trots detta av recidiv.

Patienter med ovariellt adenosarkom bör erbjudas cytoreduktiv kirurgi som vid epitelial ovarialcancer. Befintliga data tillåter inga säkra slutsatser om vilken typ av efterbehandling som sedan är att rekommendera och för vilka patienter. Möjligen kan typ av sarkomatös komponent styra val av postoperativ behandling där endometriestromasarkom-liknande tumörer eventuellt kan erbjudas hormonell terapi och/eller strålbehandling medan kemoterapi kan vara aktuellt för fibrosarkom-liknande tumörer (92).

11.9.5. Mesonefrisk adnextumör

Mesonefrisk adnextumör (Female adnexal tumor of probable Wolffian origin, FATWO) är en indolent och lågmalign tumör med drygt 70 fall beskrivna i litteraturen. Tumören anses utvecklas från rester av mesonefrisk vävnad (Wolffska gången) och är oftast lokaliserad till ligamentum latum. Endast enstaka fall av spridd sjukdom eller recidiv har beskrivits. Någon rekommendation kring ytterligare behandling utöver kirurgi finns i dagsläget inte ([93](#)).

11.9.6. Carcinosarkom

Carcinosarkom (malignant mixed mesodermal tumors/malignant mixed müllerian tumor, MMMT) är en ovanlig ovarialtumör som består av en malign epitelial och en sarkomatös komponent. Carcinosarkom klassas och behandlas som epitelial ovarialcancer. Patogenesen är oklar, men sannolikt representerar carcinosarkomen metaplastiska carcinom ([94](#)). Liknande den transdifferentiering som sker vid den exfoliativa spridningen av ett seröst adenocarcinom, kan transformation av ett carcinom till ett sarkom ske via s.k. epitelial-till-mesenkymal transition ([86](#)).

Mellan 80 och 90 % av de ovariella carcinosarkomen diagnosticeras i stadium II-IV och prognosen är sämre än för seropapillär ovarialcancer med en sjukdomsspecifik femårsöverlevnad understigande 30 % ([95](#), [96](#)). Femårsöverlevnaden i stadium I är 65-75 % ([96](#), [97](#)). Ett knappt tiotal små studier visar att radikal kirurgi enligt principerna för epitelial ovarialcancer förlänger överlevnaden ([98](#)). Retrospektiva studier talar också för en överlevnadsvinst efter platinumbaserad kemoterapi ([94](#), [99](#)). Responsraten vid kombinationsbehandling med platinium och taxan är dock lägre än vid behandling av höggradigt serösa cancrar ([98](#)). Prospektiva randomiserade studier av adjuvant behandling saknas helt.

Behandlingsrekommendationerna är desamma som för epitelial ovarialcancer: cytoreduktiv kirurgi och platinumbaserad kemoterapi. Fertilitetsbevarande kirurgi rekommenderas inte, oavsett ålder.

KAPITEL 12

Tumörutvärdering, uppföljning och behandling av återfall

12.1. Tumörutvärdering

Klinisk undersökning inklusive gynekologisk undersökning, bedömning av performance status enligt ECOG, tumörmarkörer, bild-och funktionsdiagnostik samt biverkningsrapportering utgör grundstommen vid utvärdering av antitumoralbehandling. Dessa undersökningar utförs vanligen före start av behandling, efter tre cykler och vid avslutande av planerad behandling. Se även kapitlet om Tumörmarkörer.

Vid adjuvant kemoterapi av tidigt stadium räcker det med undersökningar före start av behandling och i samband med avslutande av behandling. Biverkninguppföljning bör dock ske inför varje cykel.

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

Patientskattad biverkningsrapportering rekommenderas och även användandet av CTC (Common Terminology Criteria for Adverse Events) version 4.03, se webadress nedan. (http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm)

12.2. Prognostiska faktorer vid granulosacellstumörer

Karaktäristiskt för granulosacellstumörer är risken för mycket sent uppkomna recidiv, upptill 37 år efter primärdiagnosen. Majoriteten av recidiv uppkommer dock inom 5 till 10 år efter avslutad primärbehandling.

Den mest tillförlitliga prognostiska faktorn vid granulosacellstumörer är stadium och kvarvarande tumör efter operationen ([100](#), [101](#)). Eftersom tumören hos majoriteten av kvinnor är begränsad till ovariet är prognosen mycket god. Total 5-års överlevnad inkluderande alla stadier rapporteras variera mellan 88-100% och 10-års överlevnad mellan 78-95 % ([102](#), [103](#)). För kvinnor med stadium I rapporteras en 5-årsöverlevnad på över 90 % och en 10-års överlevnad mellan 85-95 %. Överlevnadssiffran efter 20 år är mellan 60 och 75 % vilket återspeglar risken för sent uppkomna recidiv ([102](#), [104](#)).

Eftersom majoriteten av patienter, 60-90 % upptäcks i stadium I har studier av prognostiska faktorer i princip enbart relaterats till stadium I tumörer. Mot bakgrund av tumörens relativa sällsynthet och dess långsamma tillväxt finns stora brister i de studier som publicerats. Prospektiva studier saknas. Några säkra och validerade prognostiska faktorer förutom stadium finns därför inte. Tumörstorlek, tumörruptur, morfologiskt mönster, kärnatypi, mitotiskt index och DNA-ploidi har utvärderats retrospektivt men resultaten är motsägelsefulla (104).

Prognosen vid avancerad sjukdom och recidiv är betydligt sämre och snarlik den för epitelial ovarialcancer (77, 105). Sjukdomsförloppet är vanligen långdraget. Patienter med spridd sjukdom eller recidiv är i regel inte så påverkade av sin tumör som exempelvis de med epitelial ovarialcancer.

12.3. Uppföljning

Rekommendation		
Kontrollintervall	År 1-2	År 3-5*
MOGCT 1) Pat som beh med enbart kirurgi 2) Pat som beh med fertilitetsbevarande kirurgi oavsett adjuvant kemoterapi eller ej 3) Pat med normal eller okänd tumörmarkörstatus vid diagnos	3:e månad: Klinisk kontroll TVU Tumörmarkörer 6:e månad DT thorax och DT buk alt MR buk	6:e månad: Klinisk kontroll TVU Tumörmarkörer
MOGCT Övriga	3:e månad: Klinisk kontroll Tumörmarkörer	6:e månad: Klinisk kontroll Tumörmarkörer
SCST	3:e månad: Klinisk kontroll TVU ¹ Tumörmarkörer	6:e månad: Klinisk kontroll TVU ¹ Tumörmarkörer
¹ Hos kvinnor som genomgått fertilitetsbevarande kirurgi * För patienter med adult granulosa-cellstumör bör man överväga förlängd uppföljning		

Även om den initiala handläggningen och behandlingen av maligna germinalcells

tumörer (MOGCT) och gonadala könssträngs- och stromacellstumörer (SCST) är likartade, skiljer sig recidivmönstret åt mellan tumörgrupperna. Recidiv av germinalcellstumörer kommer oftast inom två år efter diagnos medan recidiv av SCST kommer i genomsnitt efter fyra till sex år, och undantagsvis ännu senare ([106](#)) .

Det finns inga studier som belyser frågan om hur patienter med icke-epitelial malign äggstockstumör ska följas upp. Ett fåtal organisationer som The European Society for Medical Oncology (ESMO), National Comprehensive Cancer Network (NCCN) samt The European Society of Gynaecological Oncology (ESGO) har publicerat kliniska riktlinjer där rekommendationer fattats genom beslut i expertkonsensus ([107-109](#)). Vidare finns rekommendationer från Storbritannien som förordar tätare kliniska och radiologiska kontroller för patienter med MOGCT och framför allt för de patienter där man valt att avstå från adjuvant cytostatika då dessa patienter har en högre recidivrisk ([110](#)).

DT thorax-buk är förstahandsmetod vid eventuell bilddiagnostisk undersökning i uppföljningsskedet (enligt ovan). Om man till följd av patientens unga ålder och förmodat stort antal upprepade undersökningar överväger MRT buk i stråldosbegränsande syfte bör denna följa principer för diagnostik/uppföljning av ovarialexpansiviteter med MRT ([111](#)). Det bör vara en riktad undersökning av nedre buk/lilla bäckenet med adekvat ytspole samt även inkludera övre buk där vid sidan av morfologisk avbildning, även sekvenser med diffusionsviktning bör ingå.

Sammanfattningsvis är det vetenskapliga underlaget för hur patienter med MOGCT och SCST bör följas upp begränsat. I de studier och riktlinjer som vi tagit del av görs heller ingen åtskillnad mellan patienter som genomgått fertilitetsbevarande kirurgi eller radikal kirurgi med avseende på hur länge dessa patienter bör följas upp. Då SCST till sin natur är mer långsamt växande och recidiverar senare förefaller det rimligt att uppföljningen av dessa patienter sker över en längre tid. Givet att det rör sig om sällsynta tumörgrupper, med olika karaktäristika, är det mindre sannolikt att vi inom en snar framtid kommer ha en större vetenskaplig tyngd i våra rekommendationer.

12.4. Utredning av återfall

- Tumörmarkörer som varit förhöjda vid primär diagnos bör tas.
- DT thorax och buk bör utföras för att kartlägga tumörutbredning inför behandlingsbeslut
- Inför ställningstagande om recidivkirurgi rekommenderas PET-CT och eventuellt MR bäcken, i analogi med epitelial ovarialcancer
- Laparoskopisk kartläggning kan vara värdefull för histopatologisk diagnostik och kartläggning av tumörutbredning inför MDK och behandlingsbeslut. Man kan generöst överväga kirurgisk exploration.

Återfallsbehandling se respektive kapitel om behandling.

12.5. Behandling av återfall

12.5.1. Recidivbehandling vid germinalcelsstumörer

De flesta recidiv (cirka 90 %) av germinalcelsstumörer kommer inom 2 år efter avslutad kemoterapi. Tumörerna är ofta långsamt växande och ofta resistenta mot kemoterapi där sjukdomskontroll bara uppnås i ca 10 % av fallen. Recidiverande stadium IA behandlas med BEP med mycket gott resultat, över 90 % 5-årsöverlevnad ([112](#)).

Platinumkanliga tumörer, det vill säga tumör som recidiverar mer än 6 månader efter avslutad platinuminnehållande kemoterapibehandling, kan på nytt behandlas med platinum kombinationer i enlighet med vad som ges vid testikelcancer, exempelvis etoposid-ifosfamid-cisplatin (PEI) eller paclitaxel-ifosfamid-cisplatin (TIP). Vid platinumresistenta recidiv kan vincristine-actinomycin D-cyklofosfamid eller paclitaxel-gemcitabin vara behandlingsalternativ. Dessa fall bör diskuteras på multidisciplinär konferens inkluderande onkologer specialiserade på testikelcancer.

