

Äggstockscancer med epitelial histologi

Nationellt vårdprogram

2023-04-11 Version 4.2

Innehållsförteckning

Kapitel 1	9
Sammanfattning	9
1.1 Stadieindelning enligt FIGO	11
Kapitel 2	12
Inledning	12
2.1 Vårdprogrammets giltighetsområde	12
2.2 Förändringar jämfört med tidigare version	12
2.3 Standardiserat vårdförlopp	13
2.4 Lagstöd	13
2.5 Evidensgradering	14
Kapitel 3	15
Mål med vårdprogrammet.....	15
Kapitel 4	16
Bakgrund och orsaker	16
4.1 Epidemiologi	16
4.1.1 Incidens	16
4.1.2 Dödlighet och relativ överlevnad.....	17
4.2 Orsaker	19
4.3 Riskfaktorer	20
4.3.1 Äftlighet och genetiska riskfaktorer.....	20
4.3.2 Ålder vid menarche och menopaus	20
4.3.3 Hormonell substitutionsterapi	21
4.3.4 Infertilitet och fertilitetsstimulerande läkemedel	21
4.3.5 Endometrios	21
4.4 Skyddande faktorer	22
4.4.1 Graviditet och paritet	22
4.4.2 Amning	22
4.4.3 P-piller	22
4.4.4 Tubarligation, salpingektomi, salpingooforektomi, hysterektomi.....	22
4.4.5 NSAID och aspirin	23
Kapitel 5	24
Primär prevention och faktorer som påverkar risken för äggstockscancer	24
5.1 Levnadsvanor	24
5.1.1 Kost	24
5.1.2 Fysisk aktivitet	24
5.1.3 Längd och vikt	24
5.1.4 Rökning	25
5.1.5 Alkohol.....	25

Kapitel 6	26
Screening och ärftlighet	26
6.1 Screening av asymtomatiska kvinnor utan påvisad ärftlig risk	26
6.2 Ärftlighet.....	27
6.2.1 Utredning av misstänkt ärftlighet	27
6.2.2 Ärftliga varianter	28
6.3 Uppföljning och omhändertagande vid ärftlighet för äggstockscancer	30
6.3.1 Bakgrund	30
6.3.2 Hereditära bröst- och ovarialcancersyndromet (HBOC)	30
6.3.3 Lynchs syndrom	31
6.3.4 BRIP1, PALB2, RAD51C och RAD51D	31
6.3.5 Profylaktisk kirurgi vid hereditära bröst- och ovarialcancersyndromet (HBOC)	31
6.3.6 Hormonell antikonception och substitution	32
Kapitel 7	33
Symtom och tidig utredning	33
7.1 Alarmsymtom och kliniska fynd	33
7.2 Ingång till standardiserat vårdförlopp	34
7.3 Utredning av patienter som inte uppfyller kriterierna för välgrundad misstanke	34
Kapitel 8	35
Diagnostik.....	35
8.1 Utredning enligt standardiserat vårdförlopp	35
8.1.1 Filterfunktion	35
8.1.2 Beräkning av risk of malignancy index, RMI	35
8.1.3 Simple rules – och pattern recognition definition	35
8.1.4 Datortomografi (DT) och positionemissionsdatortomografi (PET)	36
8.1.5 Magnetresonanstomografi (MRT).....	37
8.2 Handläggning av adnexexpansivitet.....	38
8.3 Handläggning av seröst tubar-intraepitelialt carcinom (STIC) vid riskreducerande salpingooforektomi	38
8.4 Diagnosbesked	39
8.5 Omvårdnad och rehabilitering	40
Kapitel 9	41
Kategorisering av tumören.....	41
9.1 Patologins roll i den diagnostiska processen	41
9.2 Patologins roll i preoperativ tumördiagnostik	41
9.2.1 Preoperativ diagnostik	41
9.2.2 Preoperativ diagnostik – eftergranskning av PAD	42
9.3 Anvisningar för provtagarens hantering av provet	42
9.3.1 Preparatomhändertagande.....	43
9.4 Anamnestisk remissinformation	44
9.5 Klassificering av tumören	45
9.6 Angående de vanligaste tumörtyperna	46
9.6.1 Om serös cancer	46
9.6.2 Endometriös	47
9.6.3 Endometrioid äggstockscancer	47

9.6.4	Klarcellig äggstockscancer	47
9.6.5	Mucinös äggstockscancer	47
9.6.6	Metastas	48
9.7	Klassificering av borderlinetumörer	48
9.7.1	Serös borderlinetumör (ICD-O 8442/1, mikropapillär typ 8460/2).....	48
9.7.2	Mucinös borderlinetumör (ICD-O 8472/1).....	49
9.7.3	Seromucinös borderlinetumör (ICD-O 8474/1).....	49
9.7.4	Endometrioid borderlinetumör (ICD-O 8380/1).....	49
9.7.5	Klarcellig borderlinetumör (ICD-O 8313/1)	49
9.7.6	Borderline-Brennertumör (ICD-O 9000/1).....	50

Kapitel 10	51
Multidisciplinär konferens	51

Kapitel 11	53
Primärbehandling	53

11.1	Val av behandling	53
11.2	Kirurgisk behandling av epitelial äggstockscancer	53
11.2.1	Kirurgi vid stadium I	53
11.2.2	Kirurgi vid stadium II–IIIB.....	54
11.2.3	Kirurgi vid stadium IIIC–IV	55
11.2.4	Per- och postoperativa komplikationer	59
11.2.5	Perioperativ vård	59
11.2.6	Fertilitetsbevarande kirurgisk behandling vid stadium I	60
11.2.7	Laparoskopisk kirurgi vid tidig äggstockscancer.....	62
11.3	Medikamentell onkologisk primärbehandling	63
11.3.1	Medikamentell onkologisk primärbehandling vid stadium I	63
11.3.2	Medikamentell onkologisk primärbehandling vid stadium II–IV	66
11.3.3	Angiogeneshämmande behandling vid primärbehandling	73
11.3.4	PARP-hämmare	74
11.3.5	PARP-hämmare i förhållande till kirurgi och strålbehandling	80
11.3.6	Immunterapi vid primärbehandling	81
11.3.7	Tumörutvärdering under medicinsk behandling.....	81
11.4	Fertilitetsbevarande behandling	82

Kapitel 12	83
Behandling vid återfall	83

12.1	Kirurgi	84
12.2	Medikamentell onkologisk behandling vid återfall.....	85
12.3	Endokrin behandling och strålbehandling.....	86
12.4	Angiogeneshämmare	86
12.5	PARP-hämmare vid återfall.....	88
12.5.1	Behandling med PARP-hämmare vid platinumkänsligt återfall.....	88
12.6	Immunterapi vid återfall.....	91
12.7	BRAF- och MEK-hämmare vid återfall av lågggradig serös cancer	91

Kapitel 13	93
Borderlinetumörer	93

13.1	Epidemiologi	93
------	--------------------	----

13.2	Borderlinetumörer – prognostiska faktorer	94
13.3	Borderlinetumörer – kirurgi	94
13.3.1	Kirurgisk modalitet	95
13.3.2	Invasiva implantat – låggradig serös cancer	95
13.4	Medicinsk behandling ges inte vid borderlinetumörer	95
13.5	Återfall	95
13.6	Uppföljning	95
Kapitel 14		97
Graviditet och äggstockscancer		97
14.1	Diagnostiska metoder under graviditet	98
14.2	Differentialdiagnostik och handläggning vid misstänkt malign adnexexpansivitet	98
14.3	Kirurgi	99
14.4	Onkologisk behandling	99
14.4.1	Platinumpreparat	101
14.4.2	Mitoshämmare	101
14.4.3	Taxaner	101
14.4.4	Podofyllotoxinderivat	101
14.4.5	Alkylerare	101
14.4.6	Antracykliner	101
14.4.7	Antimetaboliter	102
14.5	Komplikationer och långtidseffekter hos barn	102
Kapitel 15		103
Palliativ vård och insatser		103
15.1	Behandling av subileus/ileus	103
15.2	Behandling av malign ascites	104
Kapitel 16		105
Omvårdnad och rehabilitering		105
16.1	Kontaktsjuksköterska	105
16.2	Min vårdplan	105
16.3	Aktiva överlämningar	106
16.4	Löpande cancerrehabilitering	106
16.4.1	Regelbunden behovsbedömning för patienter och närstående	106
16.4.2	Grundläggande och specialiserad rehabilitering	106
16.4.3	Bedömningsinstrument	106
16.5	Omvårdnad vid äggstockscancer	107
16.5.1	Hårfall (alopeci)	107
16.5.2	Illamående och kräkningar som är cytostatikautlösta	107
16.5.3	Trötthet (fatigue)	109
16.5.4	Kognitiv påverkan	109
16.5.5	Nutrition	110
16.5.6	Lymfödem	111
16.5.7	Fysisk aktivitet under behandling med cytostatika	112
16.5.8	Komplikationer vid kirurgi	112
16.5.9	Perifer neuropati	112
16.5.10	Omvårdnad vid behandling med PARP-hämmare	113
16.5.11	PPE, hand-fotsyndromet	117

16.5.12	Prematur menopaus.....	118
16.5.13	Sexuell funktion vid äggstockscancer.....	118
16.5.14	Dyspareuni – smärta vid samlag	119
Kapitel 17	121
Egenvård	121
17.1	Nationella riktlinjer.....	121
17.2	Rökning.....	121
17.3	Komplementär och alternativ medicin	121
17.4	Alkohol	121
17.5	Egenvård vid komplikationer och biverkningar	121
Kapitel 18	122
Uppföljning	122
18.1	Hitta återfall.....	122
18.2	Vad vill patienterna själva med uppföljningsbesöket?.....	123
18.3	Vårdnivå för kontroller	123
18.4	Utredning och behandling av behandlingsrelaterade biverkningar	124
18.5	Postoperativ uppföljning specifikt efter äggstockscancerkirurgi	124
18.6	Uppföljning av borderlinetumörer	124
18.7	Uppföljning av asymtomatiska kvinnor med ärftlig risk	124
18.8	Hormonsubstitution (MHT) efter avslutad primärbehandling.....	125
18.9	Hormonell antikonception och substitution vid HBOC, BRCA-mutation och Lynchs syndrom	125
Kapitel 19	127
Underlag för nivåstrukturer	127
19.1	Motivering och förutsättningar för RCC i samverkans rekommendationer	127
Kapitel 20	129
Kvalitetsregister	129
20.1	Cancerregistret	129
Kapitel 21	130
Kvalitetsindikatorer och målnivåer	130
Kapitel 22	131
Referenser	131
Kapitel 23	167
Länkar, definitioner, förkortningar	167
23.1	Internationella vårdprogram	167
23.2	Definitioner och statistiska begrepp.....	167
23.3	Förkortningar	167

Kapitel 24	170
Vårdprogramgruppen	170
24.1 Vårdprogramgruppens sammansättning	170
24.2 Vårdprogramgruppens medlemmar	170
24.3 Adjungerade författare	172
24.4 Jäv och andra bindningar	172
24.5 Vårdprogrammets förankring	172
Bilaga 1	174
Bilddiagnostik	174
Diagnostik vid adnexexpansivitet	174
Högspecialiserat ultraljud	174
Datortomografi	175
Magnetresonanstomografi	176
Malignitetskriterier	177
Bild- och funktionsmedicinsk preoperativ utredning vid misstänkt äggstockscancer	178
Datortomografi	178
Magnetresonanstomografi	179
¹⁸ FDG-PET-DT	179
Utlåtande	180
Referenser	180
Bilaga 2	183
Biomarkörer BT	183
CA 125 vid epitelial äggstockscancer	183
Provtagningsvariation och felkällor vid tolkning av analysresultat	183
Beräkning av risk of malignancy index (RMI)	184
Beräkningsmodell	184
Uppföljning med CA 125	185
CA 125 under pågående cytostatikabehandling	185
CA 125-kriterier för objektiv respons vid cytostatika enligt GCIG	185
CA 125 vid uppföljning efter behandling	186
Handläggning vid påvisad förhöjd CA 125-nivå i plasma	186
CA 125-nivåer vid mucinös äggstockscancer eller suspekt tidig äggstockscancer	186
Mucinös äggstockscancer	186
Lokaliserad äggstockscancer, stadium I	186
CA 125 vid borderlinetumörer	186
CA 125 vid tubarcancer eller primär peritonealcancer	186
Kompletterande tumörmarkörer i preoperativ differentialdiagnostik	187
HE4	187
Kombinationen HE4 och CA 125 i jämförelse med RMI-index	187
CA 72-4	188
CA 19-9	188
CEA	188
CA 15-3	188
AFP och beta-hCG	188
Inhibin	188
Paneler med multipla tumörmarkörer	189
Tumörmarkörer vid utredning av oklar bukmaligntet: kvoten CA 125/CEA (alternativt CA 19-9)	189
Fördjupningslitteratur	189
Referenser	189

Bilaga 3	191
Infertilitet efter cytostatikabehandling.....	191
Profylax mot ovariell insufficiens.....	192
Fertilitetsbevarande tekniker	193
Referenser	193
Bilaga 4	195
Performance status enligt ECOG/WHO/Zubrod	195
Bilaga 5	196
RECIST version 1.1	196
Referenser	197
Tumörutvärdering enligt GCIG: CA 125 och RECIST.....	198
ERAS-interventioner innefattar i korthet	201
Referenser	205
Bilaga 8	207
Tidigare revideringar.....	207
2022-01-11 Version 4.0	207
2020-06-01	207
2019-04-15	207

KAPITEL 1

Sammanfattning

Här följer en kort sammanfattning av det nationella vårdprogrammet för epitelial äggstockscancer (ovarial-), äggledar- (tubar) och bukhinne- (peritoneal)cancer och epiteliala borderlinetumörer i äggstocken (ovariet).

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

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

Alarmsymtom: Följande symtom bör föranleda snar utredning: ihållande utspänd buk (uppblåsthet), snabb mättnadskänsla eller aptitförlust, bäcken- eller buksmärta, ökande urinträngningar. Även olaga eller postmenopausal blödning bör utredas.

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

WHO-klassifikation: Eitelial äggstockscancer indelas i: höggradig- och låggradig serös cancer, endometrioid cancer, klarcellig cancer och mucinös cancer. Borderlinetumörer med invasiva implantat klassificeras som låggradig serös cancer.

Multidisciplinär konferens (MDK): Alla patienter med misstänkt avancerad äggstockscancer bör diskuteras på en preoperativ MDK.

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

Kirurgisk stadiindelning: Kirurgisk stadiindelning bör göras enligt FIGO-systemet och utföras av en gynekologisk tumörkirurg.

Primär- och återfallsbehandling: Primärbehandlingen består av kirurgi följt av cytostatikabehandling med karboplatin-paklitaxel. Målet vid kirurgi är att uppnå makroskopisk tumörfrihet. Neoadjuvant cytostatikabehandling bör användas i utvalda fall av FIGO-stadium IIIC–IV.

Kvinnor med BRCA-positiv/HRD-positiv och BRCAwt/okänd HRD-status höggradig epitelial äggstockscancer stadium III–IV rekommenderas underhållsbehandling med PARP-hämmare, vid respons på platinumkombination, se avsnittet [11.3.2 Medikamentell onkologisk primärbehandling vid stadium II–IV](#) för preparatval av PARP-hämmare beroende av specificerade faktorer. Patienter med BRCA-negativ/HRD-negativ epitelial äggstockscancer med FIGO-stadium III som har resttumör efter primärkirurgi; eller som behandlats med NACT före fördröjd primärkirurgi; eller som inte genomgår kirurgi alls; samt alla med stadium IV, rekommenderas tillägg med bevacizumab följt av underhållsbehandling med bevacizumab, som vid BRCA-

positiv/HRD-positiv samt höggradig histologi kan kombineras med olaparib. Vid återfallsbehandling rekommenderas bevacizumab i selekterade fall.

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

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

Kvalitetsregistrering: Äggstocks-, äggledar- - och primära peritonealcancerfall registreras via [Svenska kvalitetsregistret för gynekologisk cancer](#).

1.1 Stadieindelning enligt FIGO

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

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

Observera:

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

KAPITEL 2

Inledning

2.1 Vårdprogrammets giltighetsområde

Vårdprogrammet gäller för äggstocks- (ovarial), äggledar- (tubar) och primär bukhinne- (peritoneal)cancer men är begränsat till att omfatta epitelial cancer. Vårdprogrammet gäller även för epiteliala borderlinetumörer. För icke-epiteliala äggstockstumörer hänvisar vi till Nationellt vårdprogram för icke-epiteliala äggstockstumörer. I vårdprogrammet kommer benämningen äggstockscancer att användas för äggstocks-, tubar- och primär peritonealcancer för att förenkla och förkorta benämningen, förutom där det specifikt anges.

Vårdprogrammet är utarbetat av den nationella arbetsgruppen och fastställt av Regionala cancercentrum i samverkan 2022-10-25. Beslut om implementering tas i respektive region i enlighet med överenskomna rutiner. Stödjande regionalt cancercentrum är Regionalt cancercentrum Väst.

Tidigare versioner:

Datum	Beskrivning av förändring
2012-06-13	Version 1.0 fastställd av RCC i samverkan
2013-11-18	Version 1.1 fastställd av RCC i samverkan
2014-01-01	Version 1.2 fastställd av RCC i samverkan
2015-06-03	Version 2.0 fastställd av RCC i samverkan
2019-04-15	Version 3.0 fastställd av RCC i samverkan
2020-06-01	Version 3.1 fastställd av RCC i samverkan
2022-01-11	Version 4.0 fastställd av RCC i samverkan
2022-10-25	Version 4.1 fastställd av RCC i samverkan
2023-04-11	Version 4.2 korrektur av tidigare NVP, se avsnitt 2.2

Tidigare versioner publiceras inte, men kan begäras ut från Regionala cancercentrum, info@cancercentrum.se.

2.2 Förändringar jämfört med tidigare version

Tidigare revideringar, se [bilaga 8](#).

2023-04-11 version 4.2

Rest av tidigare NVP nu korrigerat.

Gäller kapitel 11 Primärbehandling, avsnitt 11.2.3.9 borttagande av text under *Fördröjd primärkirurgi* och avsnittet *Intervalloperation* utgår helt.

2022-10-25 version 4.1

I denna uppdaterade version finns nyare referenser tillagda men inga nya medicinska indikations- eller behandlingsförändringar. Främst är det den publicerade Desktop III studien vid recidivkirurgi som för lagts till med kommentarer. ”Beslut om recidivkirurgi bör tas vid multidisciplinär konferens. Recidivkirurgi bör enbart erbjudas de patienter där man finner sannolikheten till makroskopisk radikalitet som hög och varje patient bör informeras om risken för försämrad överlevnad om makroskopisk radikalitet inte kan uppnås för att hon ska kunna ta ett informerat beslut.” se kapitel 12, [Behandling vid återfall](#).

2.3 Standardiserat vårdförlopp

För äggstockscancer finns ett standardiserat vårdförlopp fastställt av SKL:s beslutsgrupp 2015-12-21.

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.

Det standardiserade vårdförloppet finns delvis integrerat med texten i vårdprogrammet men kan också laddas ned i sin helhet från [RCC:s webbplats](#).

2.4 Lagstöd

Vårdens skyldigheter regleras bland annat i hälso- och sjukvårdslagen ([2017:30](#)). Den anger att målet med hälso- och sjukvården är en god hälsa och en vård på lika villkor för hela befolkningen samt att hälso- och sjukvårdsverksamhet ska bedrivas så att kraven på en god vård uppfylls. God vård definieras enligt Socialstyrelsen som kunskapsbaserad, ändamålsenlig, säker, patientfokuserad, effektiv och jämlik. Vårdprogrammet ger rekommendationer för hur vården ska utföras för att uppfylla dessa kriterier. Dessa rekommendationer bör därför i väsentliga delar följas för att man ska kunna anse att sjukvården lever upp till hälso- och sjukvårdslagen.

Patientlagen ([2014:821](#)) anger att vårdgivaren ska erbjuda patienten anpassad information om bl.a. diagnosen, möjliga alternativ för vård, risk för biverkningar och förväntade väntetider samt information om möjligheten att själv välja mellan likvärdiga behandlingar ([3 kap 1–2 § patientlagen](#)). Vårdgivaren ska enligt samma lag erbjuda fast vårdkontakt samt information om möjligheten till en ny medicinsk bedömning, även inom en annan region. Vårdgivaren ska också informera om möjligheten att välja vårdgivare i hela landet inom allmän och specialiserad öppenvård. Enligt det s.k. patientrörlighetsdirektivet ska vårdgivaren också informera om patientens rättighet att inom hela EU/EES välja och få ersättning för sådan vård som motsvarar vad som skulle kunna erbjudas i Sverige. Praktisk information om detta, t.ex. hur och när ersättning betalas ut, finns hos [Försäkringskassan](#).

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

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

2.5 Evidensgradering

Vårdprogrammet använder evidensgraderingssystemet GRADE. För en komplett gradering ska alla ingående studier tabelleras och värderas. Detta har endast gjorts för ett urval av rekommendationerna, men principerna för GRADE-gradering har tillämpats i hela vårdprogrammet.

GRADE innebär att styrkan i rekommendationerna graderas enligt följande:

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

Läs mer om systemet på [SBU:s Handbok kapitel 10](#).



KAPITEL 3

Mål med vårdprogrammet

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

Det nationella vårdprogrammet ska fungera som ett ”paraplyprogram” med principer för handläggning och behandling av äggstocks-, tubar- och peritonealcancer (äggstockscancer) baserat på bästa möjliga evidens. Principerna är generella och regionala avvikelser bör inte finnas, men lokala organisatoriska förutsättningarna kan variera och belysas i regionala tillämpningar.

Målnivåer för kvalitetsindikatorer (process- och resultatmått) beskrivs i [kapitel 21 Kvalitetsindikatorer och målnivåer](#). Ledtiden från symtom till start av behandling är det väsentligaste processmåttet och finns framtaget och beskrivet i det standardiserade vårdförloppet. Delprocesser kan definieras och mätas, såsom tiden från start av utredning på grund av misstänkt äggstockscancer till diagnostiskt ingrepp, PAD-svar och start av kirurgisk eller antitumoral behandling. Som generellt mål rekommenderas att ledtiden från misstanke om äggstockscancer till primärkirurgi inte överskrider 24 dagar eller att primär medicinsk behandling inte överskrider 22 dagar och att onkologisk behandling inleds inom 28 dagar efter primärkirurgi.

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

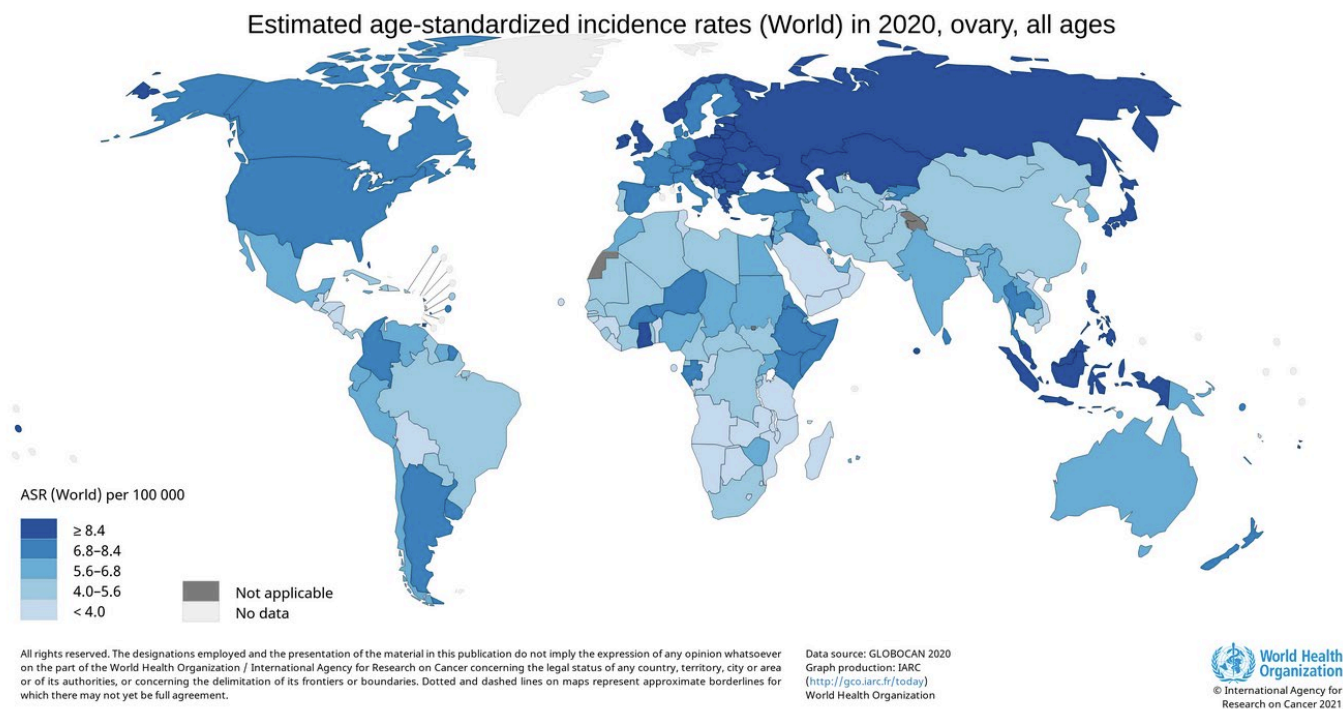
KAPITEL 4

Bakgrund och orsaker

4.1 Epidemiologi

4.1.1 Incidens

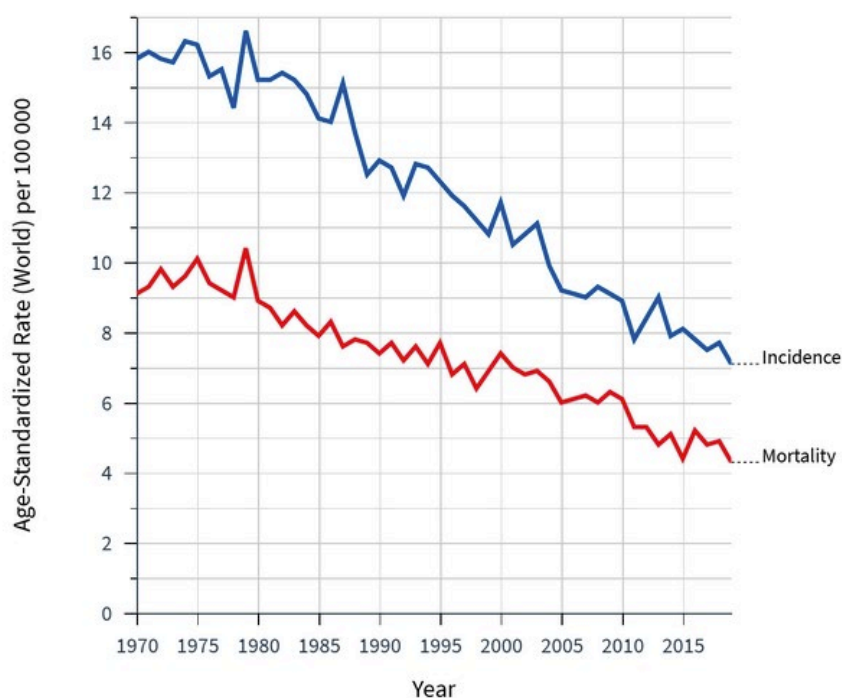
Äggstockscancer är den sjunde vanligaste cancerformen bland kvinnor, och globalt insjuknar närmare 240 000 kvinnor årligen varav drygt 150 000 dör till följd av sin sjukdom [2]. Antalet nya fall (incidensen) av äggstockscancer är ojämnt fördelat över världen. Högst incidens ses i norra Europa följt av Nordamerika, medan den är lägst i Sydostasien och delar av Afrika (se figur 1).



Figur 1. Geografisk spridning av äggstockscancer (ovarialcancer), antal fall per 100 000 kvinnor. Åldersstandardiserad incidens mot världsbefolkningen. Från Globocan 2020.

I Sverige utgör äggstockscancer, inklusive tubarcancer, 3 % av all kvinnlig cancer och 2014 diagnostiserades 696 nya fall [3]. Äggstockscancer kan drabba kvinnor i alla åldrar men är mycket ovanlig före trettioårsåldern.

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



Figur 2. Incidens och dödlighet för äggstockscancer per 100 000 kvinnor i Sverige 1970–2021, 20–85+ år. Åldersstandardiserat mot medelbefolkningen i Norden år 2000. Källa: Nordcan.

4.1.2 Dödlighet och relativ överlevnad

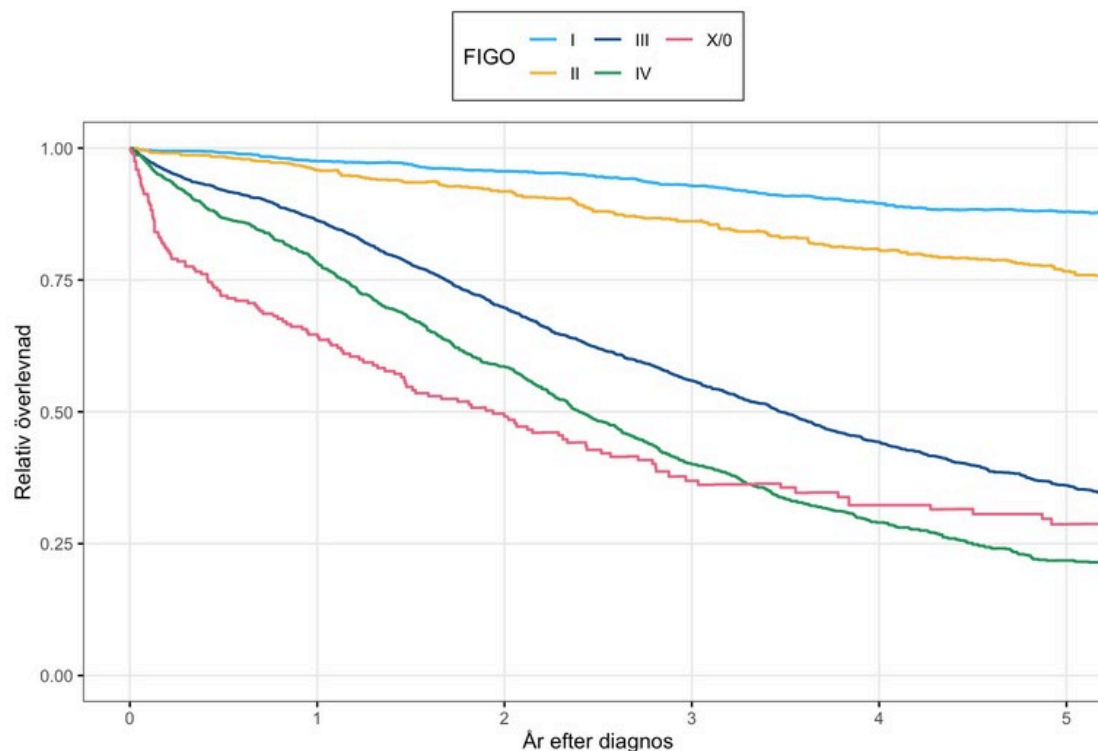
Äggstockscancer har den högsta dödligheten (mortaliteten) bland de gynekologiska maligna tumörerna. Sannolikt beror detta på svårigheterna att upptäcka sjukdomen i tidigt skede, vilket innebär att majoriteten av alla fall diagnostiseras först vid spridd sjukdom motsvarande FIGO-stadium IIB–IV (tabell 1). Den stadiespecifika överlevnaden 2008–2015 presenteras i figur 3 och visar på stadiets prognostiska betydelse.

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

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

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

Relativ överlevnad per FIGO



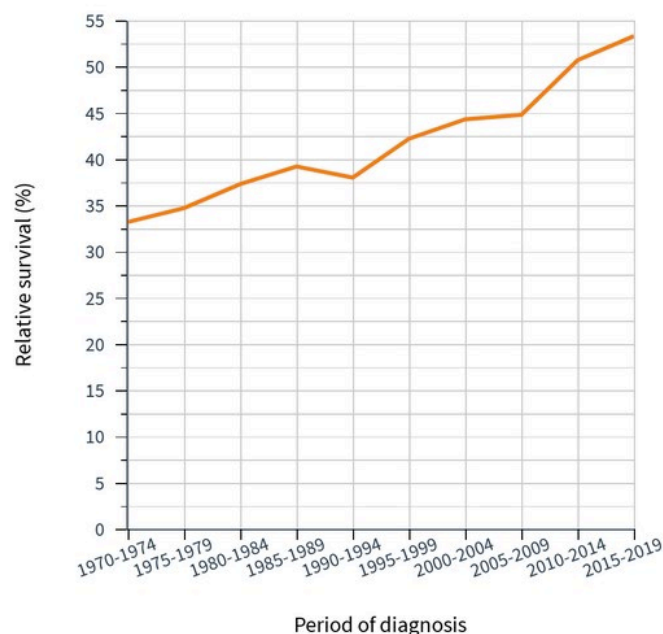
Figur 3. Relativ överlevnad uppdelat per FIGO-stadium för patienter diagnostiserade 2008–2020 för kvinnor i åldern 18–89 år. Data bearbetade av Regionalt cancercentrum Väst.

Den relativa överlevnaden vid äggstockscancer har gradvis ökat. Det kan delvis bero på att de diagnostiska kraven har ändrats (se ovan), men sannolikt är det även ett resultat av förbättrade behandlingar. Ökningen gäller framför allt 1- och 2-årsöverlevnaden, och under perioden 2010–2015 var den relativa åldersstandardiserade 1-årsöverlevnaden för riket 85 % jämfört med 82 % under perioden 2004–2009, och 5-årsöverlevnaden (för de patienterna med tillräckligt lång uppföljningstid) 50 % jämfört med 44 % (se figur 4). I en retrospektiv jämförande europeisk studie av 46 olika cancersjukdomar diagnostiserade 1999–2007 hade Sverige den högsta relativa 5-årsöverlevnaden för äggstockscancer av samtliga länder [4].

5-year age standardised relative survival (%), Females

Ovary and tubes

Sweden



Figur 4. Relativ 5-årsöverlevnad vid epitelial äggstockscancer (ICD-10 = C56 [ICD-O-3 = C56.9] och C24 = 096, 116, 146, 166, 196, 896) diagnostiserad 1990–2019 för kvinnor i åldern 18–89 år. Data från Nordcan.

4.2 Orsaker

Äggstockscancer är inte en sjukdom utan består av flera sinsemellan skilda sjukdomstillstånd. Cirka 90 % av all äggstockscancer utgörs av maligna epiteliala tumörer. Man skiljer mellan fem huvudtyper. Höggradig serös cancer (HGSC) är den vanligaste typen och utgör 70 %, följt av endometrioid (EC) respektive klarcellig cancer (CCC) som båda utgör 10 %. Låggradig serös cancer (LGSC) utgör 5 % och mucinös cancer (MC) 3 %. Se även [kapitel 9 Kategorisering av tumören](#).

Utifrån skillnader i ursprung och molekylär patogenes kan ytterligare uppdelning ske i typ I- och typ II-tumörer [5]. Typ I-tumörer delas in i tre grupper: a. endometrioid-relaterade tumörer som inkluderar EC och CCC; b. LGSC; och c. MC. Typ I-tumörer utvecklas från godartade förändringar som implanteras på äggstocken och som med tiden kan genomgå malign transformation. Många typ II-tumörer har sitt ursprung i tuban och utvecklas via förstadiet (s.k. intraepitelial cancer) till invasiv cancer, med utbredning antingen framför allt i tuban (tubarcancer), äggstocken (äggstockscancer, ovarialcancer) eller peritoneum (peritonealcancer). Typ II-tumörer upptäcks oftast i avancerat stadium och har många gånger ett mycket aggressivt förlopp men brukar initialt svara bra på t.ex. cytostatikabehandling. Ytterligare indelningar kan göras av de olika typerna utifrån molekylär karakterisering.

4.3 Riskfaktorer

Sammanfattning

- Ärftlighet är den enskilt största riskfaktorn för att insjukna i äggstockscancer (se avsnitt [6.2 Ärftlighet](#)). (⊕⊕⊕⊕)
- Menopausal HormonTerapi (MHT) är associerad med något ökad risk för äggstockscancer. (⊕⊕⊕)
- Barnlöshet är en riskfaktor för äggstockscancer. (⊕⊕⊕)
- Tidig menarche och sen menopaus är associerad med viss ökad risk för äggstockscancer. (⊕⊕–⊕⊕⊕)
- Fertilitetsstimulerande medel ökar risken för borderlinetumörer, men man har inte kunnat säkerställa någon ökad risk att insjukna i invasiv äggstockscancer. (⊕⊕⊕)
- Endometriosis ökar risken att drabbas av klarcellig och endometrioid äggstockscancer men risken är liten. (⊕⊕⊕⊕)

Äggstockscancer är en heterogen grupp av tumörer och riskfaktorerna skiljer sig mellan de olika subtyperna. Den mest kända riskfaktorn är bärarskap av vissa genmutationer. Risken är också relaterad till reproduktiva och hormonella faktorer. Barnafödande, amning och bruk av kombinerade p-piller har skyddande effekter, vilket talar för att ovulationen har betydelse för utvecklingen av äggstockscancer. Ett års förlängd ovulation har beräknats öka risken för äggstockscancer med 6 % [\[6\]](#).

4.3.1 Ärftlighet och genetiska riskfaktorer

De genetiska faktorerna bidrar mest till risken att drabbas av epitelial äggstockscancer. De mutationer som spelar roll för utvecklingen av äggstockscancer är antingen nedärvda eller förvärvade under kvinnans livstid (somatiska mutationer). För nedärvda mutationer, se avsnitt [6.2 Ärftlighet](#).

4.3.1.1 Nedärvda mutationer

Se avsnitt [6.2 Ärftlighet](#).

4.3.1.2 Förvärvade mutationer

De flesta genetiska abnormiteter som bidrar till utvecklingen av epitelial äggstockscancer är inte nedärvda utan uppstår under en kvinnas livstid. Många somatiska mutationer har betydelse för uppkomsten av äggstockscancer, såsom mutationer av tumorsuppressorgener (t.ex. p53, BRCA1/2, PTEN, ARID1A) och signalvägsgener (t.ex. KRAS, ERBB2) [\[7\]](#), se även [avsnitt 6.2](#). P53-mutationer ses i princip i alla höggradigt serösa cancrar. I 3–7 % av dessa tumörer ses även mutationer i BRCA1/2 som uppstått i tumörcellen utan samtidigt BRCA-bärarskap [\[8\]](#).

4.3.2 Ålder vid menarche och menopaus

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



4.3.3 Hormonell substitutionsterapi

Menopausal Hormonerapi (MHT) är associerad med en ökad risk för epitelial äggstockscancer enligt flera utförda metaanalyser [9-12] och stora kohortstudier [13, 14]. Dessa visar en högre risk vid enbart östrogenbehandling (RR 1,22, 95 % CI 1,18–1,27) jämfört med kombinationsbehandling med gestagener (RR 1,10, 95 % CI 1,04–1,16 [11]). En metaanalys av 52 epidemiologiska studier omfattande 12 110 postmenopausala kvinnor visade att nylig MHT(< 5 år före diagnos) ökar risken för framför allt de höggradigt serösa (RR 1,53, 95 % CI 1,40–1,66) och endometrioida (RR 1,42, 95 % CI 1,20–1,67) subtyperna [14]. Risken avtar sedan ju längre tid som förflutit efter att kvinnan avslutat MHT:n.

4.3.4 Infertilitet och fertilitetsstimulerande läkemedel

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

Infertilitet förefaller öka risken för epitelial äggstockscancer i de flesta studier, men förekomsten av andra samtidiga riskfaktorer försvårar tolkningen av resultaten [15, 16]. Flera studier rapporterar en ökad risk för epitelial äggstockscancer och borderlinetumörer efter användandet av fertilitetsstimulerande läkemedel, men fynden står inte oemotsagda. Tolkningen av dessa studier försvåras också av flera metodologiska brister.

2011 publicerades resultaten från en stor populationsbaserad kohortstudie från Nederländerna, med en medianuppföljningstid på 14,7 år [17]. Studien bestod av 19 146 IVF-behandlade kvinnor och 6 006 subfertila kvinnor som inte IVF-behandlats. Resultaten visar en ökad risk för borderlinetumörer i IVF-gruppen jämfört med befolkningskontroller (SIR 1,76, 95 % CI 1,16–2,56). Den totala incidensen för invasiv äggstockscancer var inte signifikant ökad, men ökade med längre uppföljningstid. Den sammantagna risken för äggstockstumörer var signifikant förhöjd i IVF-gruppen jämfört med subfertilitetsgruppen efter justering för ålder, paritet och orsak till subfertilitet. Sammanfattningsvis talar studien för att IVF-behandling ger en ökad risk för borderlinetumörer, men ingen säkerställd ökad risk för invasiv äggstockscancer. En Cochrane-rapport från 2013 styrker dessa slutsatser [18].

4.3.5 Endometrios

Endometrios drabbar 5–15 % av alla kvinnor. Sjukdomen ökar risken att drabbas av klarcellig (RR OR 3,05, 95 % CI 2,43–3,84) eller endometrioid (OR 2,04, 95 % CI 1,67–2,48) äggstockscancer [19, 20]. Även om sambandet mellan endometrios och äggstockscancer är klarlagt så är risken för den enskilda kvinnan att drabbas låg [21]. Livstidsrisken för kvinnor med endometrios att få äggstockscancer är mindre än 3 %, vilket inte motiverar profylaktisk salpingooforektomi i riskreducerande syfte.

Efter radikal äggstockscancerkirurgi inklusive avlägsnande av all endometrios kan kvinnor vid behov erbjudas MHT med östrogen-gestagen i kombination utan ökad risk för återinsjuknande. Östrogen ensamt kan eventuellt öka risken för återfall av såväl endometrios som cancersjukdomen, medan gestagen har en gynnsam effekt på eventuell kvarvarande endometrios och cancerrisk [21].

4.4 Skyddande faktorer

Sammanfattning

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

4.4.1 Graviditet och paritet

Samstämmiga resultat från kohort- och fall-kontrollstudier visar att kvinnor som inte fött barn löper en ökad risk för epitelial äggstockscancer [22]. Risken minskar ju fler barn en kvinna fött (OR 0,80, 95 % CI 0,78–0,83). Kvinnor utan barn löper en dubbelt så hög risk jämfört med kvinnor med tre eller fler barn [23]. Paritet förefaller ha en skyddande effekt för alla subtyper av epitelial äggstockscancer och borderlinetumörer, möjligen med undantag av mucinösa tumörer [24]. Avbrutna graviditeter har, om någon, en svagare skyddseffekt. Graviditet vid högre ålder skyddar mer än graviditet i yngre ålder [25].

4.4.2 Amning

Amning har en skyddande effekt och amningens längd kan spela roll [26–28]. En metaanalys av data från 35 artiklar med 14 465 fall och 706 152 kontroller visar en riskminskning på 24 % för kvinnor som någon gång ammat jämfört med de som aldrig ammat. Risken för epitelial äggstockscancer minskade med 8 % för varje 5 månaders ökning av amningstiden [29].

4.4.3 P-piller

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

En stor metaanalys av 45 epidemiologiska studier av 23 257 kvinnor med epitelial äggstockscancer och 87 303 kontroller, konfirmerar att skyddet mot äggstockscancer är långvarigt efter avslutad p-pilleranvändning (upp till 30 år), men avtar med tiden [30]. Kvinnor som använt p-piller minst 15 år hade en halverad risk för epitelial äggstockscancer jämfört med kvinnor som aldrig använt p-piller.

Vad gäller minipiller är data inte lika säkra, men det fåtal studier som finns talar för ett visst skydd. Användandet av kombinerade p-piller minskar också risken för äggstockscancer hos kvinnor med BRCA1- eller BRCA2-mutationer [31, 32], se avsnitt 6.2 Ärftlighet.

4.4.4 Tubarligation, salpingektomi, salpingooforektomi, hysterektomi

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



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

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

4.4.5 NSAID och aspirin

Icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel, (NSAID) och aspirin, har i flera epidemiologiska studier utvärderats, men med motsägelsefulla resultat. I en metaanalys av 14 fall-kontrollstudier och 7 kohortstudier har man inte funnit några statistiska samband mellan intag av NSAID och risk för äggstockscancer, dock en viss trend som möjligen skulle kunna tala för ett skydd [36].

KAPITEL 5

Primär prevention och faktorer som påverkar risken för äggstockscancer

5.1 Levnadsvanor

Sammanfattning

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

5.1.1 Kost

Kostens roll för utvecklingen av äggstockscancer (ovarialcancer) är oklar. Det finns otillräckligt vetenskapligt underlag för att rekommendera en specifik diet för att minska risken att utveckla äggstockscancer, men högt intag av fett bör undvikas. En enda interventionsstudie har utförts och resultatet talar för att en mångårig (längre än 4 år) fettfattig diet är associerad med en 40 % minskning av risken för äggstockscancer hos postmenopausala kvinnor [37].

5.1.2 Fysisk aktivitet

I en metaanalys rapporteras att fysisk aktivitet möjligen kan leda till en viss riskminskning för äggstockscancer [38] men sambandet är oklart [39]. Däremot är fysisk aktivitet en viktig del av cancerrehabiliteringen och fysisk aktivitet uppmuntras; se [det Nationella vårdprogrammet för cancerrehabilitering](#).

5.1.3 Längd och vikt

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

Sambandet mellan övervikt och äggstockscancer förefaller skilja sig mellan de olika undergrupperna av epitelial äggstockscancer. Ett högt BMI har rapporterats vara associerat med ökad risk för endometrioid-, mucinös- och lågrgradig serös äggstockscancer hos premenopausala



kvinnor [40]. Något samband mellan övervikt och ökad risk för höggradig serös cancer observerades emellertid inte.

Bland postmenopausala kvinnor fanns ingen skillnad mellan de som använt MHT och de som aldrig använt MHT.

5.1.4 Rökning

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

5.1.5 Alkohol

Det har spekulerats i att alkoholintag ökar risken för äggstockscancer mot bakgrund av det samband som observerats för bröstcancer. Flera studier har utförts och en metaanalys av publicerade data visar inget samband mellan alkoholintag och risken att insjukna i epitelial äggstockscancer [43].

Alla verksamheter inom hälso- och sjukvården bör kunna hantera frågor som gäller levnadsvanor. Arbetet bör bygga på Socialstyrelsens nationella riktlinjer för sjukdomsförebyggande metoder för levnadsvanor [44].

KAPITEL 6

Screening och ärftlighet

6.1 Screening av asymtomatiska kvinnor utan påvisad ärftlig risk

Rekommendationer

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

Flera kriterier behöver uppfyllas innan en screeningmetod för en viss sjukdom kan införas i en befolkning. Bland annat krävs evidens för att testet är tillräckligt känsligt för att upptäcka sjukdomen tidigt (sensitivitet) och tillräckligt specifikt för att inte orsaka skada på friska människor. Därutöver krävs att randomiserade studier visar en minskning av dödligheten i sjukdomen för de som screenats jämfört med de som inte screenats.

En systematisk översikt visar att screening (CA 125 och ultraljud) av asymtomatiska, huvudsakligen postmenopausala, kvinnor med låg risk för att insjukna i äggstockscancer, inte signifikant minskar dödligheten jämfört med kvinnor som inte genomgått screening [45]. Översikten identifierade 4 randomiserade studier som utvärderade effekten av screening med CA 125 och ultraljud, varav de 2 största studierna är den amerikanska PLCO-studien och den engelska UKCTOCS-studien.

I PLCO-studien randomiserades 78 216 kvinnor i åldern 55–74 år till screening med årliga CA 125 (i 6 år) och vaginala ultraljud (i 4 år) jämfört med rutinvård [46]. Resultaten visar ingen skillnad i cancerspecifik dödlighet vare sig vid användning av CA 125 med cut-off på 35 eller en algoritm, ROCA (risk of ovarian cancer algorithm), av CA 125-värden över tid, i kombination med ålder [47]. Vid en utvidgad uppföljning på 15 år, kvarstod resultaten att screening med CA 125 och vaginalt ultraljud inte resulterade i minskad äggstockscancerdödlighet [48].

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

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

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

6.2 Ärftlighet

Sammanfattning och rekommendationer

- Profylaktisk salpingooforektomi minskar risken att insjukna i äggstockscancer och rekommenderas för kvinnliga BRCA1- och BRCA2-bärare efter avslutad reproduktion, för BRCA1-bärare vid cirka 35–40 års ålder och för BRCA2-bärare vid cirka 40–50 års ålder.
- Samtliga kvinnor med äggstockscancer (ej borderline) bör erbjudas genetisk analys avseende BRCA1 och BRCA2.
- Kvinnor med äggstockscancer kan därutöver också erbjudas analys för MLH1, MSH2, EPCAM, MSH6, PMS2, BRIP1, PALB2, RAD51C och RAD51D.
- Provtagning av tumörvävnad från primärtumören rekommenderas för genetisk screening avseende BRCA1 och BRCA2. En påvisad patogen variant betyder att den antingen är ärftlig eller förvärvad. Om sådan påvisas ska patienten remitteras till en cancergenetisk mottagning för fortsatt utredning. Ärftlighet ska alltid bekräftas med analys av normalvävnad (t.ex. blod).
- Vid stark misstanke om ärftlig äggstockscancer kan patienten erbjudas remiss till en cancergenetisk mottagning för utredning även om ingen patogen variant påvisats.
- Friska bärare av ärftlig patogen variant bör få information om profylaktisk kirurgi och andra riskminskande åtgärder.
- Det saknas evidens för att regelbundna kontroller med ultraljud och CA 125 minskar dödligheten i äggstockscancer hos mutationsbärare. I första hand rekommenderas därför profylaktisk bilateral salpingooforektomi.
- Efter premenopausal riskreducerande salpingooforektomi bör MHT erbjudas upp till cirka 50 års ålder om det inte föreligger tidigare bröstcancerdiagnos.
- Kvinnor med ärftlig riskökning för äggstockscancer har en påtaglig skyddseffekt av kombinerade p-piller och bör erbjudas detta om de inte genomgått profylaktisk kirurgi.

Cirka 15–20 % av alla fall med äggstockscancer är ärftliga. Epidemiologiska studier anger en knappt 3 % livstidsrisk att insjukna om en kvinna har en förstegradssläkting med äggstockscancer, med högre risk vid starkare familjehistoria [53].

Hos de kvinnor med ärftlig äggstockscancer där man kan påvisa en ärftlig patogen variant kan 65–85 % härledas till BRCA1- och BRCA2-generna, medan patogena varianter i andra gener orsakar 10–15 % av all ärftlig äggstockscancer [54].

6.2.1 Utredning av misstänkt ärftlighet

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

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

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

Om tidigare utförd immunhistokemi eller mikrosatellitinstabilitet (MSI) har indikerat misstanke om Lynchs syndrom utförs mutationsscreening endast av relevanta MMR-gener (MLH1, MSH2, EPCAM, MSH6, PMS2).