En utvald grupp patienter såsom patienter med lokaliserade recidiv och utan tumörmarkörstegring med återfall kan dra nytta av sekundär tumörreducerande kirurgi ([23](#)). Vid malign transformering i mogna teratom till exempel skivepitelcancer, thyroideacancer, carcinoid bör behandling anpassas till den typ av malign tumör som det rör sig om.

12.5.2. Recidivbehandling vid könssträngstumörer

Recidiv i bukhålan är vanligast (19-44 %) medan retroperitoneala recidiv förekommer i upp till 15 % ([17](#), [19](#), [77](#)). Kirurgi är hörnstenen vid recidiv ([113](#)). Recidiv till lever och skelett finns rapporterat ([103](#)).

Det finns ingen standardbehandling vid recidiv av granulosaacellstumörer. Både sekundär tumörreducerande kirurgi, kemoterapi, strålbehandling och hormonell behandling bör tas i beaktande och behandlingsplanering ske på multidisciplinär konferens. I en studie av Fotopoulous och medarbetare omfattande 27 patienter med recidiv av granulosaacellstumörer fann man peritonealcarcinom i buken hos 52 % av patienterna och 33 % hade peritonealcarcinom även i övre delen av buken. Makroskopisk tumörfrihet uppnåddes hos 85 % av recidivpatienterna med aggressiv kirurgi. Inga överlevnadsdata har rapporterats.

Om kvinnan inte tidigare erhållit behandling med kemoterapi rekommenderas BEP-regim. Andra regimer såsom paklitaxel veckovis, kombinationsbehandling paklitaxel och karboplatin och docetaxel kan övervägas. Palliativ strålbehandling kan vara effektiv vid icke-operabla isolerade recidiv eller för symtomlindring ([114](#)). Hormonell behandling är en tilltalande behandling på grund av dess milda biverkningar. Flera små retrospektiva studier och fallrapporter talar för att granulosaacellstumörer uttrycker estrogen receptorer i viss mån men framförallt progesteronreceptorer. Behandling med tamoxifen, gestagener, GnRH analoger eller aromatas inhibitorer (anastrozol, letrozole) har använts och i vissa fall har långstidsremission uppnåtts ([65](#), [115-117](#)).

KAPITEL 13

Understödjande vård

13.1. Hormonsubstitution (HRT) efter avslutad primärbehandling

Rekommendationer

- En klar majoritet av patienterna som genomgått fertilitetsbevarande kirurgi och cisplatinbaserad kemoterapi kommer att återfå regelbunda menstruationer och kommer inte att behöva hormonsubstitution.
- Patienter i iatrogen menopaus bör erbjudas hormonsubstitution upp till naturlig menopausålder i enlighet med rekommendationerna för epitelial ovarialcancer. Hos kvinnor med kvarvarande uterus rekommenderas kombinationsbehandling.
- För patienter med granulosa-cellstumör bör hormonsubstitution endast erbjudas efter noggrant övervägande. För dessa kvinnor rekommenderas kombinationsbehandling.

En klar majoritet av alla patienter med germinalcellstumörer som genomgått fertilitetsbevarande kirurgi och efterföljande cisplatinbaserad kemoterapi kommer att återfå regelbundna menstruationer som tecken på bevarad ovariell funktion ([118](#)).

Det finns inga studier avseende germinalcellstumörer och SCST och hormonsubstitution. I genomgången litteratur rekommenderas generellt att patienter i iatrogen menopaus bör erbjudas hormonsubstitution. Somliga författare menar dock att patienter med granulosa-cellstumörer bör undantas på grund av tumörernas endokrina natur medan andra hävdar motsatsen ([119](#), [120](#)).

KAPITEL 14

Palliativ vård och insatser

Se Nationellt vårdprogram för palliativ vård.

[www.cancercentrum.se/samverkan/vara-uppdrag/rehabilitering-och-palliativ-var/vardprogram/](http://www.cancercentrum.se/samverkan/vara-uppdrag/rehabilitering-och-palliativ-vard/palliativ-var/vardprogram/)

KAPITEL 15

Omvårdnad och rehabilitering

För omvårdnad, understödjande vård, psykosocialt omhändertagande, rehabilitering samt palliativ vård hänvisas till Nationellt vårdprogram Äggstockscancer 2015.

<http://www.cancercentrum.se/samverkan/cancerdiagnoser/gynekologi/aggstock/vardprogram/gallande-vardprogram-aggstockscancer/>

Icke-epitelial äggstockscancer drabbar i regel unga kvinnor. Ung Cancer är en ideell organisation för unga cancerdrabbade mellan 16-30 år. De arbetar för att förbättra unga vuxna cancerdrabbades levnadssituation och för att skapa bästa möjliga förutsättningar både under och efter deras sjukdomstid. Ung cancer är de unga vuxna cancerdrabbades röst mot såväl vården som politiken. Organisationen arbetar för unga cancerdrabbade och närstående genom att skapa mötesplatser för att de ska träffa andra i liknade situation, både på internet och i verkliga livet. (Cancer varden nr 1 2012, <http://www.ungcancer.se>)

Gynsam är Gyncancerföreningarnas Nationella Samarbetsorganisation som är en ideell organisation som är religiöst och politiskt obunden. Syftet är att stödja kvinnor med gynekologisk cancer och deras närstående. Genom att påverka politiker, beslutsfattare och den allmänna opinionen arbetar Gynsam för att gemensamma riktlinjer och en gemensam vårdplan antas för hela Sverige och att alla oavsett var man bor skall ha tillgång till det senaste inom den gynekologiska cancervården. Inom Gynsam finns Nyck – Nätverket för Yngre Cancerdiagnostiserade Kvinnor som främst är verksamt genom ett diskussionsforum på nätet. <http://www.gynsam.se>

15.1. Lagstöd

Den som har i uppdrag att säkerställa patientens delaktighet i vården bör känna till innehållet i patientlagen (patientlagen 2014:821). Där anges t.ex. att patienten ska få information om biverkningar och att patienten har rätt att få en ny medicinsk bedömning.

15.2. Kontaktsjuksköterska

Den nationella cancerstrategin styrker att varje patient ska erbjudas en kontaktperson på den cancervårdande kliniken med syfte att förbättra informationen och kommunikationen mellan patienten och vårdenheten och stärka patientens möjligheter till delaktighet i vården (SOU 2009:11). Sedan 2010 finns en lagstadgad rätt till fast vårdkontakt (hälso- och sjukvårdslagen 1982:763).

Staten och Sveriges Kommuner och Landsting har enats om en gemensam generell beskrivning av kontaktsjuksköterskans roll och funktion. Den finns att läsa på <http://cancercentrum.se/samverkan/patient-och-narstaende/kontaktsjukskoterska/>

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

15.3. 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 kriterierna som ska utmärka ett regionalt cancercentrum (Socialdepartementet: 2011). Läs mer på <http://cancercentrum.se/samverkan/patient-och-narstaende/min-vardplan/>

15.4. Aktiva överlämningar

Under patientens tid i cancervården förekommer ofta överlämningar mellan olika vårdgivare. För att skapa en sammanhållen vårdkedja för patienten 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, utvärderas och dokumenteras i Min vårdplan.

<http://cancercentrum.se/samverkan/patient-och-narstaende/kontaktsjukskoterska/>

<http://www.cancercentrum.se/norr/patient-och-narstaende/kontaktsjukskoterska/informationsbroschyr/>

15.5. Löpande cancerrehabilitering

Cancerrehabilitering syftar till att förebygga och minska de fysiska, psykiska, sociala och existentiella följderna av en cancersjukdom och dess behandling. Insatserna ska ge patienten och de närstående stöd och förutsättningar att leva ett så bra liv som möjligt. Se det nationella vårdprogrammet för rehabilitering.

<http://www.cancercentrum.se/samverkan/vara-uppdrag/rehabilitering-och-palliativ-varld/rehabilitering/vardprogram/> (kap 5.2, 7.1, 9.1-9.3)

15.5.1. Regelbunden behovsbedömning för patienter och närstående

Cancerrehabilitering är aktuellt under hela processen från misstanke om cancersjukdom och framåt. Behovet av rehabilitering ska därför bedömas regelbundet. Patienten och de närstående ska återkommande få information om vilka rehabiliteringsbehov som är vanliga och vilka insatser som erbjuds. I patientens skriftliga vårdplan, Min Vårdplan, ska cancerrehabilitering ingå. Vissa rehabiliteringsbehov, till exempel lymfödem, kan kräva behandling livet ut.

Såväl patienter som närstående kan omfattas av rehabiliteringsinsatser. Närstående kan vara exempelvis partner, barn, förälder, syskon eller annan person som patienten anser sig ha nära relation till. Barn som anhöriga har en särställning då hälso- och sjukvården enligt 2g § hälso- och sjukvårdslagen har skyldighet att ge dem information, råd och stöd.

15.5.2. Grundläggande och specialiserad rehabilitering

All personal inom hälso- och sjukvården ska göra grundläggande behovsbedömningar och ge grundläggande insatser inom cancerrehabilitering. Vid mer avancerade behov ska patienten alltid erbjudas insatser från professioner med specialkompetens inom rehabilitering, exempelvis kurator, fysioterapeut, psykolog, arbetsterapeut och dietist. Även andra professioner som sjuksköterska, läkare och tandläkare kan arbeta specialiserat med cancerrehabilitering.

KAPITEL 16

Egenvård

Rekommendationer

- Patienten bör rekommenderas att avstå från rökning och att vara uppmärksam på sina alkoholvanor.

16.1. Nationella riktlinjer

Socialstyrelsens nationella riktlinjer för sjukdomsförebyggande metoder är användbara även under cancerbehandlingen. De innehåller kunskaps- och beslutsstöd i mötet med patienten och rekommenderar olika typer av rådgivning.

<http://www.socialstyrelsen.se/nationellariklinjerforsjukdomsforebyggandemetoder>

16.2. Rökning

Om patienten är rökare bör vårdpersonalen informera om rökningens negativa effekter vid operation och strålbehandling, och hänvisa patienten till rökavvänjning via primärvården eller den specialiserade vården som kan ge hjälp med rökstopp ([121-126](#)).

<http://www.cancercentrum.se/samverkan/vara-uppdrag/rehabilitering-och-palliativ-varld/rehabilitering/varldprogram/> (kap 15.3)

16.3. Komplementär och alternativ medicin

Vårdpersonalen bör informera patienten om att komplementär och alternativ medicin kan påverka effekterna av cancerläkemedel ([127](#), [128](#)).

16.4. Alkohol

Vårdpersonalen bör rekommendera patienten att vara uppmärksam på sina alkoholvanor under alla typer av cancerbehandling. Alkohol kan öka risken för komplikationer och biverkningar ([129-131](#)).

<http://www.cancercentrum.se/samverkan/vara-uppdrag/rehabilitering-och-palliativ-varld/rehabilitering/varldprogram/> (kap 15.4)

16.5. Fysisk aktivitet

Vårdpersonalen bör rekommendera patienter som har eller haft cancer vad gäller fysisk aktivitet att följa rekommendationer som gäller för friska individer. Dock bör den fysiska aktiviteten anpassas till den enskilda individens förutsättningar.

<http://www.cancercentrum.se/samverkan/vara-uppdrag/rehabilitering-och-palliativ-varld/rehabilitering/varldprogram/> (kap 15.1)



16.6. Egenvård vid biverkningar relaterat till antitumoral behandling

Vårdpersonalen bör informera om egenvårdsråd vid biverkningar såsom lymfödem, perifer neuropati, cytostatikautlöst illamående och kräkningar, fatigue, nutrition, alopeci, påverkan på hud och naglar, PPE-hand-fotsyndromet, kognitiv påverkan samt sexuell funktion.

[http://www.cancercentrum.se/samverkan/cancerdiagnoser/gynekologi/aggstock/wardprogram/gallande-wardprogram-aggstockscancer/14.-rehabilitering-understodjande-ward-och-egen-ward](http://www.cancercentrum.se/samverkan/cancerdiagnoser/gynekologi/aggstock/vardprogram/gallande-wardprogram-aggstockscancer/14.-rehabilitering-understodjande-ward-och-egen-ward)
(kap 14.4-14.13)

16.7. Patientföreningar

Ung cancer

<https://ungcancer.se/>

Gynsam

<http://www.gynsam.se/gynsam/extern/>

Nätverket mot gynekologisk cancer

<http://gyncancer.se/>

KAPITEL 17

Fertilitet, graviditet och ovarialcancer

17.1. Fertilitetsbevarande kirurgi

Se kapitel [11.4.1.1](#)

17.2. Fertilitet efter kemoterapi

Faktaruta.

Faktaruta

- Risken för permanent ovariell insufficiens och infertilitet efter kemoterapi ökar med åldern. Risken börjar öka från 30-års ålder och är stor hos kvinnor över 40 år, särskilt efter behandling med klassiska alkylere.
- Unga kvinnor <30 år, som får platina-baserad kemoterapi får vanligen temporär amenorré.
- Ovarialfunktion, regelbundna menstruationer och fertilitet återkommer hos de flesta i denna åldersgrupp men menstruationer garanterar inte ägglossningar.
- Många av dessa kvinnor kan bli gravida utan assistans eller med ovariell stimulering/IVF.
- Profylax mot ovariell insufficiens med ovulationshämmande p-piller av kombinationstyp eller gonadotropin-stimulerande GnRH-agonister kan ges men värdet av sådan är inte bevisat.
- Antikonception rekommenderas under kemoterapi.
- Nedfrysning av befruktade ägg/embryon ger störst chans till senare graviditet och är den etablerade fertilitetsbevarande tekniken. Numera innebär ingreppet ingen påtaglig fördröjning av cancerterapiens början, det kan röra sig om 1-2 veckor.
- Nya fertilitetsbevarande tekniker är i snabb utveckling. Det öppnar nya möjligheter i samband med cancerdiagnos. Vid behov kan kvinnan remitteras till fertilitetsenhet för samtal.

För mer detaljerad text hänvisas till [Nationellt vårdprogram äggstockscancer](#).



KAPITEL 18

Underlag för nivåstrukturering

Mot bakgrund av att de olika diagnoserna inom gruppen icke-epiteliala ovarialtumörer är ovanliga till mycket ovanliga finns behov av en nationell referensgrupp och möjlighet till gemensam presentation och diskussion på multidisciplinär konferens genom till exempel videokonferenser.

Enligt framtagna Standardiserade Vårdprogram för äggstockscancer bör följande kompetenser finnas med vid multidisciplinär konferens

- specialist i gynekologisk tumörkirurgi
- specialist i gynekologisk onkologi
- radiolog med kompetens inom gynekologisk bilddiagnostik
- patolog med kompetens inom gynekologisk patologi
- vid behov annan specialistkompetens
- koordinatorsfunktion
- kontaktsjuksköterska

KAPITEL 19

Kvalitetsregister, indikatorer

De nationella kvalitetsindikatorer som föreslås ska stödja kvalitetsjämförelser, säkerhets- och förbättringsarbete samt forskning och utveckling. Indikatorerna bör avspegla de sex perspektiv som ryms inom begreppet god vård, det vill säga vården skall vara kunskapsbaserad och ändamålsenlig, säker, patientfokuserad, effektiv, jämlik och ges i rimlig tid. För övrigt hänvisas till Nationella Vårdprogrammet för Äggstockscancer.

Svenska kvalitetsregistret för gynekologisk onkologi består av olika delregister för olika gynekologiska cancersjukdomar. Det första delregistret, som omfattar ovarial-, tubar-peritonealcancer och cancer abdominis inkluderar även borderlinetumörer, och startade med prospektiv registrering 2009-01-01. Alla regioner deltar i registreringen. Dokumentation inklusive styrdokument och blanketter finns på www.incanet.se. Registret är uppbyggt på INCA-plattformen.

När ett nytt fall av ovarialcancer anmäls i INCA via webben (www.incanet.se) tas informationen omhand av en monitor på RCC som identifierar och kontrollerar data och därefter kopplar till en post i Cancerregistret. Om data saknas eller är felaktiga skickas uppgifterna tillbaka till respektive rapportör för komplettering. Rapportören är den gynekolog som utför den tumörkirurgiska operationen samt den gynonkolog som handlägger patienten. Sekreterarhjälp med cancerregistrering och uppföljning i INCA organiseras lokalt.

Via INCA-systemet görs täckningskontroll gentemot cancerregistret. Dataanalyser sker i samråd med statistisk expertis i första hand från Regionalt cancercentrum väst. Användare kan se avidentifierade data för landet och identifierade data för den egna enheten.

Det finns 5 blanketter i ovarialcancerregistret i INCA:

- Anmälningsblankett (cancerregistreringsblankett)
- Kirurgibblankett
- Onkologisk behandlingsblankett
- Recidivbehandlingsblankett
- Uppföljningsblankett

Rapportering sker enligt följande:

- Ovarialcancerfall anmäls direkt till INCA via webben på www.incanet.se

Vårdprogramgruppen för äggstockscancer har ett nära samarbete med styrgruppen för det svenska kvalitetsregistret för gynekologisk cancer. Registret innehåller inga patientrapporterande livskvalitetsmått (PROM) men patienttillfredsställelsemätningar (PREM) mätningar införs januari 2017.

KAPITEL 20

Referenser

1. Tavassoli FA, Devilee P, eds. World Health Organization classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital Organs. Lyon: IARC Press; 2003. ISBN 92-832-2412-4.
2. Björkholm E, Lundell M, Gyftodimos A, Silfverswärd C. Dysgerminoma. The Radiumhemmet series 1927–1984. *Cancer* 1990; 44: 65–68.
3. Williams SD, Gershenson DM, Horowitz CJ, Scully RE. Ovarian germcell tumours . In Hoskins WJ, Perez CA, Young RC. Principles and practice of Gynecologic Oncology. Philadelphia Lippincott-Raven Publishers, 1997: 987– 1001.
4. Pauniahio SL, Salonen J, Helminen M, Vettenranta K, Heikinheimo M, Heikinheimo O. The incidences of malignant gonadal and extragonadal germ cell tumors in males and females: a population-based study covering over 40 years in Finland. *Cancer Causes Control*. 2012;23(12):1921-7.
5. Sieh W, Sundquist K, Sundquist J, Winkleby MA, Crump C. Intrauterine factors and risk of nonepithelial ovarian cancers. *Gynecol Oncol*. 2014;133(2):293-7.
6. Mayr D, Hirschmann A, Marlow S, Horvath C, Diebold J. Analysis of selected oncogenes (AKT1, FOS, BCL2L2, TGFbeta) on chromosome 14 in granulosa cell tumors (GCTs): a comprehensive study on 30 GCTs combining comparative genomic hybridization (CGH) and fluorescence-in situ-hybridization (FISH). *Pathol Res Pract*. 2008;204(11):823-30.
7. Owens GE, Keri RA, Nilson JH. Ovulatory surges of human CG prevent hormone-induced granulosa cell tumor formation leading to the identification of tumor-associated changes in the transcriptome. *Mol Endocrinol*. 2002;16(6):1230-42.
8. Shah SP, Kobel M, Senz J, Morin RD, Clarke BA, Wiegand KC, et al. Mutation of FOXL2 in granulosa-cell tumors of the ovary. *N Engl J Med*. 2009;360(26):2719-29.
9. Kommos S, Gilks CB, Penzel R, Herpel E, Mackenzie R, Huntsman D, et al. A current perspective on the pathological assessment of FOXL2 in adult-type granulosa cell tumours of the ovary. *Histopathology*. 2014;64(3):380-8.
10. Dhillon VS, Shahid M, Husain SA. CpG methylation of the FHIT, FANCF, cyclin-D2, BRCA2 and RUNX3 genes in Granulosa cell tumors (GCTs) of ovarian origin. *Mol Cancer*. 2004;3:33.
11. Kumar S, Shah JP, Bryant CS, Imudia AN, Cote ML, Ali-Fehmi R, et al. The prevalence and prognostic impact of lymph node metastasis in malignant germ cell tumors of the ovary. *Gynecol Oncol*. 2008;110(2):125-32.
12. Low JJ, Perrin LC, Crandon AJ, Hacker NF. Conservative surgery to preserve ovarian function in patients with malignant ovarian germ cell tumors. A review of 74 cases. *Cancer*. 2000;89(2):391-8.
13. Mahdi H, Swensen RE, Hanna R, Kumar S, Ali-Fehmi R, Semaan A, et al. Prognostic impact of lymphadenectomy in clinically early stage malignant germ cell tumour of the ovary. *Br J Cancer*. 2011;105(4):493-7.
14. Björkholm E, Silfverswärd C. Granulosa- and theca-cell tumors. Incidence and occurrence of second primary tumors. *Acta Radiol Oncol*. 1980;19(3):161-7.
15. Pectasides D, Pectasides E, Psyrri A. Granulosa cell tumor of the ovary. *Cancer Treat Rev*. 2008;34(1):1-12.