Beslutet om att erbjuda kvinnor utökade kontroller eller förebyggande operationer vid misstanke om ärftlig cancerrisk bör baseras på en kvalificerad bedömning av släktträdet och resultatet av molekylärgenetisk testning. Dessa frågor bör utredas på de cancergenetiska mottagningar som finns inom varje sjukvårdsregion.

6.2.2 Ärftliga varianter

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

I familjer med många fall av bröstcancer eller äggstockscancer (ovarialcancer) samt ett dominant nedärvningsmönster kunde man i mitten av 1990-talet lokalisera och identifiera två gener: BRCA1-genen på kromosom 17q21 och BRCA2-genen på kromosom 13q16 [55]. Det är rimligt att ange livstidsrisken för kvinnlig bröstcancer vid patogen variant i BRCA1 eller BRCA2 till 50–80 %. Livstidsrisken för äggstockscancer vid patogen variant i BRCA1 kan anges till 30–60 % respektive 10–25 % för BRCA2, jämfört med strax under 2 % i den svenska befolkningen [56]. Insjuknandeåldern för äggstockscancer hos BRCA-bärare är i genomsnitt högre än för bröstcancer. För BRCA1 ses en genomsnittlig insjuknandeålder mellan 40 och 60 år, och för BRCA2 mellan 50 och 70 år [57].

Utöver ökad risk för bröstcancer och äggstockscancer har kvinnor med BRCA1-mutation en ökad risk för såväl tubarcancer som primär peritonealcancer. Avseende BRCA2 så är risken även förhöjd för pankreascancer, manlig bröstcancer och prostatacancer.

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

betyder att den påvisade varianten är antingen ärftlig eller förvärvad, och av de BRCA-varianter som påvisas i tumören är cirka 75 % ärftliga [62]. Patienter med påvisad patogen variant bör remitteras till cancergenetisk mottagning för rådgivning och kompletterande blodprovstagning (om detta ej skett tidigare).

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

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

Individer med Lynchs syndrom har en patogen variant i någon av DNA mismatch repair (MMR)-generna (MLH1, MSH2, EPCAM, MSH6 eller PMS2). De Lynch-associerade tumörerna karakteriseras av mikrosatellitinstabilitet (MSI) samt av defekt MMR-protein i tumörvävnaden påvisat genom immunhistokemi. Analys av MSI och immunhistokemisk färgning för MMR-proteiner kan därför användas som första screeningmetod vid misstänkt Lynchs syndrom [64, 65]. Med billigare och mer lättillgängliga genetiska analyser så blir det allt vanligare att direkt utföra sekvensering av Lynch-generna.

De flesta beskrivna ärftliga patogena varianterna vid Lynchs syndrom finns i generna MLH1 eller MSH2 (cirka 90 % av alla med Lynchs syndrom). För dessa två gener skattas livstidsrisken att insjukna i kolorektalcancer till 40–80 %, och risken för endometriecancer och äggstockscancer hos kvinnor uppgår till 25–60 % respektive 7–21 %. För MSH6-bärare så är risken för endometriecancer och äggstockscancer jämförbar, medan risken för kolorektalcancer och äggstockscancer sannolikt är något lägre. PMS2-bärare har påtagligt lägre livstidsrisker för samtliga Lynch-associerade tumörformer. <http://lscarisk.org/> [66].

Patogena varianter i EPCAM orsakar hypermetylering av promotorn i MSH2, och medför därför samma cancerrisker som för MSH2-bärare [67]. Tumörer i andra organ såsom magsäck, tunntarm och övre urinvägar kan också vara associerade med syndromet. För detaljerad beskrivning inklusive kriterier för testning gällande Lynchs syndrom, se [NVP Tjock- och ändtarmscancer avsnitt 7.1.2](#).

Jämfört med sporadisk äggstockscancer är åldern vid insjuknandet låg, med en medianålder på 42 år. Histologiskt är den endometrioida celltypen vanligast (29 %) vid Lynch-associerad äggstockscancer följt av mucinös (19 %) och klarcellig (18 %) celltyp. Synkron endometriecancer förekommer i cirka 20 % av fallen [65, 68].

Kvinnor med misstänkt Lynchs syndrom bör remitteras till en cancergenetisk mottagning.

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

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

av patogen variant i BRIP1 kan anges till 6–12%, för PALB2 5 %, för RAD51C 11% och för RAD51D 13 %. Liksom för andra cancerassocierade gener modifieras dock risken av familjebilden (till stor del på grund av samverkande vanliga genetiska polymorfier, SNPs), så att en kvinna som har både en stark familjehistoria och en patogen variant i BRIP1, PALB2, RAD51C eller RAD51D kan ha en risk som är mer än fördubblad jämfört med genomsnittsrisk. Hos BRIP1-, PALB2-, RAD51C- och RAD51D-bärare uppträder riskökningen främst efter 50 års ålder.

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

6.3 Uppföljning och omhändertagande vid ärftlighet för äggstockscancer

6.3.1 Bakgrund

En engelsk prospektiv kohortstudie (the UK familial ovarian cancer screening study, UK FOCSS) av kvinnor över 35 år med betydande familjeanamnes av äggstockscancer har utförts [58]. Över 5 000 kvinnor med hög risk för äggstockscancer bjöds under åren 2002–2009 in att delta i studien för att utvärdera effekten av ultraljud och serum CA 125. I en första fas av studien, med 3 563 kvinnor, utfördes vaginalt ultraljud och S-CA 125 en gång per år. I andra fasen kortades intervallen av S-CA 125-bestämning till var 4:e månad och omfattade ROCA. Vaginalt ultraljud utfördes årligen vid normal CA 125 eller inom 2 månader vid onormalt värde [59]. Resultaten från denna studie, och en liknande amerikansk studie, talar för en potentiell stage-shift till tidigare stadier när en ROCA-baserad screening används för kvinnor med ärftlig risk för äggstockscancer [60]. Det är dock fortfarande okänt om ett sådant förfarande förbättrar överlevnaden.

Riskreducerande kirurgi kvarstår därför som rekommendation för kvinnor som är BRCA1/2-bärare. För de kvinnor som ännu inte opererats uppmanas till årlig diskussion om riskreducerande kirurgi hos gynekolog. Det är mycket tveksamt om någon positiv effekt finns av upprepat serum CA 125 och vaginalt ultraljud fram till dess att riskreducerande salpingooforektomi (RRSO) genomförs.

6.3.2 Hereditära bröst- och ovarialcancersyndromet (HBOC)

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

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

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

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

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

6.3.3 Lynchs syndrom

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

Liksom för BRCA-bärare så rekommenderas vid Lynchs syndrom regelbunden individuellt anpassad kontakt med gynekolog som kan ge information om riskreducerande hysterektomi, salpingooforektomi och andra aktuella gynekologiska frågeställningar. Det är lämpligt att denna kontakt initieras vid 30–35 års ålder.

6.3.4 BRIP1, PALB2, RAD51C och RAD51D

Då risken för äggstockscancer vid patogen variant i BRIP1, PALB2, RAD51C och RAD51D är liten före 50 års ålder så rekommenderas inte några gynekologiska kontroller. I enlighet med resonemanget ovan så rekommenderas en individuellt anpassad kontakt med gynekolog som kan ge information om riskreducerande salpingooforektomi och andra aktuella gynekologiska frågeställningar.

Kvinnor med äggstockscancer och påvisad ärftlig patogen variant i PALB2 har en starkt förhöjd bröstcancer risk och bör därför erbjudas remiss för uppföljning av bröstet. RAD51C och RAD51D innebär en mer måttlig riskökning för bröstcancer hos mutationsbärarna. Rådgör med bröstcancerolog kring eventuell utökad uppföljning.

6.3.5 Profylaktisk kirurgi vid hereditära bröst- och ovarialcancersyndromet (HBOC)

Profylaktisk bilateral salpingooforektomi (SOEB) är associerad med en 80 % relativ minskning av risken för äggstockscancer (ovarialcancer) hos BRCA1- eller BRCA2-bärare samt en 77 % minskning av den totala dödligheten [57]. En viss risk (cirka 5 %) att insjukna i primär peritonealcancer kvarstår. Denna risk är emellertid lägre än för kvinnor som inte genomgått SOEB [79, 80].

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

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

SOEB som utförs premenopausalt kan även minska risken för bröstcancer bland BRCA-bärare. För djupare resonemang hänvisas till det [nationella vårdprogrammet för bröstcancer, kapitel 10 Ärftlig bröstcancer](#).

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

6.3.5.1 Profylaktisk kirurgi vid Lynchs syndrom

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

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

Risken för äggstockscancer vid patogen variant i BRIP1, PALB2, RAD51C eller RAD51D motsvarar risken vid Lynchs syndrom i högre ålder. Särskilt kvinnliga bärare som också har en nära släkting med äggstockscancer kan därför överväga profylaktisk SOEB från 50–55 års ålder, eller tidigare om ungt insjuknande finns i familjen [53, 72, 73].

6.3.6 Hormonell antikonception och substitution

Att hamna i prematur menopaus, framför allt om kirurgi utförts före 40 års ålder, innebär en ökad risk för osteoporos, depression och nedsatt libido. I enlighet med det nationella vårdprogrammet för bröstcancer rekommenderas att kvinnor med BRCA1/2-mutation efter riskreducerande salpingooforektomi bör erbjudas MHT upp till cirka 50 års ålder, om det inte föreligger tidigare bröstcancerdiagnos. Kvinnor som genomgått riskreducerande salpingooforektomi efter tidigare östrogenreceptorpositiv bröstcancerdiagnos bör inte erbjudas MHT. Kunskapsläget avseende MHT är oklart efter behandling av östrogenreceptornegativ bröstcancer.

Flera studier och metaanalyser visar att p-pillerbruk minskar insjuknande i äggstockscancer med 30–50 % hos såväl kvinnor i den allmänna populationen som kvinnor med BRCA1- och BRCA2-mutation [84–86]. Om risken för bröstcancer ökar hos mutationsbärare som använt p-piller är oklart, och motstridiga resultat rapporteras i litteraturen [84, 87]. Risken för bröstcancer kan möjligen vara relaterad till den äldre typen av p-piller [85].

Vid Lynchs syndrom rekommenderas MHT efter profylaktisk SOEB och hysterektomi upp till cirka 50 års ålder, då man sett ökad dödlighet bland kvinnor med Lynchs syndrom som inte substitueras. Vad gäller minskad risk för äggstockscancer hos kvinnor med Lynchs syndrom i samband med p-piller så är detta oklart, men en skyddande effekt är sannolik [82, 86].

KAPITEL 7

Symtom och tidig utredning

7.1 Alarmsymtom och kliniska fynd

Rekommendationer

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

- Bilddiagnostiskt fynd som ger misstanke om cancer med gynekologiskt ursprung
- Bäckén- eller bukexpansivitet
- Ascites
- Pleuravätska utan annan uppenbar orsak
- Bäckén- eller buksmärta (frekvent återkommande)
- Ökat bukomfång och/eller trycksymtom från buken
- Ökande urinträngningar (frekvent återkommande)
- Ändrade avföringsmönster utan annan uppenbar orsak
- Tidig mättnadskänsla eller aptitförlust utan annan uppenbar orsak
- Nydiagnostiserad IBS hos kvinnor över 50 år
- Djup ventrombos i nedre extremiteterna utan annan uppenbar orsak

Epitelial äggstockscancer diagnostiseras ofta i ett avancerat skede (stadium III–IV), vilket reflekterar avsaknad av tidig diagnostik med screening och sjukdomens ospecifika symtom.

Evidens från fall-kontrollstudier, varav de flesta retrospektiva, visar att buksmärter, uppblåsthet, ökande urinträngningar, ökat bukomfång, aptitförlust och olaga eller postmenopausala blödningar rapporteras oftare av kvinnor före diagnosen av äggstockscancer jämfört med kvinnor utan äggstockscancer [88]. Resultaten från en amerikansk studie av 1 725 kvinnor med äggstockscancer visar att 95 % av kvinnorna hade symtom före diagnos, varav 89 % med stadium I–II och 97 % med stadium III–IV [89]. Besvär från buken rapporterades av 77 %, besvär från magtarmkanalen av 70 %, värk av 58 %, besvär från urinvägarna av 34 %, medan 25 % hade specifika gynekologiska symtom.

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

Det finns otillräckligt vetenskapligt underlag för att bedöma om varaktighet av symtom före diagnosen inverkar på överlevnad eller livskvalitet.

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

äggstockscancer, i första hand gynekologisk undersökning som inkluderar ultraljud och provtagning för serum CA 125 (se kapitel 8 [diagnostik](#)). Vid normalt CA 125-värde (< 35 IU/ml) och normal gynekologisk undersökning bör kvinnan utredas för andra orsaker till symtomen, och om ingen klinisk orsak kan hittas bör hon rådask att söka igen om symtomen förvärras.

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

7.2 Ingång till standardiserat vårdförlopp

Vid misstanke ska följande utföras:

- allmän anamnes inkl. gynekologisk anamnes och cancerärftlighet
- klinisk status inkl. allmäntillstånd, palpation av ytliga lymfkörtelstationer, bukpalpation, rektalundersökning och auskultation av hjärta och lungor
- kreatinin och tumörmarkör i serum: CA 125 (svaret ska göras tillgängligt för filterfunktionen men inte inväntas innan remiss skickas).

Om misstanken kvarstår ska patienten skickas till filterfunktion, se [8.1.1 Filterfunktion](#).

Remissen ska innehålla följande:

- frågeställning: äggstockscancer?
- anamnes, ange särskilt
 - symtom som ligger till grund för misstanke
 - relevanta undersökningsfynd
 - samsjuklighet
 - tidigare sjukdomar och behandlingar
- eventuella språkhinder (tolkbehov) eller funktionsnedsättningar
- blodprover (kreatinin och CA 125)
- kontaktuppgifter för patienten inklusive aktuella telefonnummer
- uppgifter för direktkontakt med inremitterande (direktnummer).

7.3 Utredning av patienter som inte uppfyller kriterierna för välgrundad misstanke

Det är en gynekolog som ska bedöma om välgrundad misstanke om äggstockscancer föreligger (filterfunktion), och remiss till gynekolog skrivs av allmänläkare om misstanke föreligger.

Kvinnor utan uppenbar misstanke om äggstockscancer men med persisterande diffusa nedre buksymtom och obehag bör remitteras till gynekolog, men ingår inte i utredning för standardiserade vårdförlopp.

KAPITEL 8

Diagnostik

8.1 Utredning enligt standardiserat vårdförlopp

8.1.1 Filterfunktion

Filterfunktionen utförs av gynekolog. Följande ska utföras:

- gynekologisk bimanuell undersökning
- vaginalt ultraljud
- bedömning av CA 125
- RMI (risk of malignancy index)-beräkning, bedömning enligt ”simple rules” eller ”pattern recognition” beroende på vad som är tillgängligt och mest lämpligt.

8.1.2 Beräkning av risk of malignancy index, RMI

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

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

- Menopausstatus poängsätts som 1 om premenopausal, eller < 50 år vid tidigare hysterektomi; 3 om postmenopausal, eller ≥ 50 år vid tidigare hysterektomi.
- Ultraljudsfynden poängsätts med 1 poäng för var och en av följande karakteristika: multicystisk, solida områden, ascites, bilaterala tumörer, metastaser.
- U = 0 (vid 0 ultraljudspoäng).
- U = 1 (vid 1 ultraljudspoäng).
- U = 3 (vid 2–5 ultraljudspoäng).
- Serum CA 125 mäts i IU/ml och kan variera från 0 till flera hundra eller ibland flera tusen enheter.

8.1.3 Simple rules – och pattern recognition definition

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

Maligna (M) kriterier:

- Oregelbunden solid expansivitet.
- > 4 papillära projektioner.

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

Benigna (B) kriterier:

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

Vid beskrivning av adnextumörer bör man använda sig av etablerade kriterier och definitioner enligt IOTA (International Ovarian Tumor Analysis) [94, 95].

8.1.3.1 Pattern recognition

Med hjälp av ”pattern recognition” kan man klassificera adnexresistenser efter ultraljudsmorfologi och uppskatta malignitetsrisken (se [bilaga 1](#)). Enligt en multicenterstudie med 3 511 patienter [96], så kan en erfaren ultraljudsspecialist skilja på benigna och maligna adnexexpansiviteter med sensitivitet 90 %, specificitet 94 %, positivt prediktivt värde (PPV) 88 %, negativt prediktivt värde (NPV) 96 % och accuracy 92 %. I ett mindre antal fall (cirka 6–10 % i ett oselektat material) är det omöjligt att med ultraljud avgöra om en förändring är malign eller inte. Högspecialiserat ultraljud är bättre än RMI för att avgöra risken för cancer, om det utförs av en rutinerad ultraljudsexpert med god apparatur [94].

Rutinerad undersökare i second opinion-funktion anger malignitetspotentialen som: benign, sannolikt benign, oklar malignitetspotential/malignitet kan ej uteslutas, sannolikt malign, med största sannolikhet malign.

Vill man inte endast ha en uppfattning om malignitetsrisken utan kunna prediktera risken samt den relativa risken för borderline, äggstockscancer stadium I–II respektive III–IV, samt metastatisk äggstockscancer, så kan man använda sig av ADNEX-modellen [97]. För att kunna använda denna modell (<http://www.iotagroup.org/adnexmodel/>) behöver man vara förtrolig med IOTA-klassifikationen [93] av adnexresistenser och det är en fördel om man har ett CA 125-värde.

Punktion av adnexexpansivitet utan tecken på spridd sjukdom för att differentiera mellan benigna och maligna lesioner är absolut kontraindicerat, eftersom detta kan sprida tumören och försämra patientens möjlighet till bot [98]. Mellannålsbiopsi är dock ett värdefullt komplement vid spridd malignitet för att ta reda på tumörens histopatologi.

Se även [bilaga 1 Bilddiagnostik](#).

8.1.4 Datortomografi (DT) och positionemissionsdatortomografi (PET)

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

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

PET-DT kan övervägas vid oklara fall.

8.1.5 Magnetresonanstomografi (MRT)

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

Flera studier har visat att MRT har en god förmåga att differentiera benigna från maligna adnexexpansiviteter, med rapporterad sensitivitet på 67–100 % och specificitet på 77–100 % [99, 100]. Enligt en metaanalys från 2011 [100], inkluderande 1 267 ovariella expansiviteter, har MRT en hög tillförlitlighet (sensitivitet 92 %, specificitet 85 %, AUC 0,95) i att detektera borderlinetumörer eller invasiva ovariella tumörer. En metaanalys från 2013 konkluderar att MRT med kontrast är den bästa avancerade sekundära bildgivande metoden att detektera cancer hos gruppen av oklara adnexexpansiviteter efter primär ultraljundsundersökning, med betoning av dess höga specificitet p.g.a. förmågan att med hög tillförlitlighet ställa specifik benign diagnos [101]. De metoder som MRT jämfördes med var DT, PET-DT och doppler-ultraljud ("advanced secondary ultrasound").

Se även [bilaga 1 Bilddiagnostik](#) och [standardiserat vårdförlopp – filterfunktion](#).

Vid välgrundad misstanke om äggstockscancer eller borderlinetumör bör följande utföras:

- DT torax-buk med kontrast iv.
Vid kontraindikation mot kontrastmedel kan MRT vara ett alternativ.
- Anamnes inkl. cancerärftlighet och gynekologisk anamnes.
- Klinisk undersökning, inkl. värdering av funktionsstatus (WHO-status) och samsjuklighet.
- Värdering av fysisk prestationsförmåga, WHO-status (t.ex. med arbetsprov, EKG, UKG, spirometri, nutritionsstatus).
- Anestesibedömning med ASA-klassificering.
- Hb, LPK, TPK natrium, kalium, kreatinin och albumin, CA 125, HE4, CEA, CA 19-9.
- Vid:
 - ascites: laparocentes med cytologi
 - pleuravätska: pleuratappning med cytologi
 - förstorade lymfkörtlar eller andra tecken på spridning: vävnadsprov med PAD
- Vid behov kompletterande differentialdiagnostik, t.ex. koloskopi, gastroskopi, mammografi, leverprover.
- Hos kvinnor som är premenopausala och/eller vid misstanke om icke-epitelial äggstockstumör bör provtagning utföras för AFP, beta-hCG, inhibin, AMH, LD, testosteron, kalcium och eventuellt serumprov för frysning för ytterligare analyser.

Detaljerad rekommendation för MRT-protokoll för undersökning av gynekologisk expansivitet i lilla bäckenet finner man på Svensk Förening för Medicinsk Radiologis webbplats:

<https://www.sfmr.se/sidor/surf-metodbocker/>

8.2 Handläggning av adnexexpansivitet

Hos symptomfria kvinnor med expansiviteter som bedöms vara icke-funktionella, men av sannolikt benign genes (enligt simple rules, pattern recognition och normala biomarkörer), kan förnyat transvaginalt ultraljud (TVS) i kombination med biomarkörer utföras efter cirka 2–3 månader, efter ytterligare 6 månader, och i de enstaka fall där viss osäkerhet råder om lesionen inte är benign eventuellt även efter ytterligare 12 månader, d.v.s. efter 20–21 månader från ursprungsfyndet.

I enstaka fall kan funktionella cystor vara svåra att bedöma. I dessa fall kan en uppföljande undersökning efter cirka 6 veckor reducera antalet falskt malignitetsmisstänkta expansiviteter hos premenopausala kvinnor. Enrummiga slätväggiga ekofria cystor med storlek mindre än 5 cm hos postmenopausala kvinnor är vanliga och ses hos var femte postmenopausal kvinna [102]. Dessa bör betraktas som ett normalfynd som inte behöver följas upp. Malignitetsrisken är mindre än 1 % [94].

I interimanalysen, efter 2 år, av en stor prospektiv longitudinell multicenterstudie inkluderades 3 114 kvinnor med förmodat benigna cystor utan symptom. Samtliga kvinnor följdes med kvalificerat transvaginalt + transabdominellt ultraljud. Man fann att 0,3 % hade cancer, 0,4 % borderline och 0,4 % råkade ut för torsion, under en median uppföljningstid hittills av 27 månader. Av de med cancerdiagnos opererades 7 av 10 inom 6 månader, och av de med borderlinetumör opererades 4 av 7 inom 6 månader och alla med cancer eller borderline inom 20 månader [103]. Vid symptomgivande expansivitet, stigande biomarkörer eller vid expansivitet som tillväxer eller ändrar utseende rekommenderas kirurgi.

Vid initial stark misstanke om malignitet, till exempel vid förekomst av ascites eller på DT synlig karcinos i buken, kan vid malignitet av oklart ursprung ultraljudsledd mellannålsbiopsi fastställa tumörens histologiska ursprung i 94 % av fallen, med en komplikationsfrekvens på cirka 1 % [93, 104, 105].

För ytterligare läsning om de diagnostiska alternativen finns bakgrund med referenser om ultraljudsdiagnostik i [bilaga 1](#).

8.3 Handläggning av seröst tubar-intraepitelialt carcinom (STIC) vid riskreducerande salpingooforektomi

Vid isolerad STIC efter opportunistisk salpingektomi rekommenderas remiss till gynekologiskt tumörkirurgiskt centrum för information, ärftlig canceranamnes och enligt riktlinjerna i ärftlighetskapitlet remiss till klinisk genetik.

På grund av otillräckligt vetenskapligt underlag rekommenderas inte kompletterande staging operation och/eller adjuvant cytostatikabehandling vid STIC funnen vid riskreducerande salpingooforektomi (RRSO) eller opportunistisk salpingektomi.

Inom ramen för klinisk studie rekommenderas uppföljning vid isolerad STIC funnen vid RRSO eller opportunistisk salpingektomi.

STIC är ett förstadium till höggradig serös cancer. Det är inte klarlagt om kirurgisk stadiindelning och/eller adjuvant cytostatikabehandling har någon positiv effekt för kvinnor med STIC funnen accidentellt efter salpingektomi.

Kunskapsläget om värdet av kirurgisk stadiindelning och adjuvant cytostatikabehandling är även bristfälligt för BRCA-mutationsbärare med STIC efter RRSO. Prevalensen av ockult cancer och/eller STIC är låg bland kvinnor med BRCA1/2-mutation som genomgår RRSO (1–4 % ockult cancer; 0,7–4 % STIC). I en kohortstudie bestående av 235 bärare av BRCA 1/2 som genomgått RRSO, hade 1,3 % invasiv cancer och 0,9 % STIC [106]. I en studie omfattande 82 BRCA-mutationsbärare med isolerad STIC efter RRSO [106] uppvisade ingen av de 13 fallen (16 %) med isolerad STIC som genomgått fullständig kirurgisk stadiindelning invasiv cancer. Vid uppföljning påvisades återfall hos 4 av de 32 kvinnorna; ingen av dessa 4 kvinnor hade genomgått stadiindelning eller fått cytostatikabehandling. I nyligen framtagna riktlinjer från ESGO/ESMO rekommenderas att peritoneal restaging ska övervägas i de fall isolerade STIC-lesioner påvisats accidentellt (rekommendationsgrad b, level of evidence IV) [107]. I andra internationella riktlinjer, t.ex. NCCN, rekommenderas att kvinnor med isolerad STIC remitteras till cancercentrum för diskussion om ytterligare diagnostisk utredning och/eller kirurgi.

Mot bakgrund av det otillräckliga vetenskapliga underlaget rekommenderar inte vårdprogramgruppen vare sig kirurgisk stadiindelning eller adjuvant cytostatikabehandling. Däremot rekommenderas att kvinnor med isolerad STIC som upptäckts accidentellt remitteras till ett gynekologiskt tumörkirurgiskt centrum för ett informativt samtal. Deltagande i prospektiva kliniska studier uppmuntras starkt.