16. Hammer A, Lauszus FF, Petersen AC. Ovarian granulosa cell tumor and increased risk of breast cancer. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2013;92(12):1422-5.
17. Abu-Rustum NR, Restivo A, Ivy J, Soslow R, Sabbatini P, Sonoda Y, et al. Retroperitoneal nodal metastasis in primary and recurrent granulosa cell tumors of the ovary. *Gynecol Oncol.* 2006;103(1):31-4.
18. Ayhan A, Salman MC, Velipasaoglu M, Sakinci M, Yuce K. Prognostic factors in adult granulosa cell tumors of the ovary: a retrospective analysis of 80 cases. *J Gynecol Oncol.* 2009;20(3):158-63.
19. Brown J, Sood AK, Deavers MT, Milojevic L, Gershenson DM. Patterns of metastasis in sex cord-stromal tumors of the ovary: can routine staging lymphadenectomy be omitted? *Gynecol Oncol.* 2009;113(1):86-90.
20. Park JY, Jin KL, Kim DY, Kim JH, Kim YM, Kim KR, et al. Surgical staging and adjuvant chemotherapy in the management of patients with adult granulosa cell tumors of the ovary. *Gynecol Oncol.* 2012;125(1):80-6.
21. Thrall MM, Paley P, Pizer E, Garcia R, Goff BA. Patterns of spread and recurrence of sex cord-stromal tumors of the ovary. *Gynecol Oncol.* 2011;122(2):242-5.
22. Colombo N, Peiretti M, Castiglione M, Group EGW. Non-epithelial ovarian cancer: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2009;20 Suppl 4:24-6.
23. Reed N, Millan D, Verheijen R, Castiglione M, Group EGW. Non-epithelial ovarian cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2010;21 Suppl 5:v31-6.
24. Cole LA, Sutton JM. HCG tests in the management of gestational trophoblastic diseases. *Clin Obstet Gynecol.* 2003;46(3):523-40.
25. Stenman UH. Testicular cancer: the perfect paradigm for marker combinations. *Scand J Clin Lab Invest.* 2005;65(3):181-8.
26. Olofsson SE, Tandstad T, Jerkeman M, Dahl O, Stahl O, Klepp O, et al. Population-based study of treatment guided by tumor marker decline in patients with metastatic nonseminomatous germ cell tumor: a report from the Swedish-Norwegian Testicular Cancer Group. *J Clin Oncol.* 2011;29(15):2032-9.
27. Robertson DM, Cahir N, Burger HG, Mamers P, McCloud PI, Pettersson K, et al. Combined inhibin and CA125 assays in the detection of ovarian cancer. *Clin Chem.* 1999;45(5):651-8.
28. Lane AH, Lee MM, Fuller AF, Jr., Kehas DJ, Donahoe PK, MacLaughlin DT. Diagnostic utility of Mullerian inhibiting substance determination in patients with primary and recurrent granulosa cell tumors. *Gynecol Oncol.* 1999;73(1):51-5.
29. Long WQ, Ranchin V, Pautier P, Belville C, Denizot P, Cailla H, et al. Detection of minimal levels of serum anti-Mullerian hormone during follow-up of patients with ovarian granulosa cell tumor by means of a highly sensitive enzyme-linked immunosorbent assay. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(2):540-4.
30. Rey RA, Lhomme C, Marcillac I, Lahlou N, Duvillard P, Josso N, et al. Antimullerian hormone as a serum marker of granulosa cell tumors of the ovary: comparative study with serum alpha-inhibin and estradiol. *Am J Obstet Gynecol.* 1996;174(3):958-65.
31. Petraglia F, Luisi S, Pautier P, Sabourin JC, Rey R, Lhomme C, et al. Inhibin B is the major form of inhibin/activin family secreted by granulosa cell tumors. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83(3):1029-32.
32. Jobling T, Mamers P, Healy DL, MacLachlan V, Burger HG, Quinn M, et al. A prospective study of inhibin in granulosa cell tumors of the ovary. *Gynecol Oncol.* 1994;55(2):285-9.

33. Gustafson ML, Lee MM, Scully RE, Moncure AC, Hirakawa T, Goodman A, et al. Mullerian inhibiting substance as a marker for ovarian sex-cord tumor. *N Engl J Med*. 1992;326(7):466-71.
34. Geerts I, Vergote I, Neven P, Billen J. The role of inhibins B and antimullerian hormone for diagnosis and follow-up of granulosa cell tumors. *Int J Gynecol Cancer*. 2009;19(5):847-55.
35. Ray-Coquard I, Weber B, Lotz JP, Tournigand C, Provencal J, Mayeur D, et al. Management of rare ovarian cancers: the experience of the French website "Observatory for rare malignant tumours of the ovaries" by the GINECO group: interim analysis of the first 100 patients. *Gynecol Oncol*. 2010;119(1):53-9.
36. Mangili G, Sigismondi C, Gadducci A, Cormio G, Scollo P, Tateo S, et al. Outcome and risk factors for recurrence in malignant ovarian germ cell tumors: a MITO-9 retrospective study. *Int J Gynecol Cancer*. 2011;21(8):1414-21.
37. Park JY, Kim DY, Suh DS, Kim JH, Kim YM, Kim YT, et al. Outcomes of Surgery Alone and Surveillance Strategy in Young Women With Stage I Malignant Ovarian Germ Cell Tumors. *Int J Gynecol Cancer*. 2016;26(5):859-64.
38. Kempf E, Desamericq G, Vieites B, Diaz-Padilla I, Calvo E, Estevez P, et al. Clinical and pathologic features of patients with non-epithelial ovarian cancer: retrospective analysis of a single institution 15-year experience. *Clin Transl Oncol*. 2016.
39. Billmire D, Vinocur C, Rescorla F, Cushing B, London W, Schlatter M, et al. Outcome and staging evaluation in malignant germ cell tumors of the ovary in children and adolescents: an intergroup study. *J Pediatr Surg*. 2004;39(3):424-9; discussion -9.
40. Gershenson DM. Current advances in the management of malignant germ cell and sex cord-stromal tumors of the ovary. *Gynecol Oncol*. 2012;125(3):515-7.
41. Williams SD, Blessing JA, Moore DH, Homesley HD, Adcock L. Cisplatin, vinblastine, and bleomycin in advanced and recurrent ovarian germ-cell tumors. A trial of the Gynecologic Oncology Group. *Ann Intern Med*. 1989;111(1):22-7.
42. Lu KH, Gershenson DM. Update on the management of ovarian germ cell tumors. *J Reprod Med*. 2005;50(6):417-25.
43. Culine S, Kattan J, Lhomme C, Duvillard P, Michel G, Castaigne D, et al. A phase II study of high-dose cisplatin, vinblastine, bleomycin, and etoposide (PVeBV regimen) in malignant nondysgerminomatous germ-cell tumors of the ovary. *Gynecol Oncol*. 1994;54(1):47-53.
44. Cushing B, Giller R, Cullen JW, Marina NM, Lauer SJ, Olson TA, et al. Randomized comparison of combination chemotherapy with etoposide, bleomycin, and either high-dose or standard-dose cisplatin in children and adolescents with high-risk malignant germ cell tumors: a pediatric intergroup study--Pediatric Oncology Group 9049 and Children's Cancer Group 8882. *J Clin Oncol*. 2004;22(13):2691-700.
45. Dimopoulos MA, Papadopoulou M, Andreopoulou E, Papadimitriou C, Pavlidis N, Aravantinos G, et al. Favorable outcome of ovarian germ cell malignancies treated with cisplatin or carboplatin-based chemotherapy: a Hellenic Cooperative Oncology Group study. *Gynecol Oncol*. 1998;70(1):70-4.
46. Brown J, Friedlander M, Backes FJ, Harter P, O'Connor DM, de la Motte Rouge T, et al. Gynecologic Cancer Intergroup (GCIg) consensus review for ovarian germ cell tumors. *Int J Gynecol Cancer*. 2014;24(9 Suppl 3):S48-54.
47. Culine S, Droz JP. Comparative tolerability of chemotherapy regimens for germ cell cancer. *Drug Saf*. 2000;22(5):373-88.

48. Kawai K, Akaza H. Current status of chemotherapy in risk-adapted management for metastatic testicular germ cell cancer. *Cancer Sci.* 2010;101(1):22-8.
49. Solheim O, Trope CG, Rokkones E, Kaern J, Paulsen T, Salvesen HB, et al. Fertility and gonadal function after adjuvant therapy in women diagnosed with a malignant ovarian germ cell tumor (MOGCT) during the "cisplatin era". *Gynecol Oncol.* 2015;136(2):224-9.
50. Matei D, Miller AM, Monahan P, Gershenson D, Zhao Q, Cella D, et al. Chronic physical effects and health care utilization in long-term ovarian germ cell tumor survivors: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol.* 2009;27(25):4142-9.
51. Travis LB, Andersson M, Gospodarowicz M, van Leeuwen FE, Bergfeldt K, Lynch CF, et al. Treatment-associated leukemia following testicular cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2000;92(14):1165-71.
52. Dark GG, Bower M, Newlands ES, Paradinas F, Rustin GJ. Surveillance policy for stage I ovarian germ cell tumors. *J Clin Oncol.* 1997;15(2):620-4.
53. Williams SD. Ovarian germ cell tumors: an update. *Semin Oncol.* 1998;25(3):407-13.
54. Mangili G, Sigismondi C, Lorusso D, Cormio G, Scollo P, Vigano R, et al. Is surgical restaging indicated in apparent stage IA pure ovarian dysgerminoma? The MITO group retrospective experience. *Gynecol Oncol.* 2011;121(2):280-4.
55. Gershenson DM, Morris M, Cangir A, Kavanagh JJ, Stringer CA, Edwards CL, et al. Treatment of malignant germ cell tumors of the ovary with bleomycin, etoposide, and cisplatin. *J Clin Oncol.* 1990;8(4):715-20.
56. Gershenson DM. Management of ovarian germ cell tumors. *J Clin Oncol.* 2007;25(20):2938-43.
57. Culine S, Lhomme C, Kattan J, Michel G, Duvillard P, Droz JP. Cisplatin-based chemotherapy in the management of germ cell tumors of the ovary: The Institut Gustave Roussy Experience. *Gynecol Oncol.* 1997;64(1):160-5.
58. Bonazzi C, Peccatori F, Colombo N, Lucchini V, Cantu MG, Mangioni C. Pure ovarian immature teratoma, a unique and curable disease: 10 years' experience of 32 prospectively treated patients. *Obstet Gynecol.* 1994;84(4):598-604.
59. Gershenson DM, Frazier AL. Conundrums in the management of malignant ovarian germ cell tumors: Toward lessening acute morbidity and late effects of treatment. *Gynecol Oncol.* 2016;143(2):428-32.
60. Andre F, Fizazi K, Culine S, Droz J, Taupin P, Lhomme C, et al. The growing teratoma syndrome: results of therapy and long-term follow-up of 33 patients. *Eur J Cancer.* 2000;36(11):1389-94.
61. Manchana T, Ittiwut C, Mutirangura A, Kavanagh JJ. Targeted therapies for rare gynaecological cancers. *Lancet Oncol.* 2010;11(7):685-93.
62. Talukdar S, Kumar S, Bhatla N, Mathur S, Thulkar S, Kumar L. Neo-adjuvant chemotherapy in the treatment of advanced malignant germ cell tumors of ovary. *Gynecol Oncol.* 2014;132(1):28-32.
63. Chan JK, Zhang M, Kaleb V, Loizzi V, Benjamin J, Vasilev S, et al. Prognostic factors responsible for survival in sex cord stromal tumors of the ovary--a multivariate analysis. *Gynecol Oncol.* 2005;96(1):204-9.
64. Lauszus FF, Petersen AC, Neumann G, Cleemann L, Rosgaard A, Jorgensen A, et al. Less extensive surgery compared to extensive surgery: survival seems similar in young women with adult ovarian granulosa cell tumor. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2014;177:61-6.
65. Teoh D, Freedman R, Soliman PT. Nearly 30 Years of Treatment for Recurrent Granulosa Cell Tumor of the Ovary: A Case Report and Review of the Literature. *Case Rep Oncol.* 2010;3(1):14-8.

66. Homesley HD, Bundy BN, Hurteau JA, Roth LM. Bleomycin, etoposide, and cisplatin combination therapy of ovarian granulosa cell tumors and other stromal malignancies: A Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol.* 1999;72(2):131-7.
67. Brown J, Shvartsman HS, Deavers MT, Ramondetta LM, Burke TW, Munsell MF, et al. The activity of taxanes compared with bleomycin, etoposide, and cisplatin in the treatment of sex cord-stromal ovarian tumors. *Gynecol Oncol.* 2005;97(2):489-96.
68. Wolf JK, Mullen J, Eifel PJ, Burke TW, Levenback C, Gershenson DM. Radiation treatment of advanced or recurrent granulosa cell tumor of the ovary. *Gynecol Oncol.* 1999;73(1):35-41.
69. Hauspy J, Beiner ME, Harley I, Rosen B, Murphy J, Chapman W, et al. Role of adjuvant radiotherapy in granulosa cell tumors of the ovary. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011;79(3):770-4.
70. Tao X, Sood AK, Deavers MT, Schmeler KM, Nick AM, Coleman RL, et al. Anti-angiogenesis therapy with bevacizumab for patients with ovarian granulosa cell tumors. *Gynecol Oncol.* 2009;114(3):431-6.
71. Schmidt M, Kammerer U, Seeger S, Cramer A, Kohrenhagen N, Dietl J, et al. Glucose metabolism and angiogenesis in granulosa cell tumors of the ovary: activation of Akt, expression of M2PK, TKTL1 and VEGF. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2008;139(1):72-8.
72. Kim JH, Kim YH, Kim HM, Park HO, Ha NC, Kim TH, et al. FOXL2 posttranslational modifications mediated by GSK3beta determine the growth of granulosa cell tumours. *Nat Commun.* 2014;5:2936.
73. Suh DS, Oh HK, Kim JH, Park S, Shin E, Lee K, et al. Identification and Validation of Differential Phosphorylation Sites of the Nuclear FOXL2 Protein as Potential Novel Biomarkers for Adult-Type Granulosa Cell Tumors. *J Proteome Res.* 2015;14(6):2446-56.
74. Raspagliesi F, Martinelli F, Grijuela B, Guadalupi V. Third-line chemotherapy with tyrosine kinase inhibitor (imatinib mesylate) in recurrent ovarian granulosa cell tumor: case report. *J Obstet Gynaecol Res.* 2011;37(12):1864-7.
75. Ioffe OB, Simsir A, Silverberg. Pathology. In: Berek JS, Hacker NF, eds. *Practical Gynecologic Oncology*. Philadelphia: Lippincott-Williams & Wilkins, 2005: 163-242.
76. Gui T, Cao D, Shen K, Yang J, Zhang Y, Yu Q, et al. A clinicopathological analysis of 40 cases of ovarian Sertoli-Leydig cell tumors. *Gynecol Oncol.* 2012;127(2):384-9.
77. Sigismondi C, Gadducci A, Lorusso D, Candiani M, Breda E, Raspagliesi F, et al. Ovarian Sertoli-Leydig cell tumors. a retrospective MITO study. *Gynecol Oncol.* 2012;125(3):673-6.
78. Schultz KA, Pacheco MC, Yang J, Williams GM, Messinger Y, Hill DA, et al. Ovarian sex cord-stromal tumors, pleuropulmonary blastoma and DICER1 mutations: a report from the International Pleuropulmonary Blastoma Registry. *Gynecol Oncol.* 2011;122(2):246-50.
79. Reed NS, Pautier P, Avall-Lundqvist E, Choi CH, du Bois A, Friedlander M, et al. Gynecologic Cancer InterGroup (GCIG) consensus review for ovarian small cell cancers. *Int J Gynecol Cancer.* 2014;24(9 Suppl 3):S30-4.
80. Jelinic P, Schlappe BA, Conlon N, Tseng J, Olvera N, Dao F, et al. Concomitant loss of SMARCA2 and SMARCA4 expression in small cell carcinoma of the ovary, hypercalcemic type. *Mod Pathol.* 2016;29(1):60-6.
81. Woopen H, Sehouli J, Pietzner K, Darb-Esfahani S, Braicu EI, Fotopoulou C. Clinical experience of young patients with small cell ovarian carcinoma of the hypercalcemic type (OSCHT). *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2012;165(2):313-7.

82. Harrison ML, Hoskins P, du Bois A, Quinn M, Rustin GJ, Ledermann JA, et al. Small cell of the ovary, hypercalcemic type -- analysis of combined experience and recommendation for management. A GCIG study. *Gynecol Oncol.* 2006;100(2):233-8.
83. Callegaro-Filho D, Gershenson DM, Nick AM, Munsell MF, Ramirez PT, Eifel PJ, et al. Small cell carcinoma of the ovary-hypercalcemic type (SCCOHT): A review of 47 cases. *Gynecol Oncol.* 2016;140(1):53-7.
84. Tsolakidis D, Papanikolaou A, Ktenidis K, Pervana S. Primary ovarian small cell carcinoma of pulmonary type with enlarged paraaortic lymph node masses: a case report and review of the literature. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2012;33(3):312-5.
85. Shakuntala PN, Uma Devi K, Shobha K, Bafna UD, Geetashree M. Pure large cell neuroendocrine carcinoma of ovary: a rare clinical entity and review of literature. *Case Rep Oncol Med.* 2012;2012:120727.
86. Voutsadakis IA. Large cell neuroendocrine carcinoma of the ovary: A pathologic entity in search of clinical identity. *World J Clin Oncol.* 2014;5(2):36-8.
87. Lindboe CF. Large cell neuroendocrine carcinoma of the ovary. *APMIS.* 2007;115(2):169-76.
88. Asada K, Kawana K, Teshima S, Saito A, Kawabata M, Fujii T. Poor prognosis of ovarian cancer with large cell neuroendocrine carcinoma: case report and review of published works. *J Obstet Gynaecol Res.* 2014;40(3):869-72.
89. Tsuji T, Togami S, Shintomo N, Fukamachi N, Douchi T, Taguchi S. Ovarian large cell neuroendocrine carcinoma. *J Obstet Gynaecol Res.* 2008;34(4 Pt 2):726-30.
90. Shakuntala P, Umadevi K, Usha A, Abhilasha N, Bafna U. Primary ovarian adenosarcoma with elevated Ca-125 levels and normal ascitic fluid cytology: a case report and review of literature. *Ecancermedicallscience.* 2012;6:284.
91. Rekhi B, Deodhar KK, Maheshwari A, Menon S, Kerkar R, Bajpai J, et al. Clinicopathological spectrum of 19 adenosarcomas of female genital tract, including uncommon clinical associations and immunohistochemical profile, reviewed at a single institution. *Indian J Pathol Microbiol.* 2012;55(3):326-32.
92. Eichhorn JH, Young RH, Clement PB, Scully RE. Mesodermal (mullerian) adenosarcoma of the ovary: a clinicopathologic analysis of 40 cases and a review of the literature. *Am J Surg Pathol.* 2002;26(10):1243-58.
93. Kahyaoglu S, Kahyaoglu I, Sirvan L, Sengul I, Timur H, Mollamahmutoglu L. Female Adnexial Tumor of Probable Wolffian Origin (FATWO) without Ki-67 Expression Reflecting Low Malignant Potential in a 55-Year-Old Woman. *Eurasian J Med.* 2012;44(3):172-5.
94. Berton-Rigaud D, Devouassoux-Shisheboran M, Ledermann JA, Leitao MM, Powell MA, Poveda A, et al. Gynecologic Cancer InterGroup (GCIG) consensus review for uterine and ovarian carcinosarcoma. *Int J Gynecol Cancer.* 2014;24(9 Suppl 3):S55-60.
95. Shylasree TS, Bryant A, Athavale R. Chemotherapy and/or radiotherapy in combination with surgery for ovarian carcinosarcoma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013(2):CD006246.
96. Rauh-Hain JA, Shoni M, Schorge JO, Goodman A, Horowitz NS, del Carmen MG. Prognostic determinants in patients with uterine and ovarian carcinosarcoma. *J Reprod Med.* 2013;58(7-8):297-304.
97. George EM, Herzog TJ, Neugut AI, Lu YS, Burke WM, Lewin SN, et al. Carcinosarcoma of the ovary: natural history, patterns of treatment, and outcome. *Gynecol Oncol.* 2013;131(1):42-5.