8.4 Diagnosbesked

Rekommendationer

- Patienter bör få saklig information om sjukdomen, dess behandling och förväntat resultat, så att de kan göra ett grundat ställningstagande till den behandling som erbjuds.
- Vid stark misstanke om äggstockscancer bör förutom gynekolog även kontaktsjuksköterska närvara.

Oftast är inte diagnosen säkerställd vid undersökningen hos gynekolog (filterfunktion) eller vid första besöket på kvinnoklinik/tumörkirurgiskt centrum. Så noggrann information som möjligt bör ges om de olika alternativen och hur utredningen och planeringen kommer att fortgå från beskedet om misstanke om äggstockscancer tills definitiv diagnos finns. Informationen bör vara både muntlig och skriftlig.

Det bör säkerställas att alla inblandade vårdaktörer får ta del av den information som är viktig för patientens sjukdom och behandling.

Framgångsrik patientinformation kan mätas i kortare vårdtid och sjukfrånvaro, postoperativt bättre fysisk aktivitet och rörlighet, mindre smärtupplevelse och analgetikakonsumtion samt mindre oro [108, 109].

Hållpunkter för diagnosbeskedet och uppföljande samtal:

- Uppmana patienten att ha en närstående med sig. Den närstående kan då finnas med som stöd under och efter besöket samt har möjlighet att efter besöket komplettera med information som patienten inte har uppfattat eller kunnat ta till sig.
- Upprätta ”Min vårdplan” i samband med diagnosbeskedet eller säkerställ på annat sätt att patienten får såväl skriftlig som muntlig information.

- Ge information om sjukdomen och behandlingen: förväntat sjukdomsförlopp, behandlingsmöjligheter, komplikationer och tidsperspektiv.
- Ge information om rätten till en ny medicinsk bedömning.
- Ge information om patientföreningar.
- Ge praktisk information, t.ex. vårdavdelning och rutiner kring undersökningar och behandling.
- Ta upp påverkan på arbetsförmågan. Berätta om de sjukskrivningsregler som gäller enligt rekommendationer från Socialstyrelsen samt om olika högstkostnadsskydd.
- Identifiera patientens sociala nätverk och stöd. Har patienten kommit ensam, ta reda på om det finns någon som patienten kan kontakta direkt eller vid hemkomst. Erbjud kontakt med kurator eller annat stöd, till exempel sjukhuskyrkan, vid behov.

8.5 Omvårdnad och rehabilitering

Omvårdnad och rehabilitering påbörjas redan vid utredning av misstänkt äggstockstumör.

Att få diagnosen äggstockscancer är en traumatisk upplevelse för kvinnan och hennes närstående. Det påverkar familjeliv och samliv och kan leda till stora psykosociala påfrestningar. Kontaktsjuksköterskan bör vara med vid diagnosbeskedet för att kunna följa upp den information som ges och följa upp eventuella reaktioner hos patienten och de närstående.

Tiden mellan diagnos och behandling är en tid fylld av oro för patienten och de närstående. Oron kan minskas av att få både muntlig och skriftlig information.

Råd:

- Utse och namnge ansvarig läkare och kontaktsjuksköterska.
- Informera om kommande behandling och förväntad väntetid.
- Informera om vart patienten vänder sig vid frågor.
- Upprätta ”Min vårdplan”.
- Ta reda på om patienten har minderåriga barn.
- Var lyhörd för hur kulturella aspekter, traditioner, trosuppfattning m.m. kan påverka hur patienten upplever situationen och ser på exempelvis sjukdom och lidande.
- När remiss inkommit till specialistkliniken bör kontaktsjuksköterskan där ringa upp kvinnan för att informera om planering och fråga om symtom av sjukdomen för optimal prehabilitering inför eventuell kirurgi/medicinsk behandling.

För vidare omvårdnad se även [Nationellt vårdprogram cancerrehabilitering](#).



KAPITEL 9

Kategorisering av tumören

9.1 Patologins roll i den diagnostiska processen

Vid undersökning av preparat ska patologen i görligaste mån identifiera tumörtyp och tumörursprung och andra karakteristika som påverkar vidare behandling.

Ett välbevarat och välfixerat preparat gör att specialanalyser (immunhistokemi, FISH, PCR m.m.) kan göras med bästa möjliga kvalitet, vilket kan vara avgörande för diagnostik och subtypning.

Preparatet ska (om möjligt) besvaras med tumörtyp enl. WHO och utbredning enl. FIGO:s stadieindelning, samt kirurgiska marginaler då detta påverkar behandling. Ev. specialanalyser (t.ex. hormonreceptorer resp. BRCA-mutation) kan bli aktuella.

Mer detaljerad information om den diagnostiska processen kan läsas i KVASt:s dokument på webbplatsen för [Svensk Förening för Patologi](#).

9.2 Patologins roll i preoperativ tumördiagnostik

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

9.2.1 Preoperativ diagnostik

9.2.1.1 Material för preoperativ diagnostik

Preoperativ diagnostik är aktuellt i fall där man inför operation eller neoadjuvant cytostatikabehandling är osäker på primärursprunget. Histologiskt material rekommenderas i första hand, då tumörens arkitektur kan bedömas, immunhistokemiska undersökningar kan göras med standardiserade metoder och material kan bevaras för eventuella efterföljande mutationsanalyser. Oftast består materialet av mellannålsbiopsi eller laparoskopisk biopsi.

Inför neoadjuvant behandling kan det finnas extra anledning att säkerställa histologiskt material för ev. BRCA-analys av tumörvävnad.

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

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

Om preoperativ diagnostik görs på cytologiskt material, t.ex. ascites, bör man vara medveten om att materialmängden kan vara sparsam, och på grund av degeneration kan viabiliteten och morfologin vara påverkad, och att de tekniska möjligheterna att diagnostisera med hjälp av

immunhistokemi är begränsade eller osäkra. Reaktiv cellulär atypi vid till exempel inflammation eller endometrios kan vara svår att skilja från atypiska celler i maligna tumörer.

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

Immunhistokemiska färgningar görs bäst efter att det cytologiska materialet bundits i en paraffinklots (cellblock m.m.) så att standardiserad färgningsmetodik kan användas, men kvaliteten är generellt sämre än i välfixerat histologiskt material.

9.2.2 Preoperativ diagnostik – eftergranskning av PAD

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

- om fallet saknar fullständiga uppgifter i utlåtandet som krävs för ställningstagande till behandling.

Detta kompletteras i första hand av den primärt bedömande patologen.

Eftergranskning av referenspatolog kan begäras:

- vid tumörtyper som är ovanliga eller svårvärderade, och dessa kan även diskuteras på en multidisciplinär konferens
- om fallet primärt diagnostiserats av en patolog som saknar subspecialisering i gynekologisk patologi
- om patienten önskar en ”second opinion”.

Definitionen av referenspatolog är att vederbörande jobbar med gynekologisk patologi motsvarande åtminstone 40 % av 100 % arbetstid, deltar i minst 1 kurs i gynekologisk patologi per år samt deltar i MDK (multidisciplinär konferens). Patologen bör arbeta på en universitetsklinik.

9.3 Anvisningar för provtagarens hantering av provet

I korthet:

Operationsmaterial

Vävnaden ska vara väl fixerad (dvs. undvika långvarig ischemi) via kort ischemiperiod in situ, snar formalinfixering och/eller nerkyllning.

Fryssnitt

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

Cytologiskt material

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



9.3.1 Preparatomhändertagande

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

9.3.1.1 Peroperativ diagnostik/fryssnitt

Färskt material för fryssnitt och ev. nedfrysning för specialanalyser, ska transporteras snabbt för optimal kvalitet. För bäst bevarande av materialet kan det hållas kylt genom att läggas på en påse med is (obs. inte kolsyreis) under transporten. Transport och preparation bör göras skyndsamt.

Då den diagnostiska precisionen är begränsad på fryssnitt ska frågeställningen specificeras beroende på i vilken utsträckning den påverkar fortsatt handläggning. Det är visat att fryssnittsdiagnosen ofta skiljer sig från slutdiagnosen, framför allt vid differentiering mellan borderlinetumörer vs benigna resp. invasiva epiteliala tumörer, samt klarcelliga och mucinösa tumörer [[110](#), [111](#)].

Bäst bedömning av fryssnittat material på gynekologiska tumörer gör en diagnostiker med stor erfarenhet av gynekologisk patologi, framför allt när det gäller borderlinetumörer [[112](#)].

9.3.1.2 Cytologiskt material

Cytologiskt material kan vara fin nålspunktat, buksköljvätska, ascites, cystvätska och pleuraexsudat. Tappade vätskor skakas om ordentligt, så att bottensatsen slammas upp innan vätskan hälls i ett tättslutande provkär. Tillsats av heparin behövs omgående för att undvika koagulering. Vätskor ska skickas för omhändertagande så snart som möjligt alt. kylskåpsförvaras vid väntetid, t.ex. operation utanför kontorstid.

9.3.1.3 Operationsmaterial

Bedömning av färskt material är starkt beroende av materialets kvalitet vilken påverkas av både temperatur och tid utan blodförsörjning, både före uttagande ("varm ischemitid") och mellan uttaget och preparatets fixering ("kall ischemitid"). Därför är det viktigt att vävnaden fixeras snabbt, och för möjlighet till felsökning bör man notera båda dessa tider på remissen.

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

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

I övrigt läggs preparat vanligen i 4 % buffrad formaldehydlösning (s.k. formalin), innan preparatet skickas till patologen. För att formaldehyden ska räcka till för fixering beräknas en formalinmängd motsvarande 20 ggr provets storlek/vikt behövas. Då detta är svårhanterligt för stora preparat har en praktisk gräns på minst 10 ggr preparatets storlek använts.

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

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

För komplett information, se [Svensk förening för Patologi](#).

9.4 Anamnestisk remissinformation

Materialet ska vara inskickat i de fraktioner som behövs för att kunna besvara ev. tumörutbredning inför efterföljande behandling.

Med provet ska det komma information om:

- Identifikation: patientens namn och personnummer.
- Insändande läkare och avdelning, samt ev. annan betalande avdelning.
- Vilket datum preparaten är tagna.
- Beskrivning av vilka preparat som medföljer med överensstämmande märkning av preparaten, och om remissen skickas elektroniskt ska det finnas identifikationsnummer som kopplar remissen till rätt preparatburkar.

Anamnesen ska vara lättläst och innehålla adekvat anamnestisk information:

- Sjukdomshistoria, inkl. tidigare relevanta blodprovs-, PAD- och radiologiskafynd (t.ex. CA 125, CEA, CA 19-9, tidigare maligniteter eller gynoperationer).
- Hormonellt status (t.ex. postmenopaus, graviditet, medicinering, hormonspiral).
- Preoperativt diagnosförslag/frågeställning.
- Tidpunkt för ischemi/fixering (avstängd blodförsörjning resp. när preparatet läggs i formalin alt. kylskåp).
- Ev. ärftlighet.
- Ev. önskemål om svarsdag, enl. lokal överenskommelse.
- Ev. önskemål om speciella analyser, t.ex. BRCA- eller hormonreceptoranalys.

För komplett information, se [Svensk förening för Patologi](#).

9.5 Klassificering av tumören

Epiteliala äggstockstumörer klassas enl. WHO 2020 [114].

Urval av de morfologiska koderna enligt International Classification of Diseases for Oncology (ICD-O). Den femte siffran anger om tumören är benign (/0), borderline eller av oklar natur (/1), carcinoma in situ, höggradig intraepitelial neoplasia (/2) eller malign (/3).

Tumörtyp	ICD-O-kod
Seröst cystadenom	8441/0
Seröst adenofibrom	9014/0
Seröst ytpapillom	8461/0
Serös borderlinetumör (sBOT)	8442/1
sBOT, mikropapillär	8460/2
Låggradig serös cancer	8460/3
Höggradig serös cancer	8461/3
Mucinöst cystadenom	8470/0
Mucinöst adenofibrom	9015/0
Mucinös borderlinetumör	8472/1
Mucinös cancer	8480/3
Seromucinöst cystadenom	8474/0
Seromucinöst cystadenofibrom	9014/0
Seromucinös borderlinetumör	8474/1
Endometrioitt cystadenom	8380/0
Endometrioitt adenofibrom	8381/0
Endometrioid borderlinetumör	8380/1
Endometrioid cancer	8380/3
Klarcelligt cystadenom	8443/0
Klarcelligt adenofibrom	8313/0
Klarcellig borderlinetumör	8313/1
Klarcellscancer	8310/3
Brennertumör	9000/0
Brennertumör, borderline	9000/1
Brennertumör, malign	9000/3
Odifferentierad cancertyp	8020/3
Dedifferentierad cancer	8020/3
Mesonefrisk-liknande cancer	9111/3
Karcinosarkom	9780/3

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

9.6 Angående de vanligaste tumörtyperna

9.6.1 Om serös cancer

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

9.6.1.1 Höggradig serös cancer (HGSC)

HGSC är den vanligaste tumörtyperna tubo-ovariat, motsvarande cirka 70 % av cancerfallen, och är vanligen snabbväxande, aggressiv och upptäcks oftast i ett avancerat stadium. Tumörerna karakteriseras av genetisk instabilitet och nästan alla fall har p53-mutationer.

HGSC är även den vanligaste typen av tubo-ovarialcancer hos kvinnor med BRCA1- eller BRCA2-germlinmutationer, och det finns allt starkare belägg för att ursprunget för dessa tumörer är i tuban [115]. Förstadierna kallas seröst tubar-intraepitelialt carcinom (STIC) och delar de utmärkande dragen för HGSC såsom p53-mutationer [116]. Vid STIC i tubarepitelet och HGSC endast utanför tuban ger detta diagnos tubarcancer [117]. Ursprung i tuban är även påvisat i majoriteten av patienterna utan känd BRCA-mutation [118, 119], och salpingektomi är associerad med lägre incidens av äggstockscancer (ovarialcancer) [35].

Tubarepitelet är utan avgränsning mot bukhålan, vilket ger en tidig tumörspridning och tidig överväxt på äggstocken med makroskopisk sammanväxning av äggstock och tuba, och därmed är ursprungsplatsen ofta svår att fastställa. Detta återspeglas i den nya stadiindelningen [120]. Identifiering av den primära lokaliseringen är definierad som tubar, så snart som dess slemhinna är involverad, annars ovarium, eller i frånvaro av båda dessa, peritoneum enl. WHO 2020.

Studier talar för att upp till 50 % av HGSC har defekter i reparationssystemet av DNA-dubbelsträngsbrott homolog rekombinations defekt (HRD), vilket används för att bedöma känsligheten för behandling med PARP-hämmare, se [avsnitt 11.3.4](#).

Histologiskt har HGSC mycket atypier och mitoser. WT1 är vanligen positiv. Ibland kan STIC med mitoser och immunhistokemiskt påvisbar proliferationsökning samt avvikande (aberrant) infärgning för p53 identifieras, som markör för mutation.

9.6.1.2 Låggradig serös cancer (LGSC)

Låggradig serös cancer ses som en malignisering av serösa borderlinetumörer, och utgår vanligen från äggstocken, ofta med papillär och cystisk växt i och/eller utanpå äggstocken. LGSC utgör mindre än 5 % av all epitelial äggstockscancer. Tumörerna har ofta (i cirka 70 %) specifika mutationer, inkluderande KRAS och BRAF. I tumörerna finns ofta stora områden av serös borderlinetumör. Denna tumörgrupp är betydligt mer stabil och homogen i sitt genom, än höggradig serös cancer [121].

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



9.6.2 Endometrios

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

9.6.3 Endometrioid äggstockscancer

Endometrioid äggstockscancer utgör cirka 10 % av all epitelial äggstockscancer, ett adenocarcinom som har områden med skivepitelmetaplasi i upp till hälften av fallen. Upp till 42 % av dessa tumörer ses associerade med endometrios, bilaterala i 17 % och i 15–20 % av fallen ses en synkron endometriecancer. Detta förhållande talar för att det kan finnas gemensamma riskfaktorer. Det är vanligt med mutationer, bland annat kombinerad PTEN- och ARID1A-mutation, men även mutationer i CTNNB1- (associerad med skivepitelmetaplasi), KRAS- och PIK3CA-generna samt mikrosatellitinstabilitet i 12,5–19 %. Tumörerna har en låg andel p53-mutation och är relativt stabila i sin arvs massa. Östrogen- och progesteronreceptorer kan oftast påvisas immunhistokemiskt [122].

9.6.4 Klarcellig äggstockscancer

Klarcellig äggstockscancer utgör 5–10 % av all epitelial äggstockscancer i västvärlden men en högre andel, upp till 25 %, ses i den japanska befolkningen. Tumören är associerad med Lynchs syndrom (se avsnitt [6.2.2.2 Lynchs syndrom](#)).

Klarcellig äggstockscancer är den tumörform som oftast är associerad med endometrios, och är sällan bilateral. I 50–70 % av fallen har tumören uppkommit från endometrios. Klarcellig äggstockscancer är också associerad med paraneoplastisk hyperkalcemi och venös tromboembolism. Cirka 50 % av tumörerna har ofta en mutation i ARID1A-genen (46–57 %), ofta i kombination med mutation i PIK3CA-genen. Mutation i PTEN-genen ses också ofta (cirka 40 %). Tumörerna har en låg andel p53-mutationer och är stabila i sitt genom [123]. Östrogen- och progesteronreceptorer påvisas vanligen inte immunhistokemiskt [122].

9.6.5 Mucinös äggstockscancer

Ursprunget till mucinös äggstockscancer är oklart, eftersom äggstocken normalt inte innehåller mucinöst epitel eller mucinös metaplasi av Müllerskt epitel. Morfologiskt ses ofta ett kontinuum från benigt och borderline till malignt. Såväl morfologiskt som immunhistokemiskt ses överlappning med mucinösa tumörer från andra organ, framför allt övre gastrointestinaltrakten. Spridningssätt som t.ex. bilateralitet, växt på ytan och lymfkärlnväxt är vanligare vid metastaser, medan stor tumörstorlek, samtidig förekomst av borderlinebild, Brennertumör eller teratom talar för primär äggstockstumör. Pseudomyxoma peritonei talar för primär appendixtumör. Cirka 3–4 % av de epiteliala äggstockscancerfallen beräknas vara av mucinös typ och majoriteten diagnostiseras i ett tidigt stadium (83 % stadium I). Spridd tumör har dålig prognos. KRAS-mutation ses i 40–50 % och alternativt ses HER2-gen-amplifiering i 20–30 % och TP53-mutation i 16–50 %, medan ingen association ses med t.ex. BRCA1/2-mutationer [124].

9.6.6 Metastas

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

Mucinös äggstockscancer är oftare metastas än primär [125]. Detta kan inte alltid visas immunhistokemiskt då det finns tumörer som har samma utfall som primär äggstockstumör (framför allt från övre gastrointestinalkanalen) och, i enstaka fall, tumörer som uppstår ur ett teratom och som är identiska med andra lokaler (t.ex. nedre gastrointestinalkanalen).

9.7 Klassificering av borderlinetumörer

Borderlinetumörer är en undergrupp av de ovariella epiteliala tumörerna och kallas i en del publikationer för atypiska prolifererande tumörer. Jämfört med den benigna motsvarigheten har dessa ett delvis proliferativt och atypiskt epitel.

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

Borderlinetumörer har genetiskt liknande förändringar som sina maligna motsvarigheter.

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

Definition:

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

Dessa förändringar ska ses i mer än 10 % av tumörepitelet för borderlinediagnos. Cirka 1/3 är bilaterala.

Spridda små foci med mikropapillär eller kribriform växt kan ses i serösa borderlinetumörer (sBOT). Om den mikropapillära växten överstiger 5 mm i största utbredning, ska detta tas upp i PAD-svaret eftersom tumören då är associerad med högre stadium och invasiva implantat. Detta ses i 5–15 % av sBOT och ska anges som ”serös borderlinetumör mikropapillär variant” (ICD-O 8460/2). (I en del litteratur kallas dessa tumörer ”låggradig serös icke-invasiv tumör” eller ”låggradigt seröst intraepitelt adenokarcinom”).

Serös borderlinetumör kan ibland uppstå primärt i peritoneum respektive tuba.

9.7.1.1 Peritoneala tumörmanifestationer, implantat

Vid cirka 1/3 av sBOT ses tumörväxt i peritoneum, implantat, som morfologiskt indelas i icke-invasiva (epiteliala eller desmoplastiska) och invasiva. Dessa ska differentieras mot endometrios och endosalpingios, vilka är benigna.

Icke-invasiva implantat har en godartad prognos motsvarande sBOT med växt på äggstocksytan (stadium IC), men den invasiva typen är ett prognostiskt dåligt tecken och ska diagnostiseras som



låggradig serös cancer (LGSC, ICD-O 8460/3). Invasiva implantat ses i cirka 10 % av fallen med implantat, men oftare vid mikropapillär typ [[126-128](#)].

9.7.1.2 Mikroinvasion

Fokal mikroinvasion i stromat < 5 mm ses i 10–15 % av fallen, med små ansamlingar eller dissocierade med atypiska celler i lakunära hålrum, oftast utan stromareaktion, av samma typ som, eller med mer riklig eosinofil cytoplasma än den ytliga komponenten. Detta växtsätt har samma goda kliniska prognos som borderlinetumörer utan mikroinvasion [[129](#)].

9.7.1.3 Lymfkörtlar

Lymfkörtelengagemang förekommer i 25–50 % av fallen. Detta är relaterat till tumörförekomst i peritoneum, men inte med mikroinvasion, och har tolkats som upptag via peritonealhinnan, snarare än tecken på invasion [[130](#)].

9.7.2 Mucinös borderlinetumör (ICD-O 8472/1)

Prognosen för patienter med mucinös borderlinetumör i stadium I är utomordentligt god. Vårdokumenterade fall med implantat saknas, varför alla i princip är stadium I. Även mucinös borderlinetumör med intraepitelialt karcinom i stadium I har utmärkt prognos med 95–100 % 5-årsöverlevnad [[131](#)]. Kriteriet för detta är icke-invasiv tumörväxt med grav kärnatypi.

Den immunhistokemiska profilen är lik mucinösa tumörer i andra organ.

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

9.7.3 Seromucinös borderlinetumör (ICD-O 8474/1)

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

Seromucinösa borderlinetumörer har tidigare sorterats in under vanliga mucinösa borderlinetumörer, och motsvarade cirka 15 % av dessa. En minoritet är mer avancerade än stadium I med implantat eller lymfkörtelförekomst. Cirka 1/3 är associerade med endometriosis och uppvisar immunhistokemi som vid endometrioid tumör.

9.7.4 Endometrioid borderlinetumör (ICD-O 8380/1)

Endometrioida borderlinetumörer är ovanliga tumörer (0,2 % av alla epiteliala äggstockstumörer) med två karakteristiska arkitektoniska typer: adenofibromatös och glandulär/papillär.

I äggstocken är endometriosis vanligare än benigna/icke-maligna endometrioida tumörer.

9.7.5 Klarcellig borderlinetumör (ICD-O 8313/1)

Klarcellig borderlinetumör är sällsynt och ses i en adenofibromatös form, samt en epitelial variant som är svår att differentiera mot klarcellig cancer [[132](#)].

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

Borderline-Brennertumörer är också mycket sällsynta. De är oftast unilaterala och i stadium I. Morfologiskt har dessa en intracystisk papillär del med en bild liknande låggradig uroepitelial icke-invasiv papillär tumör, och bör vara associerad med en komponent av benign Brennertumör för att kunna diagnostiseras som Borderline-Brennertumör [\[133\]](#).

KAPITEL 10

Multidisciplinär konferens

Rekommendationer

- Multidisciplinära konferenser (MDK) kan förbättra den diagnostiska precisionen, öka användandet av evidensbaserade riktlinjer och i vissa fall förbättra det kliniska utfallet. (⊕⊕)
- Organisatoriska faktorer och formatet på de multidisciplinära konferenserna kan inverka på utfallet av dem. (⊕⊕–⊕⊕⊕)
- Alla patienter med stark misstanke om äggstockscancer och patienter med sitt första återfall, som detekterats kliniskt minst 6 månader efter avslutad primärbehandling, bör diskuteras på en MDK. Senare återfall med långt behandlingsfritt intervall bör också bli föremål för MDK.
- Patientkategorier med misstänkt äggstocksmalignitet, där tillstånd och behandling inte är väldefinierade, bör diskuteras på en MDK.

Med multidisciplinär konferens menas att läkare från olika medicinska specialiteter träffas regelbundet (t.ex. varje vecka) för att planera handläggning och behandling av patienter. Observationella studier talar för att samarbete över specialitetsgränserna och gemensam bedömning ger ett bättre grundat behandlingsbeslut, ger förutsättningar för effektivare vårdkedjor med minskade ledtider och ökar deltagandet i kliniska studier [134]. Denna typ av konferenser är även viktiga ur utbildningssynpunkt och bidrar till mer likvärdig bedömning av patienterna.

Resultaten från flera retrospektiva studier och en prospektiv studie visar att den kliniska handläggningen av patienter med gynekologisk cancer ändras efter MDK i 20–30 % av fallen [135, 136]. I majoriteten av fallen beror detta på ändrad histologisk bedömning. I en studie rapporteras att den radiologiska bedömningen ändrades i 10 % av fallen [136]. Effekter på överlevnad har inte studerats vid gynekologisk cancer, men en positiv effekt har rapporterats bland annat vid kolorektal cancer [134].

I en systematisk översikt studerades faktorer som kan inverka på kvaliteten av MDK för kliniskt beslutsfattande [137]. Tidsbrist, för många fall, för få deltagare, bristande ledarskap och bristande samarbete bidrar till otillräckligt informationsunderlag och försämring av beslutsfattandet. I en interventionsstudie omfattande 1 421 patienter var otillräcklig bild- och funktionsmedicinsk information följt av bristande histologisk information de vanligaste orsakerna till fördröjt beslutsfattande [138]. Schemalagd förberedelse för alla deltagande specialiteter, träning i samarbete och ledarskap samt deltagande av kontaktsjuksköterskor rekommenderas för att kompensera dessa tillkortakommanden.

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

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

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

KAPITEL 11

Primärbehandling

11.1 Val av behandling

Vid misstanke om tidig äggstockscancer är kirurgi förstahandsval. Vid misstanke om spridd äggstockscancer stadium II–IV finns en utförlig diskussion om val av behandling i [avsnitt 11.2.2 Kirurgi vid stadium II–IIIB](#).

11.2 Kirurgisk behandling av epitelial äggstockscancer

Rekommendationer

Stadium I:

- Laparotomi med fullständig stadiindelning via fullt medellinjesnitt.
- Lymfkörtelutrymning kan undvaras vid lågradig serös, högt differentierad endometrioid äggstockscancer samt vid mucinös äggstockscancer.

Stadium II–IIIB:

- Primärkirurgi med resektion av all synlig och palpabel cancer i bukhålan och vid behov stadiindelning exklusive lymfkörtelutrymning (förstorade lymfkörtlar tas bort).

Stadium IIIC–IV:

- Primärkirurgi med målet radikalkirurgi (kurativ intention) är förstahandsval.
- Patienter som bedöms aktuella för extensiv kirurgi men med aktuellt medicinskt tillstånd som omöjliggör optimal primärkirurgi (tex färsk lungemboli, ECOG > 2) kan erbjudas neoadjuvant cytostatikabehandling 1–3 kurer och opereras när hindret för kirurgi är hävt, förutsatt att tumörprogress under pågående cytostatikabehandling inte föreligger.
- Laparoskopisk bedömning av kirurgisk resektabilitet kan ge ofullständig information och rekommenderas inte.
- Patienter som genomgått kirurgi utan deltagande av kirurg med äggstockscancerkompetens bör skyndsamt erbjudas bedömning och ställningstagande till snar reoperation vid äggstockscancercentrum innan start av adjuvant cytostatikabehandling.

11.2.1 Kirurgi vid stadium I

Syfte:

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

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

Lymfkörtelutrymning kan undvaras vid lågradig serös, högt differentierad (FIGO-grad 1) endometrioid äggstockscancer samt vid mucinös äggstockscancer. Risk för lymfkörtelmetastaser vid dessa subtyper och differentieringsgrader har i en nyligen publicerad genomgång av 163 patienter från flertalet institutioner med endast ”adekvat lymfkörtelutrymda patienter” (minst 10 pelvina och 10 paraaortala lymfkörtlar) inkluderade visat sig ligga på 2,4 % [139]. Vidare fann man ingen skillnad i överlevnad vid 5 år hos patienter med eller utan lymfkörtelmetastaser, dock fick patienter med metastaser cytostatikabehandling.

I normalfallet föreligger inte någon säker cancerdiagnos, varför operationsindikationen är misstänkt äggstockscancer. Preoperativ biopsi riskerar att sprida en avgränsad cancersjukdom i bukhålan och rekommenderas inte vid tumör utan uppenbart spridd cancer. Det är därför inte möjligt att innan operationstillfället säkert avgöra hur extensiv kirurgi som ska utföras. Kirurgin kan därför planeras på olika sätt och i samråd med patienten.

- Primär planering av tvåstegsförfarande, d.v.s. initial salpingooforektomi för diagnos (med fördel laparoskopiskt förutsatt att det inte föreligger stor tumör eller risk för iatrogen ruptur av tumören). När histopatologisk undersökning verifierat cancerdiagnosen görs en reoperation med laparotomi via medellinjesnitt med övrig kirurgi enligt ovan.
- Primär laparotomi med makroskopisk evaluering, eventuellt med fryssnitt och beslut om omfattning av kirurgi peroperativt, men även då fryssnitt tas så finns liten risk för över- och underbehandling [111, 140].
- Primär laparotomi med makroskopisk evaluering, total hysterektomi, bilateral salpingooforektomi, omentresektion, systematiska px. Efter histopatologisk verifikation av tumören, reoperation med tillägg av pelvin och paraaortal lymfkörtelutrymning i de fall där detta är indicerat, samt appendektomi vid mucinös differentiering. Denna operation kan utföras laparoskopiskt.

Vid kirurgisk stadiindelning av äggstockscancer krävs god tillgång till hela bukhålan, och enligt FIGO ska en vertikal abdominell incision utföras vid tidig äggstockscancer för att möjliggöra palpation och inspektion av hela buken. Det finns svagt stöd i litteraturen för säker bedömning av utbredning av sjukdom via minimalinvasiva kirurgiska tekniker varför laparoskopisk stadiindelning inte rekommenderas [141], men kan vara indicerat i vissa situationer. För diskussion se avsnitt [11.2.7 Laparoskopisk kirurgi vid tidig äggstockscancer](#).

11.2.2 Kirurgi vid stadium II–IIIB

Syfte:

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

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

11.2.3 Kirurgi vid stadium IIIC–IV

11.2.3.1 Patientselektion

Patientselektion syftar till att optimera behandlingen för den enskilda patienten. Vid hög ålder och signifikant samsjuklighet bör extensiv kirurgi undvikas, då risken för postoperativa komplikationer och perioperativ död är förhöjd [142-145]. Många institutioner i Europa och på andra kontinenter har lokala inklusions- och exklusionskriterier för denna typ av kirurgi; vanligt är att patienter över 75 år samt de med ECOG > 2 eller albumin < 30 inte anses vara aktuella.

I en svensk kohortstudie där hela populationen redovisades, fann man att den totala överlevnaden inte ökade trots att andelen patienter där makroskopisk tumörfrihet uppnåddes ökade signifikant (från 37 till 67 %) [146]. Studien påvisar vikten av patientselektion och att de exakta diagnoser som inkluderas redovisati urvalet av patienter till kirurgi, fördröjd primärkirurgi eller annan behandling. Inga universellt accepterade riktlinjer för selektion av patienter till kirurgisk behandling finns idag.

Beslut bör tas vid MDK avseende den mest lämpliga primärbehandlingen med primärkirurgi, neoadjuvant cytostatikabehandling med ställningstagande till fördröjd primärkirurgi alternativt palliativt inriktad cytostatikabehandling.

Syfte:

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

11.2.3.2 Bakgrund

Vid stadium IIIC–IV kan kirurgi utföras primärt följt av postoperativ adjuvant/kurativ/palliativ cytostatikabehandling. Alternativt kan fördröjd primärkirurgi utföras efter neoadjuvant cytostatikabehandling följt av adjuvant/kurativ/palliativ cytostatikabehandling. Målet vid kirurgin är densamma, att uppnå makroskopisk radikalitet.

Den teoretiska rationalen bakom att kirurgiskt minska tumörvolymen (cytoreduktion) i bukhålan är att göra cytostatikabehandlingen effektivare [147]. Följande verkningsmekanismer kan ha betydelse:

- Minska andelen resistent tumörkloner – ju större tumörbörda, desto högre risk för förekomst av cytostatikaresistenta tumörkloner.
- Minska risken för utveckling av cytostatikaresistens – mindre tumörer behöver färre cykler cytostatika för att försvinna, varför sannolikheten för att utveckla cytostatikaresistens minskar.
- Förbättra patientens immunologiska förmåga – stor tumörvolym producerar immunhämmande substanser, varför cytoreduktion potentiellt kan förbättra patientens egna tumörspecifika immunförsvar.

- Ökad tumörperfusion – cytoreduktion tar bort tumörvolymen med sämre vaskularisering/nekros och förbättrar därmed cytostatikabehandlingens effekt i resttumör.

Radikal cytoreduktiv kirurgi medför mindre tumörbörda och bättre förutsättningar för cytostatikabehandlingen att avdöda cancercellerna, således blir teorin mätbar genom kombinationen av kirurgi och cytostatikabehandling med förlängd överlevnad i kliniken, där ingen resttumör förlänger överlevnaden mest [[148-150](#)]. Det är omtvistat om överlevnadsvinsten vid framgångsrik cytoreduktiv kirurgi beror på tumörbiologi (mindre aggressivt växtsätt) eller på kirurgens förmåga att avlägsna all synlig tumör. Denna fråga är dock omöjlig att besvara då en studiedesign som adresserar frågan inte är etiskt godtagbar.

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

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

De två randomiserade kontrollerade studier som är publicerade, talar för samma överlevnad oavsett när kirurgi utförs, men med fördel till neoadjuvant cytostatikabehandling följt av kirurgi avseende postoperativ komplikationsfrekvens [[161-163](#)]. Dessa har dock blivit föremål för kritik, då den kirurgiska kvaliteten inte uppnått de krav man i dagsläget ställer på maximal cytoreduktiv intention [[164](#), [165](#)]. Andelen radikalopererade patienter i dessa studier var 19% respektive 17 % och medianoperationstiderna var 165 respektive 120 minuter, vilket uppfattas som korta tider jämfört med vad man enligt klinisk praxis borde kunna förvänta sig. Kritik riktas även mot slutsatsen att överlevnaden är densamma, oavsett om kirurgin utförs innan cytostatika givits eller efter tre kurer, då data påvisar en signifikant högre andel radikalopererade i gruppen som fått neoadjuvant cytostatikabehandling (19 vs 51 % respektive 17 vs 39 %). Kritikernas tolkning är att undermålig primärkirurgi ger samma överlevnadsvinst som väl utförd fördröjd primärkirurgi, och att studierna inte besvarar frågan om huruvida det föreligger en överlevnadsvinst av att utföra kirurgin primärt. En ny randomiserad kontrollerad multicenterstudie av den tyska gynekologiska gruppen (AGO) har initierats (TRUST, Trial on Radical Upfront Surgical Therapy) för att adressera frågan om när primärkirurgi bör utföras, där endast center som anses hålla en hög kirurgisk kvalitet inkluderas.

Vårdprogramgruppens rekommendationer blir i väntan på nya studier att man i första hand bör genomföra kirurgin primärt om det inte finns medicinska kontraindikationer.

11.2.3.3 Bedömning av resektabilitet

Resttumör efter avslutad operation är en viktig prognostisk faktor, varför det kirurgiska teamets ansträngningar och förutsättningar bör optimeras maximalt. Bilddiagnostiska metoder har begränsade möjligheter att utvärdera om det finns peritoneala metastaser och om dessa är tillgängliga för kirurgisk resektion. Däremot kan radiologiska metoder detektera icke-resektabla parenkymatösa metastaser i exempelvis lever och lungor samt metastaser till andra extraabdominella organ. Dessa fakta gör att enbart bilddiagnostiska metoder inte kan ligga till grund för om patienten ska bli föremål för avancerad kirurgi. Laparotomi med okulär och

palpatorisk besiktning är den metod som säkrast kan besvara frågan om resektabilitet [166]. Det finns institutioner som rutinemässigt bedriver laparoskopisk bedömning av resektabilitet [167]. I litteraturen finns visst stöd för laparoskopisk bedömning av resektabilitet innan laparotomi, dock råder olika syn på värdet av laparoskopi vid avancerad äggstockscancer. Tumörkonglomerat i oment samt tumörsammanväxningar kan hindra inspektion av hela bukhålan och göra att palpation inte kan utföras [168, 169]. Vidare krävs omfattande kirurgisk erfarenhet och kunskap för att utföra denna bedömning, där ett visst mått av subjektivitet är ofrånkomligt. Den slutliga bedömningen görs av det kirurgiska teamet.

11.2.3.4 Radikalitet

Äggstockscancerkirurgi är ofta mycket extensiv med kirurgi i bukens alla fyra kvadranter, multipel organresektion, stor resektion av bukhinnan och vid behov extraabdominell resektion av tumörmanifestationer. Syftet är att reducera tumörvolymen till endast mikroskopiskt kvarvarande, d.v.s. makroskopiskt radikal kirurgi. Att utföra partiell tumörreduktion med resttumör som inte överskrider 1 cm i diameter (oavsett antal härdar som kvarlämnas) om inte radikal kirurgi är möjligt har visat sig ge en överlevnadsvinst vid stadium IIIC [170]. Om radikal kirurgi inte är möjligt vid stadium IV är vinsten med < 1 cm resttumör begränsad och man bör överväga att avbryta försöken till cytoreduktion [171-174]. Gränsen för vilken tumörbörda som kan kvarlämnas med återstående överlevnadsvinst har i en metaanalys från 2002 visat sig vara 1–3 cm [175]. Det råder i dag internationell konsensus om att det man tidigare kallade optimal kirurgi, med olika storleksangivelser på resttumör, har ersatts med begreppet radikal kirurgi där man avser att all synlig tumör är borttagen så att inte någon makroskopisk resttumör lämnats kvar i patienten.

Den kirurgiska strävan efter att uppnå radikal kirurgi måste ställas mot komplikationsrisker, som kan innebära försenad start av cytostatikabehandling efter operation. Detta är en balansgång och beslut bör endast tas av kirurgiskt team med teoretisk kunskap om äggstockscancer samt kirurgisk skicklighet. Vidare krävs att andra kirurgiska kompetenser finns tillgängliga vid behov samt att avancerad anestesilogisk kompetens somstödjer det postoperativa förloppet.

Ibland finner man vid kirurgins inledning att tumören spridit sig på ett sätt som omöjliggör kirurgisk resektion av all cancer. Ofta är begränsningen miliär karcinos på hela tunntarmspaketet eller omfattande karcinos i övre gastrointestinalkanalen, och i dessa fall tas biopsi från adnex för att säkerställa den histopatologiska diagnosen äggstockscancer.

För att säkerställa radikaliteten hos patienter där makroskopiskt radikal kirurgi utförts är det önskvärt att två erfarna äggstockscancerkirurger värderar bukhålan innan operationen avslutas. Vid beslut om att avbryta försöken till cytoreduktion peroperativt bör minst två äggstockscancerkirurger ha gjort bedömningen.

11.2.3.5 Lymfkörtelutrymning

En sammanfattning av resultaten från LION-studien (Lymphadenectomy In Ovarian Neoplasms) presenterades 2017 vid American Society of Clinical Oncology (ASCO)-kongressen [176] och är nu publicerad [176]. I median hade 35 pelvina och 22 paraaortala lymfkörtlar exstirperats hos kvinnor som randomiserats till lymfkörtelutrymning, vilket talar för en hög kirurgisk kvalitet. Studien visar att lymfkörtelutrymning inte har något terapeutiskt värde vid äggstockscancer, således finns ingen indikation för lymfkörteldiagnostik vid äggstockscancer som överstiger stadium I.

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

Det går således inte att ge några allmänna rekommendationer, utöver att det är viktigt att minimera risken för komplikationer som kan fördröja starten av cytostatikabehandling och att eventuell resektion av kardiofreniska lymfkörtlar endast kan övervägas om radikal kirurgi i övrigt har uppnåtts.

11.2.3.6 Kvalitetsmått för kirurgi

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

Hur stor andel av patienter med stadium III–IV-sjukdom som bör få primärkirurgi följt av adjuvant cytostatikabehandling, neoadjuvant cytostatikabehandling följt av fördröjd kirurgi och därefter cytostatikabehandling eller primär neoadjuvant cytostatikabehandling i en population, för att anses hålla en hög kvalitet är hittills okänt, vilket försvårar jämförelser av kvalitetsmått.

11.2.3.7 Var utförs äggstockscancerkirurgi i Sverige och av vem?

Det är visat att patienter som får sin kirurgiska behandling vid en universitetsklinik/centraliserad enhet och av en utbildad gynekologisk tumörkirurg i högre grad blir radikalopererade [180-188], varför centralisering av äggstockscancerkirurgin till de 6 universitetsklinikerna i Sverige rekommenderades av RCC i samverkan 2016. ESGO rekommenderar att avancerad äggstockscancerkirurgi bör utföras på enheter där 100 fall per år opereras. Vidare rekommenderas att den enskilde kirurgen bör utföra som minimum 10 radikala primäroperationer årligen.

11.2.3.8 Operationsberättelsen

Operationsberättelsen bör vara strukturerad. Storlek och lokalisation av tumörspridning rapporteras detaljerat. Det ska framgå om patienten är radikalt opererad (ingen resttumör) efter operationen och om inte hur stor (diameter) den största lesionen resttumör (RD = residual disease) är, samt skäl till varför radikal kirurgi inte har utförts eller kunnat utföras.

11.2.3.9 Nomenklatur

Primärkirurgi: Primärt terapeutiskt ingrepp innefattande tumörreducerande kirurgi innan cytostatika.

Fördröjd primärkirurgi: Kirurgi efter neoadjuvant cytostatikabehandling följt av adjuvant cytostatikabehandling. Oftast 2–4 cykler med cytostatikabehandling och sedan kirurgi med avsikt att tumörreducera.

Återfallskirurgi: Kirurgi vid återfall av sjukdom.



11.2.4 Per- och postoperativa komplikationer

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

Komplikationer som kan uppstå vid äggstockscancerkirurgi inklusive extensiv kirurgi är [193-195]:

- blödningskomplikationer (intraabdominella)
- andningskorrelerade komplikationer (pleuravätska, pneumoni, atelektas och respiratorisk svikt)
- bakteriella infektioner (ytliga och djupa)
- tromboemboliska komplikationer (djup ventrombos och lungemboli)
- kärlkomplikationer
- bukväggskomplikationer
- gastrointestinal perforation/läckage
- fistelproblematik (pankreas, gallvägar, urinvägar och tarm)
- hjärtkomplikationer (arytmi, förmaksflimmer, hjärtsvikt och hjärtinkompensation)
- njur- och leversvikt.

De peroperativa komplikationerna relaterat till paraaortal lymfkörtelutrymning är främst blödning, uretär skada eller tarmskada vilka finns rapporterat hos 3–10 % [196, 197]. Sena komplikationer vid lymfkörtelutrymning är främst lymfödem i benen som rapporteras hos 3–21 %. Denna komplikationsrisk ökar med antalet borttagna lymfkörtlar [198, 199]. Symtomgivande lymfocele och chylascites förekommer men incidensen är oklar.

Patienter som drabbas av komplikationer till följd av extensiv äggstockscancerkirurgi bör erbjudas omhändertagande av eller samråd med ett kirurgiskt team med erfarenhet av behandling av komplikationer. I en stor amerikansk studie omfattande 36 624 patienter med äggstockscancerkirurgi fann man en total postoperativ dödlighet på 1,6 %. Högvolymsjukhus (högsta tertialen) hade högre andel svåra komplikationer (25 %) än lågvolymsjukhus (lägsta tertialen) (20 %), men patienten hade halverad risk att avlida i sin komplikation på högvolymsjukhusen [200]. I en svensk kohortstudie som inkluderande fyra universitetssjukhus med kvinnor med alla stadier av äggstockscancer och borderlinetumörer fann man 5,2 % allvarliga komplikationer och andelen reoperationer var 2,7 % [181].

11.2.5 Perioperativ vård

Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) är ett vårdprogram som sammanför enskilda evidensbaserade interventioner för den perioperativa vården till ett sammanhängande behandlingsprogram med målet att förbättra återhämtningen efter operation. De olika

interventionerna samverkar och ett flertal syftar till att minska den biologiska stress som operationstraumat innebär [201].

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

Eftersom kirurgin för äggstockscancer är individuellt anpassad, komplex och innefattar en rad olika organsystem, måste den perioperativa vården också anpassas individuellt. Det kan därför vara av vikt att även ha kunskap om specifika rekommendationer för t.ex. kolonkirurgi, rektumkirurgi, pankreaskirurgi och urologisk kirurgi [209].

Se även [bilaga 7 ERAS](#).

11.2.6 Fertilitetsbevarande kirurgisk behandling vid stadium I

Rekommendationer

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

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

Det finns ännu inga prospektiva studier av fertilitetsbevarande kirurgi vid äggstockscancer [214]. Det finns dock en systematisk översikt av 15 retrospektiva studier inkluderande 913 kvinnor som genomgått fertilitetssparande kirurgi [215]. Återfallsförekomsten var, efter en uppföljningstid på i median 6 år, 11,4 % (n = 104). Bland 31 kvinnor med FIGO II/III var återfallsfrekvensen högre, 29 %. Återfallsförekomsten var 6 % i FIGO IA/grad 1, 12,5 % i FIGO IA/grad 2 och 37,8 % i FIGO IA/grad 3. Enbart FIGO IA/grad 1 och FIGO IC/grad 1 (8,6 %) hade en återfallsfrekvens på < 10 %. Återfallsförekomsten var 8,6 % vid FIGO IC/grad 1, och 25,0 % vid FIGO IC/grad 3. Av de mucinösa tumörerna recidiverade enbart 8,1 %. Totalt blev 254 av 913 kvinnor gravida (27,8 %), och 288 friska barn föddes efter åtminstone 352 graviditeter. Det exakta graviditetsutfallet var svårt att beräkna på grund av ofullständiga data. Förhållandet levande barn vid fullgången graviditet till antalet graviditeter var 77,0 %. Det finns dock brister i de studier som ingår i översikten i form av bland annat inkompleta kirurgiska data, efterbehandling och eftergranskning av PAD, varför det vetenskapliga underlaget är begränsat. Baserat på tillgängligt vetenskapligt underlag bör fertilitetsbevarande kirurgi efter noggrann information och diskussion begränsas till de kvinnor som önskar ha kvar sin fertilitet och som diagnostiserats med lågradig serös, mucinös eller högt differentierad endometrioid äggstockscancer i stadium IA, och efter komplett kirurgisk stadiindelning inkluderande lymfkörtelutrymning vid lågradig serös eller högt differentierad endometrioid cancer i FIGO-stadium IC. Fertilitetsbevarande kirurgi förefaller säkert vid mucinös äggstockscancer i FIGO-stadium I [212].

Fertilitetsbevarande kirurgi rekommenderas inte vid samtidig endometriecancer, höggradig cancer, klarcellig cancer, bilateralt engagemang (FIGO-stadium IB), identifierad ärftlig äggstockscancer, eller en histologisk aggressiv celltyp (till exempel anaplastisk tumör, småcellig cancer/neuroendokrin tumör). Dessa rekommendationer överensstämmer väl med de som publicerats av Europeiska sällskapet för gynekologisk onkologi, ESGO [216].

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

11.2.7 Laparoskopisk kirurgi vid tidig äggstockscancer

Vid kirurgisk stadieindelning av äggstockscancer krävs god tillgång till hela bukhålan, och enligt FIGO ska en vertikal abdominell incision utföras vid tidig äggstockscancer. Laparoskopi leder emellertid ofta till kortare sjukhusvistelse, mindre peroperativ blödning och snabbare återhämtning. För att utvärdera vinster och risker med laparoskopi vid handläggning av äggstockscancer i stadium I utförde Cochrane en systematisk översikt [141]. Ingen randomiserad kontrollerad studie identifierades och översikten gav inte stöd för att använda laparoskopi i klinisk rutin vid handläggning av tidig äggstockscancer. Flera retrospektiva studier har därefter publicerats som adresserar säkerheten, risken för återfall och överlevnaden efter laparoskopisk stadieindelning vid tidig äggstockscancer [217-219] samt även en metaanalys och översikt [220, 221]. Sammantaget talar dessa studier för att reoperation med laparoskopi för stadieindelning är en säker och effektiv teknik om den utförs av en erfaren gynekologisk tumörkirurg [222] (⊕⊕).

Vid ESMO-ESGO:s konsensuskonferens avseende äggstockscancer i april 2018 ansåg 30 av 40 delegater att laparoskopisk kirurgisk stadieindelning vid tidig äggstockscancer är ett alternativ till öppen kirurgi. National Comprehensive Cancer Networks riktlinjer (NCCN:s) anser att minimalinvasiv kirurgi är ett alternativ vid tidig äggstockscancer och även vid återfall.

Risken för portmetastaser vid laparoskopi är låg, 1–2 %, och förekommer vanligast vid avancerad sjukdom och karcinomos. I en retrospektiv studie omfattande 1 694 patienter med intraperitoneal malign sjukdom fick 20 patienter (1,2 %) postoperativa portmetastaser [223]. 19 av de 20 patienterna (95 %) hade karcinomos då portmetastaserna upptäcktes. Förekomsten av portmetastaser har inte visats inverka på överlevnaden.

Vid förmodat benigna äggstockscystor görs numera ingreppen cystenukleation, äggstocksresektion eller ooforektomi oftast laparoskopiskt, vilket dock medför ökad risk för cystruptur. För att undvika spill ska man alltid använda en påse när man tar ut cystor eller adnexa. Eftersom stora cystor lättare brister vid manipulation är både patientselektion, kirurgisk teknik och användandet av endoskopisk påse av stor vikt för att minska risken för spill av cystmaterial till bukhålan ifall cystan är malign, vilket kan försämra överlevnaden [98].