98. Rauh-Hain JA, Growdon WB, Rodriguez N, Goodman AK, Boruta DM, 2nd, Schorge JO, et al. Carcinosarcoma of the ovary: a case-control study. *Gynecol Oncol.* 2011;121(3):477-81.
99. del Carmen MG, Birrer M, Schorge JO. Carcinosarcoma of the ovary: a review of the literature. *Gynecol Oncol.* 2012;125(1):271-7.
100. Lee IH, Choi CH, Hong DG, Song JY, Kim YJ, Kim KT, et al. Clinicopathologic characteristics of granulosa cell tumors of the ovary: a multicenter retrospective study. *J Gynecol Oncol.* 2011;22(3):188-95.
101. Shim SH, Lee SJ, Kim DY, Kim J, Kim SN, Kang SB, et al. A Long-term follow-up study of 91 cases with ovarian granulosa cell tumors. *Anticancer Res.* 2014;34(2):1001-10.
102. Lauszus FF, Petersen AC, Greisen J, Jakobsen A. Granulosa cell tumor of the ovary: a population-based study of 37 women with stage I disease. *Gynecol Oncol.* 2001;81(3):456-60.
103. Sun HD, Lin H, Jao MS, Wang KL, Liou WS, Hung YC, et al. A long-term follow-up study of 176 cases with adult-type ovarian granulosa cell tumors. *Gynecol Oncol.* 2012;124(2):244-9.
104. Fox H. Pathologic prognostic factors in early stage adult-type granulosa cell tumors of the ovary. *Int J Gynecol Cancer.* 2003;13(1):1-4.
105. Zhang M, Cheung MK, Shin JY, Kapp DS, Husain A, Teng NN, et al. Prognostic factors responsible for survival in sex cord stromal tumors of the ovary--an analysis of 376 women. *Gynecol Oncol.* 2007;104(2):396-400.
106. Koulouris CR, Penson RT. Ovarian stromal and germ cell tumors. *Semin Oncol.* 2009;36(2):126-36.
107. Colombo N, Peiretti M, Garbi A, Carinelli S, Marini C, Sessa C, et al. Non-epithelial ovarian cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2012;23 Suppl 7:vii20-6.
108. Zola P, Macchi C, Cibula D, Colombo N, Kimmig R, Maggino T, et al. Follow-up in Gynecological Malignancies: A State of Art. *Int J Gynecol Cancer.* 2015;25(7):1151-64.
109. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines): Ovarian Cancer Including Fallopian Tube Cancer and Primaty Peritoneal Cancer. 2017.
110. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Management of Female Malignant Ovarian Germ Cell Tumours (Scientific Impact Paper No.52). 2016.
111. Forstner R, Thomassin-Naggara I, Cunha TM, Kinkel K, Masselli G, Kubik-Huch R, et al. ESUR recommendations for MR imaging of the sonographically indeterminate adnexal mass: an update. *Eur Radiol.* 2017;27(6):2248-57.
112. Murugaesu N, Schmid P, Dancey G, Agarwal R, Holden L, McNeish I, et al. Malignant ovarian germ cell tumors: identification of novel prognostic markers and long-term outcome after multimodality treatment. *J Clin Oncol.* 2006;24(30):4862-6.
113. Mangili G, Ottolina J, Gadducci A, Giorda G, Breda E, Savarese A, et al. Long-term follow-up is crucial after treatment for granulosa cell tumours of the ovary. *Br J Cancer.* 2013;109(1):29-34.
114. Taira Y, Hirakawa M, Nagayama C, Ikemiyagi K, Touma T, Tokashiki M. Successful treatment of adult-type granulosa cell tumor of the ovary by palliative radiotherapy. *J Obstet Gynaecol Res.* 2012;38(2):461-5.
115. Alhilli MM, Long HJ, Podratz KC, Bakkum-Gamez JN. Aromatase inhibitors in the treatment of recurrent ovarian granulosa cell tumors: brief report and review of the literature. *J Obstet Gynaecol Res.* 2012;38(1):340-4.

116. Korach J, Perri T, Beiner M, Davidzon T, Fridman E, Ben-Baruch G. Promising effect of aromatase inhibitors on recurrent granulosa cell tumors. *Int J Gynecol Cancer*. 2009;19(5):830-3.
117. Hardy RD, Bell JG, Nicely CJ, Reid GC. Hormonal treatment of a recurrent granulosa cell tumor of the ovary: case report and review of the literature. *Gynecol Oncol*. 2005;96(3):865-9.
118. Gershenson DM, Miller AM, Champion VL, Monahan PO, Zhao Q, Cella D, et al. Reproductive and sexual function after platinum-based chemotherapy in long-term ovarian germ cell tumor survivors: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol*. 2007;25(19):2792-7.
119. Singh P, Oehler MK. Hormone replacement after gynaecological cancer. *Maturitas*. 2010;65(3):190-7.
120. Geetha P, Nair MK. Granulosa cell tumours of the ovary. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2010;50(3):216-20.
121. Wells M, Macmillan M, Raab G, MacBride S, Bell N, MacKinnon K, et al. Does aqueous or sucralfate cream affect the severity of erythematous radiation skin reactions? A randomised controlled trial. *Radiother Oncol*. 2004;73(2):153-62.
122. 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 among 284 breast cancer patients. *Breast Cancer*. 2006;13(3):300-7.
123. Jagsi R, Griffith KA, Koelling T, Roberts R, Pierce LJ. Rates of myocardial infarction and coronary artery disease and risk factors in patients treated with radiation therapy for early-stage breast cancer. *Cancer*. 2007;109(4):650-7.
124. Kaufman EL, Jacobson JS, Hershman DL, Desai M, Neugut AI. Effect of breast cancer radiotherapy and cigarette smoking on risk of second primary lung cancer. *J Clin Oncol*. 2008;26(3):392-8.
125. Macdonald G, Kondor N, Yousefi V, Green A, Wong F, Aquino-Parsons C. Reduction of carboxyhaemoglobin levels in the venous blood of cigarette smokers following the administration of carbogen. *Radiother Oncol*. 2004;73(3):367-71.
126. Sharp L, Johansson H, Hatschek T, Bergenmar M. Smoking as an independent risk factor for severe skin reactions due to adjuvant radiotherapy for breast cancer. *Breast*. 2013;22(5):634-8.
127. Peterson C. [Natural remedies--self care at your own risk! Danger of unknown adverse effects and interactions with "common" medications]. *Lakartidningen*. 2005;102(44):3200-1.
128. Malekzadeh F, Rose C, Ingvar C, Jernstrom H. [Natural remedies and hormone preparations--potential risk for breast cancer patients. A study surveys the use of agents which possibly counteract with the treatment]. *Lakartidningen*. 2005;102(44):3226-8, 30-1.
129. Tonnesen H, Nielsen PR, Lauritzen JB, Moller AM. Smoking and alcohol intervention before surgery: evidence for best practice. *Br J Anaesth*. 2009;102(3):297-306.
130. Nath B, Li Y, Carroll JE, Szabo G, Tseng JF, Shah SA. Alcohol exposure as a risk factor for adverse outcomes in elective surgery. *J Gastrointest Surg*. 2010;14(11):1732-41.
131. Bradley KA, 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. *J Gen Intern Med*. 2011;26(2):162-9.



KAPITEL 21

Relevanta länkar

Nationella vårdprogrammet för Äggstockscancer 2012

<http://www.cancercentrum.se>

Gynsam-Gyncancerföreningarnas Nationella Samarbetsorganisation

www.gynsam.se

Ung cancer

<http://www.ungcancer.se>

Vårdguiden

www.vardguiden.se

INCA- regionalt cancercentrums plattform för kvalitetsregister

www.incanet.se

KAPITEL 22

Vårdprogramgruppen

22.1. Vårdprogramgruppens sammansättning

Vårdprogramgruppen består av en representant för gynekologisk tumörkirurgi, en för gynekologisk onkologi, en för bild- och funktionsmedicin och en representant för patologi/cytologi från de sju regionsjukhusen i Sverige. Dessa personer har utsetts av respektive linjeorganisation. Därutöver består vårdprogramgruppen av två sjuksköterskerepresentanter, en representant från gyncancerföreningarnas nationella samarbetsorganisation (Gynsam) och komplementära experter som representerar vissa kunskapsområden. I vårdprogramgruppen ingår stödresurser från Regionalt cancercentrum väst med sjuksköterska, monitor och statistiker.

22.2. Vårdprogramgruppen

Norra regionen:

Ulrika Ottander, medicine doktor, överläkare, kvinnokliniken

Kristina Aglund, överläkare, onkologiska kliniken

Katrine Åhlström Riklund, professor, överläkare, Bild- och funktionsmedicin, Nuklearmedicin

Eva Lundin, universitetslektor, överläkare, kliniken för klinisk patologi/cytologi

samtliga vid Norrlands Universitetssjukhus

Uppsala-Örebro regionen:

Karin Stålberg, medicine doktor, överläkare, kvinnokliniken

Bengt Tholander, medicine doktor, överläkare, onkologiska kliniken

Antonina Bergman, medicine doktor, överläkare, Bild- och funktionsmedicinskt centrum/Röntgen

Anna Tolf, överläkare, kliniken för klinisk patologi/cytologi samtliga vid Akademiska sjukhuset

Fatma Bäckman, överläkare, kvinnokliniken

Per Ingverud, överläkare, Bild-och funktionsmedicin

samtliga vid Universitetssjukhuset Örebro

Stockholm-Gotlandregionen:

Sahar Salehi, biträdande överläkare, sektionen för gynekologisk cancer

Angelique Flöter Rådestad, docent, överläkare, sektionen för gynekologisk cancer, adjungerad

Elisabet Hjerpe, medicine doktor, överläkare, onkologiska kliniken



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

Sydöstra regionen:

Preben Kjølhede, professor, universitetsöverläkare, kvinnokliniken
Gabriel Lindahl, doktorand, specialistläkare, onkologiska kliniken
Isidro Albert Garcia, överläkare, röntgenkliniken
Julia Bak, överläkare, klinisk patologi och genetik, Diagnostikcentrum
Elisabeth Åvall Lundqvist professor, överläkare, adjungerad, onkologiska kliniken
samtliga vid Universitetssjukhuset i Linköping

Västra Götalandsregionen:

Pernilla Dahm-Kähler, medicine doktor, överläkare, kvinnokliniken
Maria Dimoula, specialistläkare överläkare, onkologiska kliniken
Henrik Leonhardt, överläkare, radiologiska kliniken
Claudia Matteio, kliniken för klinisk patologi/cytologi
samtliga vid Sahlgrenska Universitetssjukhuset

Södra regionen:

Christer Borgfeldt, docent, överläkare, kvinnokliniken
Susanne Malander, medicine doktor, överläkare, onkologiska kliniken
Katerina Håkansson, specialistläkare, BFC Röntgen
Anna Måsbäck, medicine doktor, överläkare, Klinisk patologi, Lund, Labmedicin Skåne
samtliga vid Skånes Universitetssjukhus Lund

Sjuksköterskerepresentanter:

Carina Melander Bergström, sjuksköterska, onkologiska kliniken, Karolinska
Universitetssjukhuset
Jennie Ekeberg, sjuksköterska, Kvinnokliniken Lund, Skånes Universitetssjukhus
Lotta Eriksson, sjuksköterska. Universitetssjukhuset Linköping

Patientrepresentant från Gyncancerföreningarnas nationella samarbetsorganisation (Gynsam)

Margaretha Sundsten, ordförande Gynsam

22.3. Adjungerade författare

Patologi:

Anne-Marie Jacobsen, medicine doktor, överläkare, kliniken för klinisk patologi/cytologi, Capio

Ultraljud:

Elisabeth Epstein, docent, överläkare, kvinnokliniken, Södersjukhuset

Redaktionskommittén består av Elisabeth Åvall Lundqvist, Christer Borgfeldt (sammankallande), Angelique Flöter Rådestad och Malin Samuelsson.