11.3 Medikamentell onkologisk primärbehandling

11.3.1 Medikamentell onkologisk primärbehandling vid stadium I

Rekommendationer

- Adjuvant platinumbaserad cytostatikabehandling kan förlänga överlevnaden hos kvinnor med tidig epitelial äggstockscancer. (⊕⊕⊕⊕)
- Följande subgrupper med FIGO-stadium I bör behandlas med adjuvanta cytostatika (⊕⊕–⊕⊕⊕):
 - höggradig serös cancer
 - odifferentierad cancer
 - karcinosarkom
 - endometrioid cancer, grad 3
 - klarcellig cancer
 - låggradig serös och endometrioid cancer grad 2 båda FIGO-stadium IC. (⊕⊕)
- Följande subgrupper bör undvaras adjuvant cytostatika (⊕⊕–⊕⊕⊕):
 - högt differentierad (grad 1) endometrioid FIGO-stadium IA–IB
 - låggradig serös cancer, FIGO-stadium IA–IB
 - mucinös äggstockscancer, FIGO-stadium IA–IC3
 - endometrioid äggstockscancer FIGO-stadium IA–IB som genomgått komplett stadiindelning inkluderande lymfkörtelutrymning.
- Val av cytostatika och antal cykler:
 - Singelbehandling med karboplatin (AUC 6, 6 cykler) ges till de fall som genomgått kirurgisk stadiindelning inklusive lymfkörtelutrymning när det är indicerat, och som rekommenderas adjuvant cytostatikabehandling. (⊕⊕) Vid singelbehandling kan karboplatindosen behövas sänkas till AUC 5 eller cykelintervallet förlängas från var 3:e till var 4:e vecka p.g.a. dosbegränsande benmärgstoxicitet.
 - Kombinationsbehandling med karboplatin (AUC 5) och paklitaxel (175 mg/m²) var 3:e vecka ges alltid till högrisk, typ II-subgrupper (höggradig serös, odifferentierad cancer, endometrioid cancer, grad 3 och karcinosarkom) när lymfkörtelutrymning är indicerat men av olika skäl inte kan genomföras. Sex cykler rekommenderas högrisk, typ II-subgrupper, medan 4 cykler rekommenderas till övriga undergrupper. (⊕⊕)

Tabell 1. Lymfkörtelutrymning och primär adjuvant cytostatikabehandling vid stadium IA–C

Histologi/differentieringsgrad*	Stadium, lymfkörtelutrymning§	Onkologisk behandling
Höggradig serös (HGS)	IA–C körtelutrymn. indicerad	Karbo AUC6# var 3:e v x 6
	IA–C om ej körtelutrymd	KarPak var 3:e v x 6
Endometrioid – FIGO-gr 1	IA–B körtelutrymn. ej indicerad	---
	IC körtelutrymn. ej indicerad	Karbo AUC6# var 3:e v x 6
Endometrioid – FIGO-gr 2	IA–B körtelutrymn. indicerad	---
	IC körtelutrymn. indicerad	Karbo AUC6# var 3:e v x 6
	IA–C om ej körtelutrymd	KarPak var 3:e v x 4
Endometrioid – FIGO-gr 3	IA–C körtelutrymn. indicerad	Karbo AUC6# var 3:e v x 6
	IA–C om ej körtelutrymd	KarPak var 3:e v x 6
Klarcellig	IA–C körtelutrymn. indicerad	Karbo AUC6# var 3:e v x 6
	IA–C om ej körtelutrymd	KarPak var 3:e v x 4
Mucinös	IA–C körtelutrymn. ej indicerad	---
Låggradig serös (LGS)	IA–B körtelutrymn. ej indicerad	---
	IC körtelutrymn. ej indicerad	Karbo AUC6# var 3:e v x 6
Odifff./karcinosarkom	IA–C körtelutrymn. indicerad	Karbo AUC6# var 3:e v x 6
	IA–C om ej körtelutrymd	KarPak var 3:e v x 6

Förkortningar: gr = grad; Odifff. = odifferentierad; Karbo = karboplatin; v = vecka; KarPak = karboplatin (AUC 5) och paklitaxel (175 mg/m²).

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

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

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

Rekommendationerna för adjuvant cytostatikabehandling vid äggstockscancer stadium I i ovanstående tabell och sammanfattning är samstämmiga med internationella riktlinjer [224-226]. Att avstå från adjuvant cytostatikabehandling från mucinös stadium IC är baserat på att det finns låg evidens för att det medför klinisk nytta. Att avstå från cytostatikabehandling vid mucinös stadium IC står dock inte i alla internationella riktlinjer, men är ett av alternativen enligt The National Comprehensive Cancer Networks (NCCN:s) riktlinjer för behandling av äggstockscancer och även enligt ESMO-ESGO:s konsensuskonferens [226]. Kvinnor med äggstockscancer i stadium I har generellt en mycket god prognos med en 5-årsöverlevnad som överstiger 80 % efter enbart kirurgi [227]. För kvinnor med FIGO-stadium IA–IB och medelhög eller hög differentieringsgrad (grad 1–2) är den sjukdomsfria och totala 5-årsöverlevnaden över 90 % efter kirurgi enbart [228]. Emellertid finns det undergrupper inom stadium I för vilka återfallsrisken är betydligt högre, upp till 30 %.

Cochrane har utfört en systematisk översikt på adjuvant cytostatikabehandling vid tidig äggstockscancer som inkluderade 5 randomiserade studier (n = 1 277), varav 4 bedömdes ha låg risk för störfaktorer (bias) [229]. Översikten inkluderade bland annat ICON 1 och ACTION som genomfördes innan paklitaxel introducerades. Kvinnor med tidig äggstockscancer som fått adjuvant platinumbaserad cytostatikabehandling hade signifikant förlängd 5-årsöverlevnad jämfört med om behandling ges först vid återfall (HR för OS 0,71, 95 % CI 0,53–0,93) och uppföljande 10-årsdata visade stabila värden för totalöverlevnad, OS (HR 0,72). Artikelförfattarna uppskattade att cirka 13 kvinnor behövde få adjuvant behandling för att förhindra en död i äggstockscancer inom en 10-årsperiod. Översikten fann en vinst med adjuvant cytostatikabehandling för kvinnor med hög risk för återfall, dvs. stadium IA grad 3; stadium IB–IC grad 2–3; klarcellig oavsett stadium (HR OS 0,48, 95 % CI 0,32–0,72), men inte för kvinnor med låg (stadium IA, grad 1) till medelhög (stadium IA grad 2; stadium IB–IC grad 1) risk för återfall (HR OS 0,95, 95 % CI 0,54–1,66). Resultaten från dessa subgruppsanalyser kan emellertid bero på slumpen. Effekten av adjuvant cytostatikabehandling studerades även i en retrospektiv studie (Surveillance, Epidemiology, and End Results, SEER) som inkluderade 3 552 kvinnor med stadium I endometrioid äggstockscancer samt 1 995 kvinnor med stadium I klarcellig äggstockscancer. Vid multivariat analys så hade endast kvinnor med stadium IC, endometrioid grad 3 en total överlevnadsvinst av adjuvant cytostatikabehandling (HR OS 0,58, 95 % CI 0,36–0,95, p = 0,030) [230]. Adjuvant cytostatikabehandling hade i studien ingen effekt på totalöverlevnad vid stadium IA–IC klarcellig äggstockscancer.

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

Den amerikanska GOG 157-studien randomiserade 457 kvinnor med tidig högrisk äggstockscancer till 6 versus 3 cykler av adjuvant karboplatin (AUC 7,5) och paklitaxel (175 mg/m²) givet var 3:e vecka [231]. Kompletta stadiindelning utfördes inte hos närmare en tredjedel av patienterna. Efter en uppföljningstid på i medel 6,8 år var återfallsrisken 24 % lägre efter 6 cykler men skillnaden var inte statistiskt signifikant (HR 0,76, 91 % CI 0,51–1,13). Det förelåg ingen skillnad i risken att dö (HR 1,02, 95 % CI 0,62–1,57) mellan de två behandlingsarmarna. I en explorativ analys av GOG 157-resultaten grupperades utifrån tumörens histologiska subtyp [232]. Resultaten visar att kvinnor med serös cancer hade signifikant lägre risk för återfall efter 6 jämfört med 3 cykler av cytostatika (HR 0,33, 95 % CI 0,14–0,77) men att den risksänkningen inte kunde ses för övriga subtyper. Vid stadium IC och grad 3 var risken för lymfkörtelmetastaser och återfall störst.

11.3.1.1 Behandlingsrelaterad toxicitet och livskvalitet

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

Efter platinumbaserad cytostatikabehandling finns en viss överrisk för att utveckla sekundär leukemi. En stor fall-kontrollstudie omfattande 28 971 kvinnor påvisade en relativ risk på 6,5 (95 % CI 1,2–36,6) efter behandling med karboplatin och 3,3 (95 % CI 1,1–9,4) efter behandling med cisplatin [233]. De få studier som adresserat behandlingsrelaterad toxicitet och dess inverkan på livskvaliteten efter adjuvant cytostatikabehandling vid tidig äggstockscancer har stora metodologiska begränsningar, varför några säkra slutsatser inte kan dras [234, 235].

11.3.2 Medikamentell onkologisk primärbehandling vid stadium II–IV

Nedanstående definition av lågrisk- respektive högriskgrupp, är baserat på den sämre prognosen för patienter som inte kunnat opereras till makroskopisk tumörfrihet vid primärkirurgi (dvs. som har resttumör) samt för patienter som primärt är inoperabla (se [avsnitt 11.2 Kirurgisk behandling av epitelial äggstockscancer](#) [170, 236, 237]. Majoriteten av patienter som genomgår neoadjuvant cytostatikabehandling (NACT) innan fördröjd cytoreduktiv kirurgi, får NACT för att minska tumörbördan inför det kirurgiska ingreppet så att chanserna till framgångsrik kirurgi ökar. Prognosen för NACT-patienter är sämre än för de som genomgår primärkirurgi enligt en svensk populationsbaserad studie [238].

- **Lågriskgrupp** vid avancerad epitelial äggstockscancer definieras som: patienter med stadium III som inte har resttumör efter primärkirurgi (makroskopiskt tumörfri).
- **Högriskgrupp** vid avancerad äggstockscancer definieras som: patienter med FIGO-stadium III som har resttumör efter primärkirurgi; samtliga patienter som behandlats med NACT innan fördröjd primärkirurgi; samtliga patienter med FIGO stadium IV; samtliga patienter som aldrig genomgår tumörreducerande kirurgi som del av primärbehandling (icke-operabla).

I texten nedanför angående höggradig histologi av epitelial äggstockscancer avses höggradig serös, lågt differentierad (FIGO-grad 3) endometrioid, odifferentierat adenokarcinom samt karcinosarkom.

Rekommendationer

- Primär cytostatikabehandling enligt standard består av karboplatin (AUC 5) och paklitaxel (175 mg/m^2) givet var 3:e vecka i 6 cykler. (⊕⊕⊕⊕)
- Vid alla histologiska typer av stadium II epitelial äggstockscancer rekommenderas enbart cytostatikabehandling efter radikal primärkirurgi, oavsett BRCA- eller HRD-status.
- BRCA-screening liksom kliniskt validerat HRD-test av tumören rekommenderas vid diagnosen epitelial äggstockscancer.
- Patienter med BRCAwt/HRD-negativ äggstockscancer med FIGO-stadium III som bedöms vara makroskopiskt radikalopererade (lågrisk) efter primärkirurgi rekommenderas enbart cytostatikabehandling.
- Lågriskpatienter, BRCAwt/HRD-positiv eller BRCAwt/okänd HRD-status med höggradig histologi i remission på platinumbaserad cytostatikabehandling rekommenderas underhållsbehandling med K niraparib, som sätts in inom 12 veckor efter avslutad cytostatikabehandling och pågår* i 36 månader. (⊕⊕–⊕⊕⊕)
- Både låg- och högriskpatienter med BRCA-positiv höggradig äggstockscancer, stadium III–IV, och som svarat på platinumbaserad cytostatikabehandling rekommenderas underhållsbehandling med T olaparib eller K niraparib. (⊕⊕⊕⊕) Se även alternativ för högriskpatienter nedan. T olaparib sätts in inom 8 veckor och niraparib inom 12 veckor efter avslutad cytostatikabehandling och pågår* i 24 respektive 36 månader. Vid olaparibbehandling och resttumör efter 24 månader kan man överväga att fortsätta behandlingen till progress eller till oacceptabel toxicitet.
- Högriskpatienter, oavsett histologi, rekommenderas bevacizumab (7,5 mg/kg intravenöst) i kombination med cytostatikabehandling. Om tumören är BRCA-wt/HRD-negativ ges därefter

underhållsbehandling med endast bevacizumab i ytterligare 15 cykler (⊕⊕⊕). Bevacizumab ges tidigast 4–6 veckor efter kirurgi (vanligast vid cykel 2) och i regel inte före kirurgi, vid NACT.

- Högriskpatienter med BRCA-positiv eller BRCAwt/HRD-positiv höggradig äggstockscancer och som svarat på platinumbaserad cytostatikabehandling i kombination med bevacizumab rekommenderas underhållsbehandling med T olaparib i kombination med bevacizumab (⊕⊕⊕⊕) (som ett alternativ till endast underhållsbehandling med T olaparib för de BRCA-muterade eller med K niraparib.) Se ovan för antal cykler/behandlingstid.
- Högriskpatienter med BRCAwt/HRD-positiv höggradig äggstockscancer som inte bedöms lämpliga för att få bevacizumab och BRCAwt/okänd HRD-status med höggradig histologi som svarat på platinumbaserad cytostatikabehandling rekommenderas underhållsbehandling med K niraparib (⊕⊕⊕-⊕⊕⊕⊕), se ovan för tidslängd av behandling.
- Man bör starta postoperativ cytostatikabehandling efter primärkirurgi vid avancerad äggstockscancer så snart allmäntillståndet tillåter och senast inom 21 dagar. (⊕⊕⊕)
- Intravenös docetaxel (60–75 mg/m², under 1 timme) och karboplatin (AUC 5), givet intravenöst var 3:e vecka i 6 cykler är en alternativ behandling för patienter med hög risk för neuropati, t.ex. diabetiker. Preparatet är emellertid inte registrerat för äggstockscancer. (⊕⊕⊕)
- Pegylerat liposomalt doxorubicin (30 mg/m², under 1 timme) och karboplatin (AUC 5) givet intravenöst var 3:e vecka i 6 cykler kan vara ett behandlingsalternativ för kvinnor som inte kan få en taxan (⊕⊕⊕).
- Om platinumbaserad kombinationsbehandling inte kan ges på grund av kraftigt försämrat allmäntillstånd, samsjuklighet eller mycket hög ålder, bör man erbjuda karboplatin som singelbehandling.
- Vid perifer neuropati grad 2 under behandling med karboplatin-paklitaxel bör dosen reduceras till 135 mg/m² och vid perifer neuropati grad ≥ 3 seponeras paklitaxel.

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

*Sätts ut tidigare vid progress eller oacceptabel toxicitet.

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

BRCA-status/HRD-status/histologi	Stadium, kirurgiskt utfall	Onkologisk behandling
BRCAwt/HRD-negativ/höggradig¹ samt icke-höggradig² histologi oavsett BRCA-/HRD-status	III makroskopiskt radikalopererad	KarPak x 6
	NACT III–IV, oavsett kirurgiskt utfall	NACT med KarPak x 3, IDS + postoperativt KarPakBev ³ x 3 + Bev x 15 ⁴
	III ej radikalopererad /IV/III–IV inoperabel	KarPakBev ³ x 6 + Bev x 15 ⁴
BRCAwt/HRD-okänd/höggradig¹ histologi	III makroskopiskt radikalopererad	KarPak x 6 + vid CR-PR ⁵ underhållsbehandling med K niraparib ⁶
	NACT III–IV, oavsett kirurgiskt utfall	NACT med KarPak x 3, IDS + postoperativt KarPak x3 + vid CR-PR ⁵ underhållsbehandling med K niraparib ⁶ , alternativt: NACT med KarPak x 3, IDS + postoperativt KarPakBev ³ x 3 + Bev x 15 ⁴

	III ej radikalopererad /IV/III–IV inoperabel	KarPakBev ³ x 6 + Bev x 15, alternativt KarPak x 6 + vid CR-PR ⁵ underhållsbehandling med K niraparib ⁶
BRCA-positiv höggradig¹ histologi	III makroskopiskt radikalopererad	KarPak x 6 + vid CR-PR ⁵ underhållsbehandling med T olaparib ⁷ alternativt med K niraparib ⁶
	NACT III–IV, oavsett kirurgiskt utfall	NACT med KarPak x 3, IDS + postoperativt KarPak x 3 + vid CR-PR ⁵ underhållsbehandling T olaparib ⁷ alternativt med K niraparib ⁶ , alternativt: NACT med KarPak x 3, IDS + postoperativt KarPakBev ³ x 3 + Bev x 15 ⁴ + vid CR-PR ⁵ samtidig underhållsbehandling med T olaparib ⁷
	III ej radikalopererad /IV/III–IV inoperabel	KarPak x 6 + vid CR-PR ⁵ följt av underhållsbehandling med T olaparib ⁷ alternativt med K niraparib ⁶ , alternativt: KarPakBev ³ x 6 + Bev x 15 + vid CR-PR ⁵ parallell underhållsbehandling med T olaparib ⁷
BRCAwt/HRD- positiv/höggradig¹ histologi	III makroskopiskt radikalopererad	KarPak x 6 + vid CR-PR ⁵ underhållsbehandling med K niraparib ⁶
	NACT III–IV, oavsett kirurgiskt utfall	NACT med KarPak x 3, IDS + postoperativt KarPak x 3 + vid CR-PR ⁵ underhållsbehandling med K niraparib ⁶ , alternativt: NACT med KarPak x 3, postoperativt KarPakBev ³ x 3 + Bev x 15 ⁴ + vid CR-PR ⁵ parallell underhållsbehandling med T olaparib ⁷
	III ej radikalopererad /IV/III–IV inoperabel	KarPak x 6 + vid CR-PR ⁵ underhållsbehandling med K niraparib ⁶ alternativt: KarPakBev ³ x 6 + Bev x 15 ⁴ + vid CR-PR ⁵ parallell underhållsbehandling med T olaparib ⁷

Förkortningar: BRCAwt = BRCA vild typ, d.v.s. saknar BRCA-mutation; HRD = homolog rekombinationsdefekt; KarPak = karboplatin (AUC 5) och paklitaxel (175 mg/m²) givet var 3:e vecka; NACT = neoadjuvant cytostatikabehandling; IDS = intervall cytoreduktiv kirurgi/fördröjd primärkirurgi; Bev = bevacizumab 7,5 mg/kg; CR = komplett remission; PR = partiell remission.

¹Med höggradig histologi menas här höggradig serös, lågt differentierad/FIGO-grad 3 endometrioid, odifferentierad och karcinosarkom.

²Ikke-höggradig histologi = låggradig serös, högt/medelhögt differentierad/FIGO-grad 1–2 endometrioid, klarcellig och mucinös histologi.

³Bevacizumab ges tidigast 4–6 veckor efter kirurgi och cirka 1 vecka efter central venport och i regel inte före kirurgi vid NACT.

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

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

⁶K niraparib 2–300 mg x 1 sätts in senast 12 veckor efter avslutad platinumbaserad cytostatikabehandling och pågår i 36 månader eller sätts ut tidigare vid progress/oacceptabel toxicitet.

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

11.3.2.1 Cytostatikaregimer

11.3.2.1.1 Karboplatin och paklitaxel

Platinumbaserad kombinationsbehandling har sedan 1980-talet varit standardbehandling vid äggstockscancer. Under 1990-talet genomfördes två randomiserade kontrollerade studier (RCT)

som utvärderade tilläggseffekten av paklitaxel till cisplatin jämfört med en standardarm med cyklofosfamid och cisplatin. Den amerikanska GOG 111-studien inkluderade suboptimalt opererade (> 1 cm resttumör) i stadium III–IV [239], och den europeisk-kanadensiska OV10-studien såväl optimalt som suboptimalt opererade i stadium IIB–IV [240]. GOG 111 visade en signifikant förlängd progressionsfri (18 versus 13 månader, $p < 0,001$) och total överlevnad (38 versus 24 månader, $p < 0,001$) för kvinnor behandlade med kombinationen cisplatin (75 mg/m^2) och paklitaxel (135 mg/m^2 givet under 24 timmar) var 3:e vecka, totalt 6 cykler. Resultaten konfirmerades i OV 10-studien med en progressionsfri överlevnad (PFS) på 15,5 versus 11,5 månader ($p = 0,005$) och en total överlevnad på 35,6 versus 25,8 månader ($p = 0,0016$), trots en hög förekomst av crossover till paklitaxel. Två s.k. non-inferiority RCT visade ingen signifikant skillnad i effekt mellan karboplatin och paklitaxel jämfört med cisplatin och paklitaxel [241, 242].

Calverts formel: $\text{dos (mg)} = \text{AUC} \times (\text{GFR} + 25)$ är väletablerad och används för att beräkna dosen av karboplatin. Det finns ingen standarddos av karboplatin vid behandling av äggstockscancer [243]. Tidigare studier har använt AUC (area under curve) 5–7,5, oftast beroende på om GFR är beräknad utifrån serumkreatinin (enligt exempelvis Cockcroft-Gault) eller mätt genom till exempel iohexolclearance. Tre randomiserade studier har utvärderat effekten av eskalerande doser av karboplatin (ökad dosintensitet), men ingen signifikant förbättrad effekt har påvisats vid högre doser än AUC 6 [244–246].

Beräknad GFR på kreatinin har lägst precision för patienter med kraftig övervikt, äldre patienter, patienter med mycket lågt serumkreatinin och patienter med låg muskelmassa. Endogent kreatininclearance (renal), uppskattat exempelvis med Cockcroft-Gault, har således otillräcklig noggrannhet och bör inte användas [247]. Vid ordination bör man använda absolut GFR (aGFR), antingen omräknad från relativ GFR (eGFR) enligt formeln $\text{aGFR} = \text{eGFR} \times (\text{kroppsyta}/1,73)$, eller uppmätt med accepterad metod för att mäta absolut GFR: Cr-EDTA-, iohexol- och inulinclearance.

Två randomiserade studier vid primär avancerad äggstockscancer som jämförde 5–6 cykler mot 10–12 cykler av cisplatinbaserade cytostatika visade ingen vinst med fler än 6 cykler för patienter i komplett remission [248, 249].

Det saknas internationell konsensus om exakt optimal tid till cytostatikabehandling (TTC) efter primär cytoreduktiv kirurgi av äggstockscancer, medan man är enig om att TTC har en viss betydelse. Enligt en metaanalys som inkluderade 3 326 kvinnor med FIGO-stadium IIB–IV från tre randomiserade fas III-prövningar (utförda 1995–2002) verkar TTC mest viktigt för de kvinnor som bedömdes makroskopiskt radikalopererade ($1/3$, $n = 1\,106$), medan TTC inte hade effekt på totalöverlevnad för de med resttumör efter primärkirurgi [250]. En fördröjning av TTC var associerad med en signifikant men måttlig sänkning av totalöverlevnad (HR 1,087, 95 % CI 1,005–1,176, $p = 0,038$) per vecka hos patienter som var makroskopiskt radikalopererade. Till skillnad från detta så såg man inte att TTC påverkade totalöverlevnaden hos patienter med resttumör efter operation (HR 0,983, 95 % CI 0,940–1,028, $p = 0,452$). Mediantid av TTC var 19 (1–56) dagar. Att tid mellan primärkirurgi och start av postoperativ cytostatikabehandling har betydelse, stöds av en explorativ analys av AGO-OVAR 12. Man fann att längre tid mellan operation och utgångs-DT innan start av cytostatikabehandling ökade risken för att det fanns synliga metastaser vid DT hos patienter som hade bedömts som makroskopiskt radikalopererade (OR per vecka 1,272, 95 % CI 1,139–1,420, $p < 0,001$) [251].

11.3.2.1.2 Behandlingsrelaterad toxicitet och livskvalitet

Cirka var femte kvinna får lätta till måttliga reaktioner i samband med paklitaxelinfusionen, vilka ofta försvinner med långsammare infusionshastighet. Mer allvarliga allergiska reaktioner kan även inträffa vid platinumbehandling, men är mindre vanliga. Allergiska reaktioner efter paklitaxel tenderar att uppkomma i samband med de första cyklerna, medan platinumassocierade reaktioner tenderar att uppkomma vid återbehandling med platinum. Grad 2-neuropatier drabbar cirka 25 % av kvinnorna och bör leda till att paklitaxeldosen reduceras till 135 mg/m². Vid grad 3-neuropati sätts paklitaxel ut [252].

11.3.2.1.3 Docetaxel och karboplatin

Docetaxel, vars toxicitetsprofil skiljer sig från paklitaxel, förefaller vid kombination med karboplatin ha likvärdig effekt och är associerad med mindre neurotoxicitet men mer benmärghämning jämfört med karboplatin/paklitaxelregimen [253]. PFS var likvärdig i båda grupperna med HR 0,97 (95 % CI 0,83–1,13, $p = 0,7$) liksom tvåårsöverlevnaden på 64,2 % och 68,9 % (HR 1,13, 95 % CI 0,92–1,39). Behandling med docetaxel/karboplatin är associerad med lägre förekomst av neurosensorisk toxicitet grad 2 och högre (11 % versus 30 %; $p < 0,001$), men högre förekomst av neutropeni grad 3–4 (94 % versus 84 %; $p < 0,001$) jämfört med paklitaxel/karboplatinregimen [253]. Det fanns ingen skillnad i global livskvalitet.

11.3.2.1.4 Pegylerat liposomalt doxorubicin och karboplatin

MITO-2-studien utvärderade om karboplatin och pegylerat liposomalt doxorubicin (PLD) är mer effektivt än standardbehandling med karboplatin och paklitaxel [254]. Kemonaiiva patienter med stadium IC–IV ($n = 820$) randomiserades till karboplatin (AUC 5) och PLD (30 mg/m²) eller till karboplatin (AUC 5) och paklitaxel (175 mg/m²) givet var 3:e vecka, totalt 6 cykler. Resultaten visade ingen skillnad i progressionsfri eller total överlevnad. I karboplatin/PLD-armen fick signifikant fler patienter trombocytopeni, anemi, hudbiverkan och stomatit, och i allvarigare grad, jämfört med standardarmen. Karboplatin/paklitaxel var associerat med högre förekomst av neurotoxicitet och håravfall. Det fanns ingen skillnad i global livskvalitet mellan behandlingsarmarna.