22.4. Stödteam

Verksamma vid Regionalt cancercentrum väst:

Christian Staf, statistiker

Malin Samuelsson, utvecklingsledare vård

Susanne Amsler Nordin, administrativ koordinator

22.5. Vårdprogrammets förankring

Ett färdigt förslag till första upplagan till vårdprogram har skickats ut på remiss till Svensk sjuksköterskeförening, Svensk förening för onkologi, Svensk förening för obstetrik och gynekologi, Svensk förening för patologi, Svensk förening för bild- och funktionsmedicin samt till Gyncancerföreningarnas nationella samarbetsorganisation (Gynsam). Vårdprogramgruppen har efter bearbetning lämnat nytt förslag och som via RCC skickats ut på remiss till linjeorganisationerna. Därefter har vårdprogramgruppen gjort en bearbetning och lämnat ett slutligt förslag som RCC i Samverkan fastställt och publicerat.

Vid denna andra uppdaterade version har mindre förändringar genomförts som dock inte ändrar grunderna för utredning eller behandling. Vårdprogramgruppen har därför valt att skicka ut den uppdaterade versionen med en förenklad remissgranskning motsvarande remissomgång 1.

BILAGA 1

Ultraljudsdiagnostik icke-epiteliala ovarialtumörer

Icke-epiteliala ovarialtumörer är ovanliga och består av en heterogen grupp tumörer med olika histologi och morfologiska karakteristika. Många av tumörerna förekommer oftare hos unga kvinnor med fertilitetsönskemål, vilket ställer stora krav på utredning och behandling. En erfaren ultraljudsspecialist kan med hjälp av "pattern recognition" skilja på benigna och maligna adnexexpansiviteter med en sensitivitet på 90 %, och en specificitet på 94 %, enligt en multicenterstudie inkluderande 3 511 patienter. Majoriteten icke epiteliala ovarial tumörer är solida, oregelbundna och välvaskulariserade och framstår därför som malignitetssuspekta. Nedan följer beskrivning för en rad icke-epiteliala tumörer som har karakteristisk ultraljudsmorfologi.

Dysgerminom

Dysgerminom är den vanligaste typen av groddcelltumör. Förekommer ofta hos unga kvinnor, 80 % är yngre än 30 år. AFP, hCG produktion förekommer, LD kan vara förhöjt. Sällsynta hos postmenopausala kvinnor. Bilaterala tumörer ses hos 10-15 % av kvinnorna. Tumörerna är solida, lobulerade, välvaskulariserade och ofta stora (10-15 cm) vid diagnos. Se bild 1.



Bild 1. Snabbväxande dysgerminom hos 22 årig gravid kvinna med förhöjt S-LD.

Omogna teratom

Benigna teratom d.v.s. dermoider är vanligt förekommande. Dermoider kan till exempel innehålla talg, brosk, ben, tänder och hår. Talginnehållande dermoider kastar smutsiga ljusa skuggor liknande de som man ser i gasförande tarm, vilket gör dem svåra att se med ultraljud och lätta att missa om man bara ultraljudsundersöker och inte palperar patienten! Tänder, brosk och ben ses som hyperekogena strukturer och hår ses som ekogena vita linjer. Vanligen ses inga solida vaskulariserade partier i benigna dermoider. Undantag är om det förekommer tyreoidavvävnad (Struma Ovarii) eller neurogen vävnad. Vid struma Ovarii ses oftast solid vaskulariserad vävnad i kombination med cystiska strukturer, se bild 2. Det är svårt att utesluta omoget teratom vid förekomst av solid vävnad, men det tycks förekomma omogna teratom där man med ultraljud inte kunnat detektera solid vävnad. Många gånger kan det dock vara svårt att bedöma teratom eftersom förekomst av talg, brosk hår mm kastar skuggor som försvårar bedömningen.



Bild 2. Struma Ovarii, notera hyperekogen solid vävnad till höger i bild.



Bild 3. Omoget teratom, notera oregelbunden struktur.

Gulesäckstumör

Ovanlig och högmalign tumör, uppträder ofta hos unga kvinnor (vanligen 10-30 år). Förekommer ibland i samband med graviditet, nästan alla har förhöjt S-AFP. Stora studier saknas som beskriver ultraljudsmorfologin eftersom tumören är ovanlig. Enligt fallbeskrivningar är tumören är oftast unilateral, stor (10-20 cm), solid, välvaskulariserad och nekros kan förekomma (Bild 4).

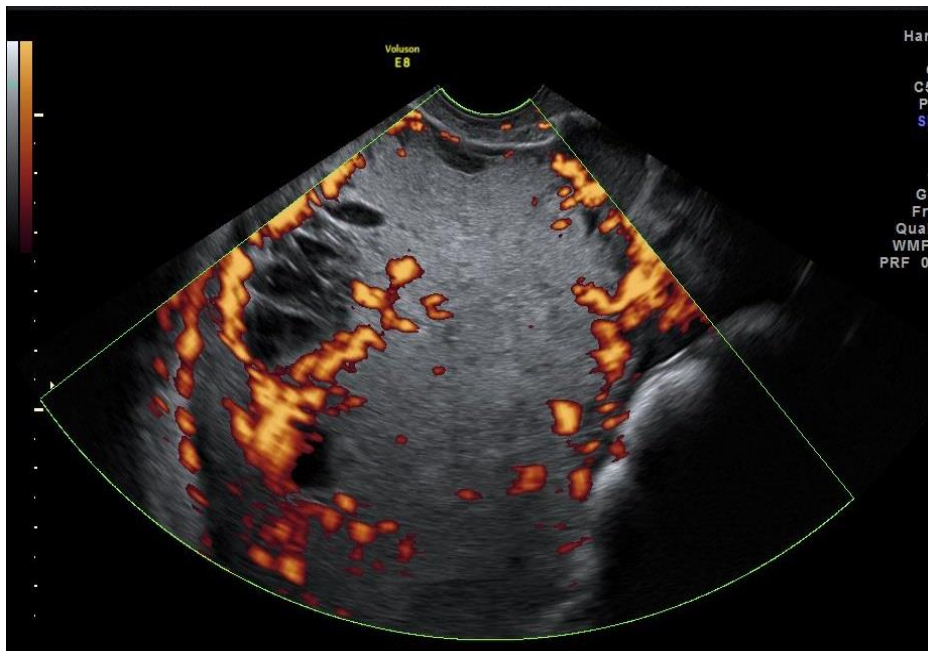


Bild 4 Gulesäckstumör, "Yolksac tumor/ Endodermal sinus tumor", hos 25-årig patient som sökt p.g.a. blödningsrubbingar, förhöjt AFP.

Choriocarcinom

Choriocarcinom kan antingen uppkomma primärt i ovariet utan föregående graviditet eller vara en del i en graviditetsrelaterad trofoblastsjukdom. Eftersom dessa tumörer producerar hCG uppstår ofta diagnostiska svårigheter - rör det sig om en ektopisk graviditet, en "ektopisk" trofoblast sjukdom en trofoblastsjukdom med metastas till ovariet eller en icke-graviditesrelaterad primär ovarialtumör? Det finns ett flertal fallbeskrivningar publicerade men inga större studier. Choriocarcinom i uterus ses som en resistens i myometiet med dilaterade patologiska blodkärl med lågresistent blodflöde.

Granulosacellstumörer

Är ofta östrogenproducerade och förekommer hos kvinnor i alla åldrar. I en serie på 23 fall beskrivs tumörerna som; ensidig, solid eller flerrummig solid (många gånger solid med små cystisk hålrum s.k. "Schweizerost", med rikligt blodflöde, oregelbunden ekogenicitet med en medeldiameter på 10 cm³ (Bild 5).



Bild 5. Granulosacellstumör hos 30 årig kvinna med blödningsrubbningsar och infertilitet

Fibrom – fibrotekom – tekom

Fibrom är den vanligaste benigna könssträngs-stromacellstumören⁸. Fibrom är inte östrogenproducerande och uppkommer från de kollagen producerade spolcellerna. Fibrom är oftast (95 %) unilaterala, stora tumörer (uppemot 10-15 cm), endast en 1/3 är mindre än 3 cm (Bild 6). Fibrotekom är också en benign tumör som uppkommer från stroma cellerna. Fibrom och fibrotekom har en liknande ultraljudsbild, se bild 6 och 7. De är solida runda, ovala eller lätt lobulerade tumörer med regelbunden eller lätt oregelbunden ekogenicitet. Blodflödet är sparsamt till måttligt, tumörerna är "täta" och kastar ofta randiga skuggor (liksom vid myom), cystiska hålrum kan förekomma och är framträdande i en minoritet av fallen. Meigs syndrom, se kapitlet Histopatologi, förekommer i 10 % av fallen, men i hela 40 % av fallen då fibromen är > 10 cm stora. CA-125 är förhöjt hos 1/3 av kvinnor med fibrom. Ibland kan det vara svårt att skilja fibrom/fibrotekom från maligna tumörer, då de kan gå med ascites, och förhöjt CA-125. Skuggbildning, tät tumör och sparsamt blodflöde kan i dessa fall stödja en benign diagnos. Tekom är benigna tumörer som ofta är östrogenproducerande.