11.3.2.1.5 Trippelkombinationer, sekventiell behandling och högdosbehandling

Under de senaste 10 åren har flera randomiserade studier genomförts för att utvärdera effekten av cytostatika inkluderande trippelkombinationer [153, 252, 255], sekventiell behandling [153, 256, 257] och högdoscytostatika med perifert stamcellsstöd [258], men utan påvisad bättre effekt jämfört med standardregimen.

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

Behandlingsstrategin att ge lägre dos av cytostatika vid varje enskilt tillfälle men med kortare intervall för att öka exponeringen kallas dostät behandling. Slutsatsen av nedanstående studier är att dostät behandling med paklitaxel inte rekommenderas.

En japansk fas III-studie (JGOG3016) randomiserade 637 kvinnor med stadium II–IV till dostät behandling med veckovis paklitaxel (80 mg/m² dag 1, 8, 15) och karboplatin givet dag 1 i en 3-veckorscykel eller standardregim i 6 cykler. Resultaten visade på en signifikant förlängd PFS i median 28,2 vs 17,5 månader (HR 0,76, 95 % CI 0,62–0,91) och förlängd total överlevnad i median 100,5 jämfört med 62,2 månader (HR 0,79, 95 % CI 0,63–0,99) vid dostät behandling jämfört med standardbehandling [259]. Den dostäta regimen gav mer hematologisk toxicitet, och

föranledde oftare cykelförlängning. Patienter med resttumör > 1 cm hade störst nytta av den dostäta paklitaxelbehandlingen, både med avseende på progressionsfri och total överlevnad. Kvinnor med mucinös och klarcellig äggstockscancer hade ingen nytta av dostät paklitaxel.

Flera europeiska och amerikanska studier har genomförts angående dostät behandling och sammantaget har de inte kunnat verifiera de goda resultaten av den japanska studien JGOG3016, möjligen p.g.a. skillnader i genetisk polymorfism (varianter). GOG 262-studien randomiserade kvinnor med FIGO-stadium II–IV till standardbehandling eller till karboplatin givet var 3:e vecka samt veckovis dostät paklitaxel [260]. Bevacizumab var tillåtet att ge. Resultaten visade ingen skillnad i PFS mellan veckovis dostät paklitaxel jämfört med standardregimen. I MITO-7-studien randomiserades patienter mellan primärbehandling av standardregim och veckovis karboplatin (AUC 2) och veckovis paklitaxel 80 mg/m² [261]. Ingen skillnad noterades i PFS.

ICON 8 är en trearmad fas III-studie där patienterna (n = 1 566) vid primärbehandling randomiserades till standardbehandling eller till karboplatin var 3:e vecka och dostät veckovis paklitaxel (80 mg/m²) eller till dostät veckovis behandling med både karboplatin (AUC 2) och paklitaxel (80 mg/m²). Slutsatsen var att det inte fanns någon fördel med dostät behandling med paklitaxel varken med eller utan dostät karboplatin [262].

11.3.2.2 Intraperitoneal cytostatikabehandling

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

Tre systematiska översikter med hög kvalitet har publicerats avseende nyttoeffekten av intraperitoneala (IP) cytostatika [263–265]. I Cochraneöversikten från 2011 inkluderas nio RCT (n = 2 119) som publicerats under en period av 23 år, 1986–2009. Sex av de nio studierna har bedömts vara av hög kvalitet. Resultaten från metaanalyserna talar för att intraperitoneala cytostatika signifikant minskar risken för förtida död (HR 0,81, 95 % CI 0,72–0,90) och förlänger den progressionsfria överlevnaden (HR 0,78, 95 % CI 0,70–0,86). Denna metaanalys har nyligen uppdaterats med oförändrade slutsatser [263, 266]. Metaanalyserna har i viss mån ifrågasatts mot bakgrund av heterogeniteten i de inkluderade studierna [264].

GOG 172 inkluderade kvinnor i stadium III med resttumör ≤ 10 mm efter primärkirurgi [267]. I studien gavs paklitaxel intravenöst (dag 1), medan intraperitonealt administrerades både cisplatin (dag 2) och paklitaxel (dag 8). Kontrollarmen bestod av cisplatin och paklitaxel intravenöst. Behandlingarna gavs var 3:e vecka. Den progressionsfria överlevnaden var i median 18 respektive 24 månader till förmån för den intraperitoneala behandlingen, och den totala överlevnaden i median 50 respektive 66 månader. Endast 42 % av kvinnorna i den intraperitoneala gruppen fick de planerade 6 cyklerna, majoriteten på grund av kateterrelaterade biverkningar.

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

Hälsorelaterad livskvalitet har enbart rapporterats för en av de nio RCT (GOG 172) och var, upp till 6 veckor efter avslutad behandling, signifikant sämre för kvinnor som fick intraperitoneal behandling. Dock var neurotoxicitet den enda utfallsfaktorn som var mer uttalad i IP-gruppen ett år efter avslutad cytostatikabehandling [268].

Sedan GOG 172 presenterades har ytterligare tre randomiserade studier av intraperitoneala cytostatika i primärbehandling av äggstockscancer genomförts: iPocc, OV21/PETROC och GOG 252. Även här varierar inklusionskriterier och behandlingsprotokoll så mycket att det är svårt att omedelbart dra några säkra slutsatser om tilläggsvärdet av den intraperitoneala administrationsformen. I den japanska iPocc (ännu ej rapporterad) inkluderades även suboptimalt opererade och neoadjuvant behandlade patienter.

I den 3-armade OV21/PETROC-studien gavs först 3 cykler neoadjuvant cytostatikabehandling intravenöst innan patienterna, efter fördröjd primärkirurgi, randomiserades till 3 cykler med endera intraperitonealt cisplatin, intraperitonealt karboplatin eller intravenöst karboplatin, alla i kombination med paklitaxel dag 1 och 8, i IP-armarna givet intraperitonealt dag 1 [266]. Bäst resultat fann man i gruppen som fått intraperitonealt karboplatin. Andelen intraperitonealt behandlade patienter som progredierat efter 9 månaders uppföljning var sålunda signifikant lägre än motsvarande andel i gruppen som fått all behandling intravenöst (23,3 respektive 42,2 %).

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

I en uppdaterad sammanställning av den 5:e internationella konsensuskonferensen för första linjens behandling av äggstockscancer fastslogs att intraperitoneal cytostatikabehandling är en av de tillgängliga behandlingsstrategier som kan användas som kontrollarm i randomiserade kontrollerade studier [269]. Dock kvarstår frågor om bland annat optimalt regimen. SBU har kommenterat den systematiska översikten av Cochrane, vilket i sin helhet kan läsas på deras webbplats (www.sbu.se). Tills vidare rekommenderas intraperitoneal cytostatikabehandling i primärbehandling av äggstockscancer endast inom ramen för klinisk prövningar.

11.3.2.3 Hyperterm intraperitoneal cytostatikabehandling (HIPEC)

Peroperativt administrerad uppvärmd intraperitoneal cytostatikabehandling (HIPEC) efter utförd tumörreducerande kirurgi vid avancerad primär äggstockscancer (eller vid återfall), erbjuds i selekterade fall vid vissa sjukhus i världen. Det finns emellertid fortfarande ingen säker evidens för att HIPEC bidrar till en bättre prognos vid primärbehandling av äggstockscancer [270]. Två randomiserade kontrollerade studier har rapporterats. Den första inkluderade 184 kvinnor i stadium III–IV, av vilka hälften fick 75 mg/m² cisplatin under 90 minuter peroperativt. Man kunde inte se någon skillnad i överlevnad (varken progressionsfri eller total) mellan grupperna (5-årsöverlevnad 50,0 % respektive 49,4 %) [271]. I en annan studie, av van Driel och medarbetare [272], randomiserades 245 patienter med åtminstone stabil sjukdom efter 3 neoadjuvanta cykler karboplatin + paklitaxel till fördröjd primärkirurgi med eller utan peroperativt intraperitonealt cisplatin 100 mg/m². Postoperativt gavs ytterligare 3 cykler karboplatin + paklitaxel. Mediantid till återfall var här signifikant längre i HIPEC-gruppen, 14,2 månader jämfört med 10,7 månader bland kontrollerna (HR 0,66, 95 % CI 0,50–0,87).

Medianöverlevnaden var också signifikant längre, 45,7 jämfört med 33,9 månader. Toxiciteten skilde sig inte nämnvärt mellan grupperna.

Då utförda studier ännu är få och heterogena, och resultaten motstridiga, råder i dagsläget internationell konsensus om att HIPEC vid äggstockscancer fortfarande är under utvärdering och enbart bör erbjudas inom ramen för prospektiva kontrollerade studier [270, 273].

11.3.3 Angiogeneshämmande behandling vid primärbehandling

Rekommendationer

- Det vetenskapliga underlaget för bevacizumabs effekt som del i primärbehandlingen är måttligt. Vidare rekommenderas bevacizumab, i selekterade fall, i kombination med underhållsbehandling med olaparib, se PARP-hämmare vid primärbehandling samt rekommendationsruta medikamentell onkologisk primärbehandling vid stadium III–IV.
- Det är inte visat att bevacizumab 15 mg/kg ger bättre effekt, varför vårdprogramgruppen anser det rimligt att ge lägsta dos, d.v.s. 7,5 mg/kg. Godkända biosimilarer som ersättare för bevacizumab rekommenderas.

11.3.3.1 Bevacizumab vid primärbehandling

Bevacizumab är en antikropp som binder sig till och blockerar VEGF. Två randomiserade fas III-studier har utvärderat tillägget av bevacizumab till standardcytostatika vid primärbehandling av äggstockscancer. Den amerikanska 3-armade GOG 218-studien inkluderade 1 873 primäropererade kvinnor med resttumör efter kirurgi [261]. Den europeiska 2-armade ICON 7-studien inkluderade 1 528 kvinnor med högriskhistologi stadium I–IIA eller stadium IIB–IV [274]. Majoriteten, 74 %, av patienterna var optimalt opererade i ICON 7 jämfört med 35 % i GOG 218. I ICON 7 gavs bevacizumab i dosen 7,5 mg/kg som tillägg till standardbehandling följt av underhållsbehandling med ytterligare 12 cykler med bevacizumab, medan i GOG 218-studien gavs bevacizumab i dosen 15 mg/kg som tillägg till standardbehandling följt av underhållsbehandling med ytterligare 16 cykler.

Sammanfattningsvis redovisas i dessa två studier vetenskapligt underlag för att tillägg av bevacizumab i kombination med karboplatin och paklitaxel följt av underhållsbehandling med enbart bevacizumab var 3:e vecka i ytterligare 12–16 cykler fördröjer tumörprogress mellan 2,4 månader (ICON 7 HR 0,87, 95 % CI 0,77–0,99, $p = 0,04$) och 3,8 månader (GOG 218 HR 0,72, 95 % CI 0,63–0,82, $p < 0,001$). Störst vinst redovisas i gruppen med sämst prognos, det vill säga kvinnor med stadium III–IV som trots försök till maximal primär tumörreduktion hade resttumör > 1 cm eller inte var opererade. I denna grupp rapporterades i ICON 7-studien en skillnad i PFS på 3,6 månader till förmån för bevacizumabarmen. I GOG 218-studien kunde skillnad i total överlevnad enbart påvisas för patienter med stadium IV i en icke-planerad ad hoc-analys av motsvarande högriskgrupp. Det var ingen överlevnadsskillnad mellan armarna i studiepopulationen som helhet. I ICON 7, i högriskgruppen med sämst prognos enligt ovan, fanns en signifikant skillnad i total överlevnad på 4,8 månader till förmån för de patienter som fick bevacizumab (39,3 jämfört med 34,5 månader enligt ”restricted mean”-analys, HR 0,78, 95 % CI 0,63–0,97, $p = 0,03$) [275].

För bakgrund till vårdprogrammets rekommendation av kombinationsbehandling med bevacizumab med olaparib (PAOLA1) hänvisas till avsnitt [11.3.4.2 Behandling med PARP-hämmare i första linjen](#), för biverkningar av kombinationen se avsnitt [11.3.5.1 Biverkningar i](#)

[kombinationen av PARP-hämmare och bevacizumab \[276\]](#). Potentiell verkningsmekanism bakom PARP-hämmare i kombination med angiogeneshämmare finns beskriven i avsnitt [12.5.1.4 Kombinationsbehandling med PARP och angiogeneshämmare](#).

Svenska NT-rådet (då benämnd NLT-gruppen) rekommenderade 2014 Sveriges landsting att använda bevacizumab i kombination med paklitaxel och karboplatin följt av underhållsbehandling med bevacizumab i primärbehandling av avancerad epitelial äggstocks-, tubar- eller primär peritonealcancer i stadium IIIC med resttumör efter operation eller stadium IV. Till grund för ställningstagandet ligger en hälsoekonomisk analys utförd av TLV [\[277, 278\]](#). I dag finns dock godkända biosimilarer som ersättare för bevacizumab med en annan prisbild, och användning av dessa rekommenderas av vårdprogramgruppen.

De biverkningar som rapporterats vid behandling med bevacizumab är bl.a. att hypertension av grad 2 eller mer drabbar cirka var femte patient. Därutöver rapporteras ökad risk för kärlkomplikationer som venös trombos och lungembolier. Tromboembolisk sjukdom, som ju är relativt frekvent hos denna patientgrupp, bör vara under kontroll och behandlad med antikoagulantia innan bevacizumabbehandling påbörjas. Komplikationer som gastrointestinala perforationer, fistelbildning, sårläkningskomplikationer och anastomosläckage samt allvarliga blödningar var i äggstockscancerstudierna mindre än 3 %. Tidigare tarmobstruktion eller bukabscess är en relativ kontraindikation.

Bevacizumab ges tidigast 4–6 veckor efter kirurgi och ges i Sverige i regel inte vid neoadjuvant cytostatikabehandling (NACT) innan fördröjd primärkirurgi. I ICON 7-studien påvisades en liten, men statistiskt signifikant försämring av livskvaliteten i gruppen som fick bevacizumab [\[279\]](#). I GOG 218-studien fanns en liten skillnad i livskvalitet mellan armarna under pågående cytostatikabehandling till nackdel för bevacizumab, men den kvarstod inte i underhållsbehandlingsfasen efter behandlingen [\[280\]](#).

11.3.4 PARP-hämmare

Verkningsmekanismen för cancerbehandling har historiskt byggt på att inducera DNA-skada, med antingen cytostatika eller strålbehandling, och därmed inducera apoptos. En ny farmakologisk väg är att hämma det kroppsegna enzymet poly-ADP-ribosopolymeras (PARP). Läkemedel som hämmar detta enzym skadar inte DNA i sig, utan förhindrar att cellen reparerar enkelsträngsbrott genom base excision repair. BRCA1- och BRCA2-muterade celler har en defekt homolog rekombination, en av de viktigaste vägarna för att reparera dubbelsträngsbrott, och får därför förlita sig på base excision repair via PARP.

11.3.4.1 Homolog rekombinationsdefekt (Homologous Recombination Deficiency, HRD)

HRD är ett samlingsbegrepp för ett tillstånd med en nedsatt reparationsförmåga av dubbelsträngsbrott i DNA-molekylen pga. mutationer i, eller minskad aktivering av, gener som kodar för proteiner nödvändiga för homolog rekombinationsreparation (HRR). Ett flertal gener finns identifierade för HRR och vanligast vid HRD är defekter i BRCA1, BRCA2, RAD51, RAD51C, RAD51D och PALB2 [\[281\]](#). Konsekvensen av HRD blir genomisk instabilitet (GI), och HRD-relaterade mutationer förekommer i knappt 20 % av de vanligaste cancersjukdomarna och i 50 % av alla fall med HGSC [\[282, 283\]](#). HRD leder till en ökad känslighet hos cancerceller för behandling med platinumbaserad cytostatikabehandling, topoisomerashämmare och PARP-hämmare [\[281\]](#).

Det finns i dag två kommersiellt tillgängliga test för att bedöma HRD-status. Testerna är i första hand inte framtagna för att påvisa HRD i sig utan olika biomarkörer för GI som loss of heterozygosity (LOH), telomeric allelic imbalance (TAI) och large-scale state transitions (LST), och för att identifiera de patienter som har störst sannolikhet att svara på behandling med olika PARP-hämmare. Myriad Genetics test (myChoice®) inkluderar samtliga biomarkörer medan testet från Foundation Medicine (FoundationOne®) endast analyserar LOH, och vid en jämförelse mellan testerna finns en skillnad i utfall på 20–60 % [284]. Ett icke-kommersiellt HRD-test är under utveckling och validering inom ramen för projektet Genomic Medicine Sweden och förväntas komma i kliniskt bruk under 2022. HRD-tester har ännu inte använts i klinisk rutin i Sverige, eftersom HRD-status inte har haft någon betydelse vid förskrivningen av PARP-hämmare. I november 2020 ledde resultaten av PAOLA-1-studien till en utökad indikation för olaparib hos patienter med HRD-positiv äggstockscancer och frågan om HRD-testning har därför aktualiserats.

11.3.4.2 Behandling med PARP-hämmare i första linjen

SOLO 1-studien är en randomiserad fas III-studie som utvärderade olaparib (T 300 mg x 2) jämfört med placebo som underhållsbehandling hos patienter (n = 391) med höggradig serös eller höggradig endometrioid äggstockscancer, FIGO-stadium III–IV och med BRCA-mutation som svarat på första linjens platinumbaserad cytostatikabehandling [285]. Man kunde se en påtaglig förlängning av PFS för patienter i olaparibarmen. Andelen patienter som var progressionsfria efter 3 års uppföljning var 60,4 % jämfört med 26,9 % i placeboarmen (HR 0,30, 95 % CI 0,23–0,41, p < 0,0001). På ESMO mötet 2020 presenterades uppdaterade PFS-resultat efter ca 5 års uppföljning, som visade median PFS på 56,0 månader i olaparibarmen jämfört med 13,8 månader i placeboarmen (HR 0,33, 95 % CI 0,25–0,43), således en förlängd mediantid till återfall på 42,2 månader med underhållsbehandling med olaparib jämfört med placebo vid avancerad BRCA-muterad höggradig äggstockscancer. Överlevnadsdata är inte mogna för analys. Toxicitetsprofilen och andelen patienter som avbrutit behandlingen skiljde sig inte från tidigare studier med olaparib [286]. Tolv procent av studiedeltagarna i olaparibarmen avbröt studien pga. biverkan [284]. Den vanligaste biverkan var illamående (77 %), men var mycket sällan svår (1 %). Den vanligaste biverkningen av svår grad (3–4) i olaparib-gruppen var anemi (22 % av fallen). Se avsnitt 11.3.4.3 för hantering av biverkningar av PARP-hämmare.

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

Förutom SOLO-1 finns nu ytterligare tre studier (PRIMA, PAOLA-1 och VELIA) med PARP-hämmare i första linjens behandling vid äggstockscancer stadium III–IV [276, 287, 288].

PRIMA är en fas III-studie som utvärderade underhållsbehandling med niraparib jämfört med placebo efter respons på platinumbaserad primärbehandling hos patienter med höggradig serös/endometrioid äggstockscancer stadium III–IV, oavsett BRCA-status i tumören. Endast högriskpatienter (n = 733) med resttumör efter primärkirurgi eller stadium IV inkluderades [287]. PAOLA-1 är en fas III-studie (n = 806) som utvärderade olaparib (tablett) tillsammans med bevacizumab jämfört med endast bevacizumab som underhållsbehandling efter respons på platinumbaserad cytostatikabehandling med bevacizumab [276]. I PAOLA-1 inkluderades även radikalopererade stadium III. VELIA är en 3-armad placebokontrollerad fas III-studie där

patienter (n = 1 140) med höggradig serös äggstockscancer stadium III–IV randomiserades patienterna mellan cytostatikabehandling (karboplatin-paklitaxel) + veliparib eller placebo x 6 cykler följt av underhållsbehandling med veliparib eller placebo [288]. En experimentell arm med enbart underhållsbehandling med veliparib efter cytostatikabehandling saknades i studien.

Sammantaget så visar samtliga tre studier en kliniskt signifikant förlängd progressionsfri överlevnad (PFS) av PARP-hämmare i den BRCA-muterade gruppen och i HRD-gruppen jämfört med placebo. I PRIMA var skillnaden i den BRCA-muterade gruppen i median PFS 11,2 månader vid underhållsbehandling med niraparib jämfört med placebo (22,1 vs 10,9 månader; HR 0,40, 95 % CI 0,27–0,62). I den HRD-positiva gruppen var skillnaden i median PFS 11,5 månader (21,9 vs 10,4 månader; HR 0,43, 95 % CI 0,31–0,59) mellan niraparib och placebo. I den BRCA-muterade gruppen i PAOLA-1-studien, var median PFS vid underhållsbehandling med olaparib + bevacizumab 37,2 månader (HR 0,31, 95 % CI 0,20–0,47) jämfört med 21,7 månader vid placebo + bevacizumab. I den HRD-positiva gruppen var motsvarande median PFS 37,2 vs 17,7 månader (HR 0,33, 95 % CI 0,25–0,45).

Noterbart är effekten av PARP-hämmare för patienter med HRD men som saknar BRCA-mutation (BRCAwt/HRD-pos). I gruppen med BRCAwt/HRD-pos i PRIMA-studien resulterade niraparib som underhållsbehandling i median PFS på 19,6 vs 8,2 månader för de som fick placebo (HR 0,50, 95 % CI, 0,31–0,83). Underhållsbehandling med olaparib/bevacizumab i PAOLA-1 resulterade i median PFS på 28,1 vs 16,6 månader (HR 0,43, 95 % CI 0,28–0,66) jämfört med enbart bevacizumab i gruppen med HRD+/BRCAwt. Det är därför önskvärt att förutom BRCA-analys kunna genomföra HRD-test vid diagnos av äggstockscancer för att selektera ut patienter som har störst nytta av PARP-hämmare i första linjen.

I gruppen med normal HR-funktion (även benämnd HRD-negativa) gav tillägget med niraparib i PRIMA-studien en modest men signifikant förlängd median PFS på 2,7 månader jämfört med placebo (8,1 månad jämfört med 5,4 månader, HR 0,68, 95 % CI 0,49–0,94) [282]. Ingen skillnad i PFS observerades i PAOLA-studien i gruppen med normal HR-funktion (HR 0,92, 95 % CI 0,72–1,17) mellan de som fick underhållsbehandling med olaparib/bevacizumab jämfört med placebo/bevacizumab [276].

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

Data från både PRIMA och PAOLA-1 har under hösten 2020 lett till att indikationer enligt European Medicines Agency (EMA) är godkända av Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV). Olaparib som tablett är således nu även godkänt i kombination med bevacizumab för underhållsbehandling vid höggradig äggstockscancer stadium III–IV som är i minst partiell respons efter avslutad första linjens platinumbaserad cytostatikabehandling, med kravet att cancer är HRD-positiv, vilket definieras antingen av en BRCA-mutation och/eller genomisk instabilitet HRD). Vårdprogramsgruppen rekommenderar behandling enligt denna indikation, begränsat till högriskgruppen. Högriskgruppen definieras som patienter som har behandlats med neoadjuvant cytostatikabehandling före fördröjd primärkirurgi, har resttumör efter primärkirurgi, tillhör stadium IV eller är icke-operabla. För samma grupp finns även alternativ med endast PARP-hämmare om det bedöms olämpligt med bevacizumab, se rekommendationsruta och tabell 2 i avsnitt [11.3.2 Medikamentell onkologisk primärbehandling vid stadium II–IV](#).

Kombinationen olaparib-bevacizumab ger mer biverkningar jämfört med endast olaparib. I PAOLA-1 såg man svåra biverkningar (grad 3–4) i 57 % av fallen (anemi och hypertension var vanligast) och 20 % avbröt behandlingen pga. biverkningar, jämfört med i SOLO1 där svårare



biverkningar sågs ca i 39 % av fallen och 12 % avslutade behandlingen pga. biverkningar [[276](#), [285](#)].

Baserat på PRIMA-studien är niraparib nu godkänt i primärbehandling för underhållsbehandling vid höggradig äggstockscancer stadium III–IV (även vid stadium III som är radikalopererade) som är i respons efter platinumbaserad cytostatika, oavsett BRCA- eller HRD-status (Se rekommendationsruta och tabell 2 i avsnitt [11.3.2](#) för rekommendationer för niraparib baserat på BRCA-mutation eller HRD-status vid avancerad höggradig äggstockscancer). Vid BRCAwt och HRD-negativ tumör rekommenderar vårdprogramsguppen ingen underhållsbehandling med niraparib då vinsten bedöms mycket begränsad [[287](#)].

Rekommendationer vid primärbehandling av avancerad äggstockscancer bör ske i samråd med en gynonkologisk enhet vid ett universitetssjukhus. Detta inkluderar även ställningstagande till underhållsbehandling.

11.3.4.3 Biverkningar av PARP-hämmare

PARP-hämmare är som läkemedelsgrupp väl tolererad, och de olika preparaten har likartade biverkningar. På grund av preparatens något olika sätt att verka avseende enzymatisk effekt (dvs. syntetiska letalitet, som innebär att det krävs mer än en utslagsmekanism i cellfunktionen för att cellen ska gå under) och även i den så kallade trappingen som innebär att PARP-enzymet blockeras under en längre tid, så skiljer sig trots allt biverkningarna ändå något åt. Det finns ingen ökad risk för toxicitet hos germline BRCA-bärare, vilket man hade kunnat tro med tanke på att mutationen finns i kroppens alla celler. Det är än så länge oklart om effekten av PARP-hämmare är större hos patienter med ökad toxicitet av PARP-hämmare [[289](#)].