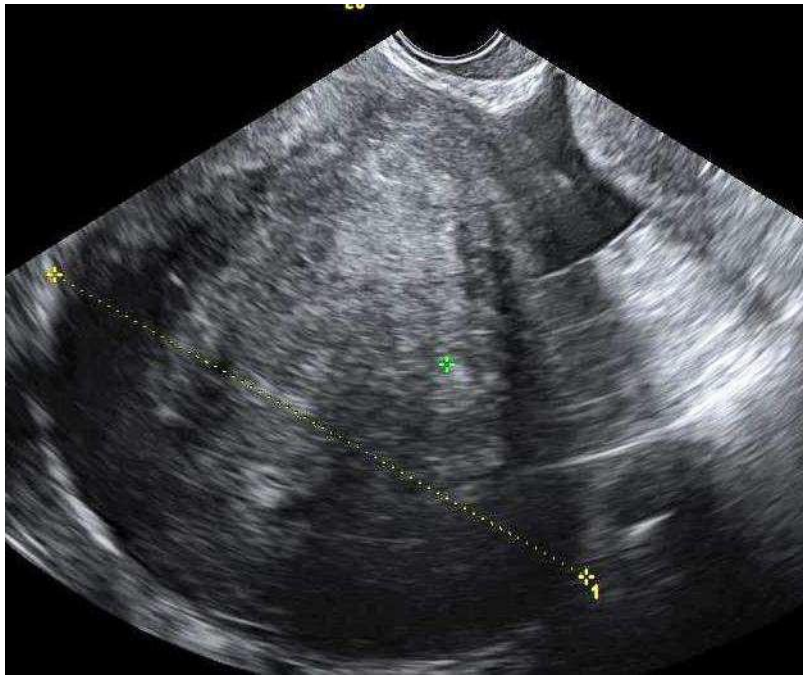


Bild 6. Fibrom



Bild 7. Tekom

Sertoli-Leydig tumörer

Förekommer hos kvinnor i alla åldrar, ger ofta endokrina symptom. I en serie på 23 patienter fann man att tumören var helt solid i 60 % av fallen och innehöll en solid komponent i 96 % av fallen⁵. De flesta tumörerna är ensidiga, solida eller har solida komponenter som är måttligt till rikligt vaskulariserade. Leydigcell tumörer är ofta små solida tumörer (1-3cm), (Bild 8), Sertolicelltumörer är också solida men kan vara något större (4-7cm), medan Sertoli-Leydigcelltumörer är antingen solida små till mellanstora (3-7 cm eller flerrummiga till solida med ett stort antal hålrum och solida partier.

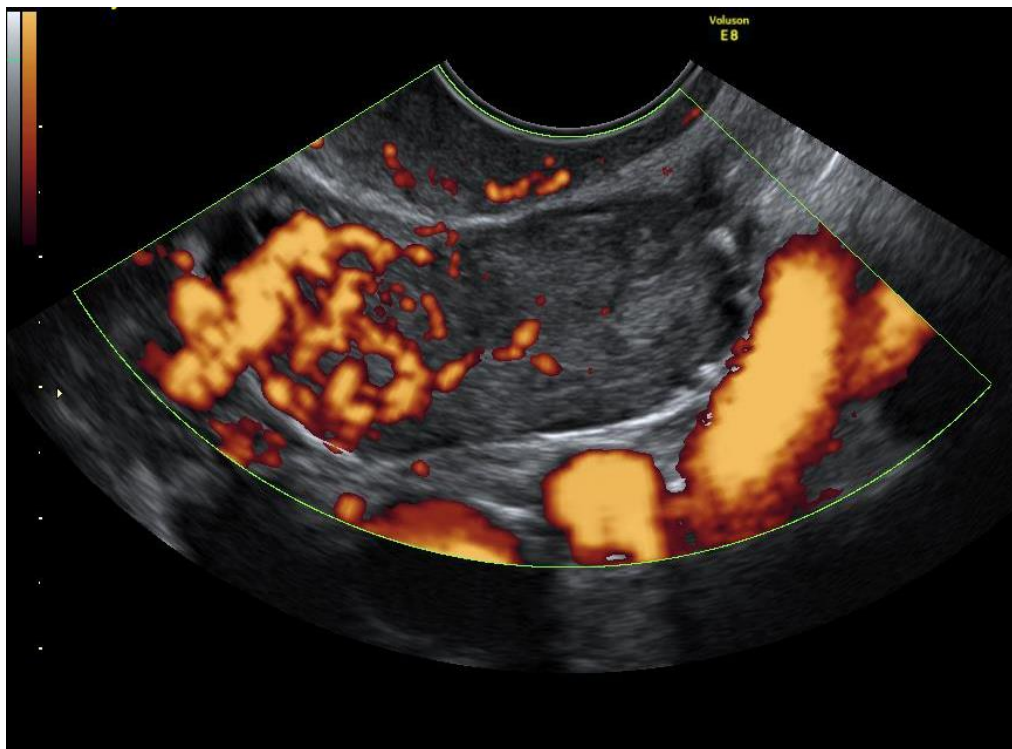


Bild 8. Leydig celltumör hos 73 årig kvinna med ökad libido, klitoris hypertrofi och viriliserade symptom. Notera liten välvaskulariserad tumör

Metastaser till ovariet

Det är relativt vanligt förekommande med metastaser i ovarierna från andra maligna tumörer, vanligast förekommande är metastaser från kolorektal, övre GI, ventrikel, lymfom och bröstcancer. Det finns studier som har visat att metastaser från lymfom, bröst-, och ventrikelcancer ofta är solida medan metastaser från colorektal, gallblåse, pancreascancer ofta är flerrummigasolida med inslag av nekros 10,11 (Bild 9-12). Vid spridd bukmalignitet kan vara svårt att tala skilja primär ovarialcancer från metastaserade cancer av annan genes, inslag av tumörnekros, avsaknad av ovarialtumör talar dock för icke ovariell genes. Transvaginal eller transabdominell mellanålsbiopsi är en snabb enkel minimal-invasiv metod att fastställa tumörens primaritet.



Bild 9. Coloncancermetastas hos 19 årig kvinna i HNPCC familj.



Bild 10. "Krukenberg tumor", ventrikeltumormetastas

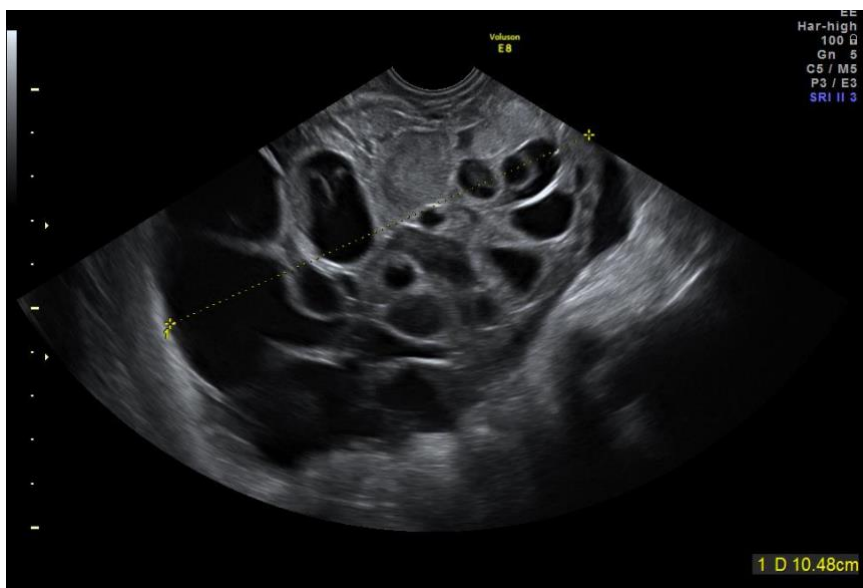


Bild 11. Flerrummig solid pancreas cancer metastas.



Bild 12. Solid bröstcancer metastas

Referenser

- D. Timmerman, L. Valentin, T. H. Bourne, W. P. Collins, H. Verrelst and I. Vergote. Terms, definitions and measurements to describe the sonographic features of adnexal tumors: a consensus opinion from the International Ovarian Tumor Analysis (IOTA) Group. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000; 16: 500-505.
- L. Valentin, L. Ameye, L. Savelli, R. Fruscio, F. P. Leone, A. Czekierdowski, A. A. Lissoni, D. Fischerova, S. Guerriero, C. Van Holsbeke, S. Van Huffel and D. Timmerman. Adnexal masses difficult to classify as benign or malignant using subjective assessment of gray-scale and Doppler ultrasound findings: logistic regression models do not help. *Ultrasound Obstet Gynecol*; 38: 456-465.
- C. Van Holsbeke, E. Domali, T. K. Holland, R. Achten, A. C. Testa, L. Valentin, D. Jurkovic, P. Moerman and D. Timmerman. Imaging of gynecological disease (3): clinical and ultrasound characteristics of granulosa cell tumors of the ovary. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008; 31: 450-456.
- S. Guerriero, A. C. Testa, D. Timmerman, C. Van Holsbeke, S. Ajossa, D. Fischerova, D. Franchi, F. P. Leone, E. Domali, J. L. Alcazar, G. Parodo, F. Mascilini, B. Virgilio, V. N. Demidov, J. Lipatenkova and L. Valentin. Imaging of gynecological disease (6): clinical and ultrasound characteristics of ovarian dysgerminoma. *Ultrasound Obstet Gynecol*; 37: 596-602.
- V. N. Demidov, J. Lipatenkova, O. Vikhareva, C. Van Holsbeke, D. Timmerman and L. Valentin. Imaging of gynecological disease (2): clinical and ultrasound characteristics of Sertoli cell tumors, Sertoli-Leydig cell tumors and Leydig cell tumors. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008; 31: 85-91.
- Q. Zhou, X. Y. Lei, Q. Xie and J. D. Cardoza. Sonographic and Doppler imaging in the diagnosis and treatment of gestational trophoblastic disease: a 12-year experience. *J Ultrasound Med* 2005; 24: 15-24.
- Savelli L, Testa AC, Timmerman D, Paladini D, Ljungberg O, Valentin L. Imaging of gynecological disease (4): clinical and ultrasound characteristics of struma ovarii. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2008 Aug;32(2):210-9.
- Sivanesaratnam V, Dutta R, Jayalakshmi P. Ovarian fibroma--clinical and histopathological characteristics. *Int J Gynaecol Obstet*. 1990 Nov;33(3):243-7.
- Paladini D, Testa A, Van Holsbeke C, Mancari R, Timmerman D, Valentin L. Imaging in gynecological disease (5): clinical and ultrasound characteristics in fibroma and fibrothecoma of the ovary. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2009 Aug;34(2):188- 95.
- Zikan M, Fischerova D, Pinkavova I, Dundr P, Cibula D. Ultrasonographic appearance of metastatic non-gynecological pelvic tumors. *Ultrasound Obstet Gynecol*. Feb;39(2):215-25.
- Testa AC, Ferrandina G, Timmerman D, Savelli L, Ludovisi M, Van Holsbeke C, et al. Imaging in gynecological disease (1): ultrasound features of metastases in the ovaries differ depending on the origin of the primary tumor. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2007 May;29(5):505-11.
- Fischerova D, Cibula D, Dundr P, Zikan M, Calda P, Freitag P, et al. Ultrasound-guided tru-cut biopsy in the management of advanced abdomino-pelvic tumors. *Int J Gynecol Cancer*. 2008 Jul-Aug;18(4):833-7.



Regionala cancercentrum – landstingens och regionernas nationella samverkan inom cancervården.
Med patienter och närstående för hela människan, i dagens och framtidens cancervård.
www.cancercentrum.se