PARP-hämmarna metaboliseras i levern, olaparib via cytokrome P450 och niraparib via carboxylesteras. Det gör att interaktioner med läkemedel som metaboliseras via dessa vägar därför kan förekomma. Det gäller exempelvis statiner, vissa typer av antibiotika, antifungorala läkemedel, antiepileptika och metformin. Man behöver därför vara uppmärksam på detta då behandling med PARP-hämmare initieras. Eventuella biverkningar uppträder framför allt i början av behandlingen och har i regel stabiliserats efter tre behandlingscykler [[290](#)]. Någon kumulativ toxicitet finns inte beskriven.

Eftersom behandlingen med PARP-hämmare pågår i flera år så bör patientens tillvaro under behandlingen vara acceptabel. Man har dock inte kunnat påvisa att biverkningar accentueras eller att fler patienter väljer att bryta behandlingen på grund av intolerabel toxicitet, över tid [[291](#), [292](#)].

Frekvens av de vanligaste biverkningarna av PARP-hämmare

Typ av biverkning	K Niraparib (Zejula®) konsoliderande behandling i 1:a linjen	T Olaparib (Lynparza®) konsoliderande behandling i 1:a linjen	K Niraparib (Zejula®) konsoliderande behandling i återfallssituation	T Olaparib (Lynparza®) konsoliderande behandling i återfallssituation
Illamående				
Alla grader	57 %*	77 %*	74 %*	76 %
Grad 3–4	1 %	1 %	3 %	3 %
Fatigue				
Alla grader	35 %	63 %	60 %	62 %
Grad 3–4	2 %	4 %	8 %	4 %
Anemi				
Alla grader	63 %*	39 %*	50 %*	44 %*
Grad 3–4	31 %	22 %	25 %	19 %
Trombocytopeni				
Alla grader	46 %*	11 %*	61 %*	14 %*
Grad 3–4	29 %	1 %	34 %	5 %
Neutropeni				
Alla grader	26 %*	23 %*	30 %*	14 %*
Grad 3–4	13 %	9 %	20 %	5 %
Kreatininstegring				
Alla grader	11 %*			11 %*
Grad 3–4	-	N/A	N/A	-
Hypertoni				
Alla grader	17 %*	-	19 %*	-
Grad 3–4	6 %	-	8 %	-
Hjärtklappning	N/A	N/A	10 %*	-
Gastrointestinala symtom: diarré, förstoppning, kräkningar				
Alla grader	18–39 %*	28–40 %*	20–40 %*	20–40 %*
Grad 3–4	1 %	≤ 1 %	≤ 4 %	≤ 4 %
Neurologiska symtom: huvudvärk, yrsel, sömnbesvär				
Alla grader	15–25 %*	20–23 %*	17–26 %*	6–25 %*
Grad 3–4	1 %	1 %	-	-
Ledvärk	13–18 %*	15–25 %*	11–15 %*	11–15 %*
Hud: fotosensitivitet, ödem, klåda				
Alla grader				
Grad 3–4	N/A	N/A	grad 3/4 ≤ 1 %	grad 3/4 ≤ 1 %
Luftvägssymtom: dyspné, hosta, pneumonit				
Alla grader	10–11 %*	15 %*	15–19 %*	12–15 %*
Grad 3–4	-	(pneumonit ≤ 1 %)	-	(pneumonit ≤ 1 %)
AML/MDS	0,3 %*	1 %*	0,5–1,4 %*	0,5–1,4 %*

*Alla grader.

Källa: [287, 290, 293, 294].



11.3.4.3.1 Hematologisk toxicitet

Hematologisk toxicitet kräver ofta dosanpassning. Anemi är vanligt vid båda preparaten. Niraparib kan ge uttalad trombocytopeni men det förekommer även vid medicinering med olaparib. Vid Hb under 80 g/l och/eller trombocyter under $100 \times 10^9/l$, så rekommenderas behandlingsuppehåll upp till 4 veckor och därefter återinsättande av läkemedlet i samma dos eller, om det inte är möjligt, dossänkning (se dosrekommendation för respektive preparat i Fass). Neutropeni kan förekomma vid medicinering med både niraparib och olaparib.

Den hematologiska toxiciteten av niraparib kan minimeras om startdosen anpassas utifrån kroppsvikt samt trombocytantal när behandlingen inleds. Subgruppsanalyser har visat att en patient som väger ≤ 77 kg och/eller har trombocyter vid baseline $\leq 150\,000/\mu l$ har en större risk att drabbas av trombocytopeni, och man bör då starta patienten på en lägre dosnivå (200 mg i stället för 300 mg). Det har inte visats att detta påverkar preparatets effekt [295].

11.3.4.3.2 MDS/AML

En ovanlig biverkan av PARP-hämmare är myelodysplastiskt syndrom (MDS) och akut myeloisk leukemi (AML). Två deletära ovanliga sjukdomar med hög dödlighet. I en metaanalys från 2021 av 18 randomiserade studier med PARP-hämmare (7 307 patienter) låg risken att drabbas på 0,73 % (95 % CI 0,5–1,07) jämfört med placebo 0,47 % (95 % 0,26–0,85) [296].

Blodstatus ska kontrolleras noggrant vid uppstart av behandling 1 g/v första 4 veckorna, därefter 1 g/4 v samt tätare vid dosmodifikation eller behandlingsuppehåll på grund av låga värden. Pancytopeni som inte återhämtar sig efter preparatutsättning ska utredas av hematolog för att utesluta MDS och AML.

11.3.4.3.3 Gastrointestinal toxicitet

Illamående är mest uttalat vid behandling med olaparib, men förekommer även vid behandling med niraparib. Det är ovanligt med biverkningar av grad 3–4. Besvären försvinner ofta efter 3–4 cykler. Antiemetika ska ges på vida indikationer. Gärna inför tablettintag. Obs. undvik aprepitant (Emend®) vid olaparib pga. metabolisering via samma enzymssystem. Såväl förstoppning som diarré kan förekomma vid användning av alla tre preparaten. Symtomatisk behandling med bulkmedel rekommenderas.

11.3.4.3.4 Njurtoxicitet

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

11.3.4.3.5 Fatigue

Trötthet är vanligt framför allt de första 2–3 cyklerna. Det brukar gå över spontant och leder sällan till dossänkning. Fysisk aktivitet har god effekt mot fatigue.

11.3.4.3.6 Levertoxicitet

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

11.3.4.3.7 Ovanliga biverkningar

Hypertoni: Förekommer framför allt vid behandling med niraparib. Behandlingsuppehåll eller dossänkning rekommenderas. Blodtrycket kontrolleras inför uppstart av behandling samt inför de första behandlingscyklerna. Antihypertensiv behandling kan behöva initieras. Var uppmärksam på läkemedelsinteraktioner.

Hjärtklappning: Kan förekomma framför allt vid behandling med niraparib. Kontrollera EKG. Symtomatisk behandling med betablockad kan övervägas.

Neurotoxicitet: Kan förekomma i form av huvudvärk, yrsel och sömnbesvär. Symtomatisk behandling med analgetika och insomningstablett vid behov.

Luftvägsbesvär: Ovanligt, men nasofaryngit, dyspné och pneumonit finns beskrivet. Det är angeläget att snabbt utreda förvärrade luftvägssymtom för att utesluta pneumonit (framför allt vid medicinering med olaparib) eller lungemboli.

Muskelapparaten: Led- och ryggsmärta har noterats. Symtomatisk behandling med analgetika rekommenderas.

Hud: Fotosensitivitet kan förekomma. Solskyddskräm och täckande kläder vid vistelse i sol kan rekommenderas.

11.3.5 PARP-hämmare i förhållande till kirurgi och strålbehandling

Behandling med PARP-hämmare ska avbrytas minst tre dagar före planerad kirurgi. Efter kirurgi kan behandling med läkemedlet återstartas när operationssåret har läkt. Behandling med PARP-hämmare behöver inte avbrytas för nålbiopsi eller tandläkarbesök. Individuell anpassning och hänsyn till aktuell blodstatus behövs emellertid.

Behandling med PARP-hämmare bör avbrytas minst tre dagar före uppstart av strålbehandling. Behandling återstartas inom fyra veckor efter avslutad strålbehandling, under förutsättning att eventuell benmärgspåverkan av strålbehandlingen har gått i regress.

[[286](#), [295](#), [297](#)] samt personlig kommunikation med GSK och Astra Zeneca].

11.3.5.1 Biverkningar av kombinationen PARP-hämmare och bevacizumab

I PAOLA-studien jämfördes kombinationen T olaparib och bevacizumab mot bevacizumab och placebo (se avsnitt ovan). Fatigue (53 %), illamående (53 %) och anemi (41 %) var de vanligaste biverkningarna vid kombinationen av olaparib och bevacizumab jämfört med bevacizumab och placebo. Hypertoni (60 %) var den vanligaste biverkningen i placeboarmen. 20 % av patienterna i olaparib-bevacizumabarmen gick ur studien i förtid jämfört med bevacizumab-placeboarmen. MDS och AML förekom med samma låga frekvens (1 %) båda studiearmarna. För information om hur biverkningarna av respektive läkemedel ska hanteras, se ovan samt avsnitt [11.3.3.1](#) behandling med bevacizumab och [kapitel 16 Omvårdnad och rehabilitering](#) [[276](#)].

11.3.6 Immunterapi vid primärbehandling

Det är känt att en hög infiltration av cytotoxiska T-celler i tumören vid äggstockscancer är associerat med förlängd totalöverlevnad [298]. PD-1 sitter på T-cellernas ytor och PD-L1 uttrycks på cancercellerna. När en antikropp binder till programmed death (PD)-1 eller PD-L1 eller hämmas, leder det till en hämmande signal varvid immunsystemet aktiveras.

Det finns inga publicerade slutdata på primärbehandling med PD1/L1-hämmare vid äggstockscancer, men flera fas II–III-studier pågår eller har nyligen avslutats med immunmodulerande terapi med så kallade checkpointhämmare av typen PD1/L1-hämmare, som tillägg till cytostatikabehandling, i underhållsbehandling efter cytostatika och i kombination med bevacizumab eller PARP-hämmare. Preliminära data från fas III-studien IMagyn050/GOG 3015/ENGOT- OV39, presenterade på ESMO 2020, visade ingen skillnad i PFS med tillägg av atezolizumab till cytostatika och bevacizumab. Behandling med immunterapi bör endast ske inom ramen för studier.

11.3.7 Tumörutvärdering under medicinsk behandling

Rekommendationer

Följande rekommenderas före start av behandling, efter 3 cykler och vid avslutande av planerad behandling:

- klinisk undersökning inklusive gynekologisk undersökning
- bedömning av allmäntillstånd enligt ECOG
- provtagning för CA 125
- bild- och funktionsdiagnostik, i regel DT torax-buk
- biverkningsrapportering (patientskattad och enligt CTCAE).

Därutöver bör CA 125-värde tas och biverkningar handläggas före varje kur under primärbehandlingen.

Klinisk undersökning, bedömning av allmäntillstånd enligt ECOG (se [bilaga 4](#)), provtagning för CA 125, radiologi samt biverkningsrapportering utgör grundstommen vid utvärdering av antitumoral behandling. Dessa undersökningar utförs före start av behandling, efter tre cykler och vid avslutande av planerad behandling. Förutom ovanstående rekommenderas kontroll av biverkningar och provtagning för CA 125 före varje kur för att följa respons av behandling.

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

Objektiv mätning av förändring i tumörbördan är viktig för säker utvärdering av behandlingseffekten. I regel används DT torax-buk som underlag för utvärdering av respons, och en DT bör därför ha utförts före behandlingsstart. För definition av responskriterier enligt RECIST 1.1 [299], se [bilaga 5](#).

För kliniska behandlingsstudier har Gynecologic Cancer Intergroup (GCIg) tagit fram kriterier för biokemisk respons och progression samt kriterier som inkorporerar RECIST 1.1 och CA 125 [300], se [bilaga 2](#) och [bilaga 5](#).

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

11.4 Fertilitetsbevarande behandling

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

KAPITEL 12

Behandling vid återfall

Rekommendationer

- Platinumfritt intervall (PFI) är vägledande för behandlingsval, och patienter med återfall av äggstockscancer bör diskuteras på en MDK eller onkologisk behandlingskonferens.
- Selektade patienter med ett första återfall som uppkommit mer än 6 månader efter avslutad platinumbaserad behandling (PFI > 6 månader) kan, om sannolikheten att uppnå makroskopisk radikalitet är hög, erbjudas kirurgi. Om makroskopisk radikalitet ej kan uppnås försämras prognosen (⊕⊕⊕⊕).
- Valet av cytostatikabehandling styrs av bland annat tidigare respons på primärbehandling, tidigare och eventuella kvarstående biverkningar, patientens allmäntillstånd, samsjuklighet och önskemål.
- Vid återfall med platinumfritt intervall ≥ 6 månader rekommenderas i första hand platinumbaserad kombinationsbehandling (⊕⊕⊕⊕). Detta kan även övervägas vid PFI >3-4 månader (⊕⊕-⊕⊕⊕⊕).
 - karboplatin + paklitaxel (⊕⊕⊕⊕) alternativt
 - karboplatin + pegylerat liposomalt doxorubicin. (⊕⊕⊕⊕)
 - Om dessa behandlingar bedöms olämpliga av medicinska skäl rekommenderas karboplatin + gemcitabin. (⊕⊕⊕)
 - Tillägg med angiogeneshämmare till ovannämnda platinumbaserade kombinationsbehandlingar har visat förlängd progressionsfri överlevnad och kan övervägas för patienter som inte är aktuella för PARP-hämmare.
- Patienter med höggradig äggstockscancer och som svarat (partiellt eller komplett) på ovanstående platinumbaserad cytostatikabehandling rekommenderas underhållsbehandling med PARP-hämmare. (⊕⊕⊕⊕) Gäller endast patienter som inte tidigare har behandlats med PARP-hämmare.
- Vid återfall med PFI < 6 månader rekommenderas:
 - I första hand paklitaxel (80 mg/m² dag 1, 8, 15 och 22 var 4:e vecka) eller pegylerat liposomalt doxorubicin (40 mg/m² var 4:e vecka) i kombination med bevacizumab (10 mg/kg varannan vecka). (⊕⊕⊕⊕)
 - I andra hand rekommenderas icke-platinumpreparat i singelbehandling utan kombination med bevacizumab (t.ex. veckovis behandling med paklitaxel, pegylerat liposomalt doxorubicin, oralt etoposid, veckovis gemcitabin, metronomisk cyklofosfamid). (⊕⊕-⊕⊕⊕)
- Biverkningar och livskvalitet bör noga vägas mot möjligheten till behandlingseffekt.
- Antitumoral behandling vid enbart biokemiskt återfall rekommenderas inte utanför kliniska studier.

12.1 Kirurgi

Majoriteten av de kvinnor med avancerad äggstockscancer (ovarialcancer) som uppnått klinisk tumörfrihet efter primärbehandlingen kommer att få återfall. Kvinnor med tumörprogress under pågående första linjens platinumbehandling eller inom 6 månader efter avslutad primärbehandling har en dålig prognos och har ingen påvisad vinst av ytterligare försök till tumörreduktion [301-303].

Det finns två randomiserade studier med motstridiga resultat, GOG-0213 och DESKTOP-III som har adresserat frågan om effekten av kirurgi vid ett första återfall av epitelial ovarialcancer oavsett initialt stadium med ett platinumfritt intervall > 6 månader [304, 305]. I GOG-0213 fann man ingen förbättrad överlevnad med tillägg av kirurgi jämfört med enbart kemoterapi (HR 1.29, 95% CI: 0.97–1.72), till skillnad från DESKTOP-III som fann en överlevnadsvinst vid kirurgi (HR 0.75, 95% CI: 0.59-0.96).

I båda studierna fann man att de patienter där makroskopisk radikalitet ej kunde uppnås (33 respektive 24%) hade sämre överlevnad i jämförelse med kontrollarmen med enbart kemoterapi (HR 1.71 respektive 1.66).

Ytterligare en studie, SOC-1, adresserar samma fråga därman fann att redivivkirurgi förlängde PFS (HR 0.58, 95% CI: 0.45-0.74), men ännu finns inte fullständiga överlevnadsdata [306]. Till skillnad från GOG-0213 och DESKTOP-III redovisas i denna studie effekten av makroskopisk icke radikal kirurgi följt av kemoterapi jämfört med enbart kemoterapi, med en försämrad överlevnad (HR 1.79, 95% CI: 1.07-2.99).

Samtliga ovannämnda studier hade strikta inklusions- och exklusionskriterier och de två förstnämnda rapporterar överlevnadsdata som är bättre än förväntat (även bättre än vid primär behandlingssituation) vilket talar för en selektion av patienter. Generaliserbarheten av resultaten av studierna till svenska förhållanden med en populationsbaserad patientgrupp är sannolikt låg då selektionen av patienterna för kirurgisk behandling vid initial diagnos och omfattning av kirurgi vid initial diagnos inte har redovisats. Vidare är medianåldern lägre än förväntat och andel patienter med initialt stadium IV låg (<10%).

Vi finner sammanfattningsvis att om makroskopiskt radikal kirurgi kan uppnås vid ett första recidiv av epitelial ovarialcancer (oavsett initialt stadium) med >6 mån PFI kan överlevnaden förbättras signifikant. Emellertid försämrar överlevnaden om kirurgi utförs utan att uppnå makroskopisk radikalitet. De för makroskopisk radikalitet föreslagna prediktionsmodellerna i studierna kräver därför en högre specificitet och negativt prediktivt värde [307].

Beslut om recidivkirurgi bör tas vid multidisciplinär konferens. Recidivkirurgi bör enbart erbjudas de patienter där man finner sannolikheten till makroskopisk radikalitet som hög och varje patient bör informeras om risken för försämrad överlevnad om makroskopisk radikalitet inte kan uppnås för att hon ska kunna ta ett informerat beslut.

Det finns inga vetenskapliga belägg för vinster av recidivkirurgi vid återfall efter det första återfallet.



12.2 Medikamentell onkologisk behandling vid återfall

För summering av rekommendationer, se högst upp i [kapitel 12 Behandling vid återfall](#).

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

Vid så kallade platinumkänsliga återfall som upptäcks med PFI > 6 månader är situationen gynnsammare jämfört med platinumresistenta återfall (PFI < 6 månader). Rekommendationen i denna situation är förnyad behandling med platinum, kombinerat med paklitaxel [\[308\]](#), PLD [\[309\]](#) eller gemcitabin [\[310\]](#). Kvinnor med PFI > 12 månader har större möjlighet till behandlingseffekt jämfört med kvinnor med PFI 6–12 månader. Numer anses det inte kliniskt korrekt med en strikt gräns för platinumkänslighet vid 6 månader. Platinumbehandling kan därför övervägas vid återfall som inträffar 3–4 månader eller senare efter sista platinumbehandling med hänsyn till respons och tidigare given behandling [\[117\]](#).

I ICON 4-studien randomiserades 802 kvinnor med PFI \geq 6 månader till karboplatin som singelbehandling eller paklitaxel och karboplatin [\[308\]](#). Tillägg med paklitaxel visade efter 2 år en 7 % absolut förbättrad total överlevnad. Skillnaden i median för total och återfallsfri överlevnad var 5 (från 24 till 29 månader) respektive 3 månader (från 10 till 13 månader). Effekten var större för de kvinnor som inte fått taxan som en del av primärbehandlingen [\[308\]](#). På grund av risken för kumulativ perifer neuropati och alopeci har andra platinumkombinationer utvärderats. En fas III-studie (AGO-OVAR 2.5) randomiserade 356 kvinnor till gemcitabin (1 000 mg/m² dag 1 och dag 8) och karboplatin (AUC 4) eller karboplatin som singelbehandling (AUC 5), givet var 3:e vecka, och fann en signifikant förlängd återfallsfri överlevnad (8,6 jämfört med 5,8 månader) vid kombinationsbehandling utan försämrad livskvalitet [\[310\]](#). För att inte riskera att underdosera karboplatin ges i klinisk praxis i stället ofta en modifierad regim med karboplatin AUC 5 och gemcitabin 800–1 000 mg/m² dag 1 var 3–4:e vecka.

CALYPSO-studien inkluderade 976 kvinnor som randomiserades mellan PLD (30 mg/m²) och karboplatin (AUC 5) givet var 4:e vecka eller paklitaxel (175 mg/m²) och karboplatin (AUC 5) givet var 3:e vecka [\[294\]](#). Standardbehandlingen visade signifikant högre förekomst av neutropeni, artralgi/myalgi, alopeci, hypersensitivitet och neurotoxicitet, men PLD i kombination med karboplatin visade högre förekomst av trombocytopeni, hand-fotsyndrom (PPE) och mukosit. PLD-armen visade en signifikant förlängd PFS motsvarande 1,9 månader. Ingen skillnad i total överlevnad sågs [\[311\]](#).

Vid tumörprogress under pågående cytostatikabehandling (platinumrefraktär) eller inom 6 månader (platinumresistent) efter avslutad primär platinumbaserad behandling är prognosen mycket dålig. Responssiffror efter singelbehandling varierar från 10 % till drygt 20 % i olika studier, och effekten varar i genomsnitt 4 månader. Kombinationsbehandling med cytostatika rekommenderas inte, utan i regel rekommenderas singelbehandling med ett icke-platinum. Till behandlingsalternativen hör veckovis paklitaxel, pegylerat liposomalt doxorubicin (PLD), topotecan, gemcitabin, vinorelbin, oralt cyklofosfamid och oralt etoposid. Framför allt tillsammans med veckovis paklitaxel och i andra hand med PLD eller topotecan rekommenderas tillägg med bevacizumab; se nedan under angiogeneshämmare [avsnitt 12.4](#).

Randomiserade kontrollerade studier har inte påvisat någon signifikant skillnad i överlevnad mellan PLD och topotecan [\[312\]](#), mellan PLD och gemcitabin [\[313, 314\]](#) eller mellan topotecanbaserad kombinationsbehandling och topotecan som singelbehandling [\[315\]](#). Veckovis administrerad singelbehandling med paklitaxel är betydligt bättre tolererat jämfört med paklitaxel

administrerat var 3:e vecka [316]. Studier med veckovis paklitaxel som singelbehandling rapporterar en behandlingsrespons på 20–62 % och progressionsfri överlevnad på i median 17–24 veckor [317].

Trabektedin är en antitumoral substans som ursprungligen isolerades från en marin organism (sjöpungen). En randomiserad fas III-studie (n = 672) har jämfört kombinationsbehandling med trabektedin och PLD versus PLD som singelbehandling vid återfall i äggstockscancer [318]. För kvinnor med PFI < 6 månader rapporterades ingen skillnad i överlevnad. Däremot fann man en signifikant skillnad i återfallsfri överlevnad (9,2 jämfört med 7,5 månader) för gruppen med PFI > 6 månader, men ingen förlängd total överlevnad eller förbättrad livskvalitet.

Trabektedinbehandlingen var associerad med högre förekomst av neutropeni och förhöjda transaminaser, medan PLD som singelbehandling hade högre förekomst av hand-fotsyndrom och mukositer. För kvinnor som på grund av till exempel allergiska reaktioner inte kan få återbehandling med platinum kan kombinationsbehandling med PLD och trabektedin vara ett rimligt behandlingsalternativ.

Det har också framförts att det platinumfria intervallet kan förlängas och tumören bli mer platinumkänslig genom att man först behandlar med icke-platinumbaserad cytostatikabehandling. Denna fråga adresseras i en pågående fas III-studie (INOVATYON-studien) för kvinnor med återfall i äggstockscancer med PFI 6–12 månader som randomiserar mellan trabektedin och PLD versus karboplatin och paklitaxel.

12.3 Endokrin behandling och strålbehandling

Kvinnor med återfall i äggstockscancer som inte tolererar cytostatika eller som inte längre svarar på cytostatika kan i selekterade fall erbjudas palliativ endokrin behandling, såsom tamoxifen eller aromatashämmare [319]. Varierande responssiffror rapporteras i litteraturen [320]. Låggradig serös äggstockscancer har en lägre cytostatikakänslighet generellt jämfört med den höggradiga serösa typen och här kan endokrinbehandling vara ett gott alternativ vid icke-operabla återfall och svikt på cytostatikabehandling [321, 322].

En nordisk randomiserad fas III-studie jämförde effekten mellan endokrin behandling (tamoxifen 40 mg dagligen) och veckovis paklitaxel eller PLD hos kvinnor med återfall < 6 månader efter avslutad behandling [323]. Primärt utfallsmått var livskvalitet. Man såg en högre andel toxicitet och en sämre livskvalitet i form av sänkt social funktion i cytostatikagruppen. Den återfallsfria överlevnaden var längre vid cytostatikabehandling (12,7 veckor jämfört med 8,3 veckor) men det fanns ingen skillnad i totalöverlevnad (44,9 veckor i tamoxifengruppen jämfört med 46,9 i cytostatikagruppen).

Palliativ strålbehandling kan ha en god symtomlindrande effekt vid lokaliserade återfall av äggstockscancer [324, 325].

12.4 Angiogeneshämmare

Sammanfattningsvis rekommenderas bevacizumab i första hand vid behandling av platinumresistenta och inte platinumkänsliga återfall av äggstockscancer, men kan också övervägas vid platinumkänsliga återfall.

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

I OCEANS-studien (n = 484) utvärderades behandling med karboplatin och gemcitabin med tillägg av bevacizumab eller placebo i 6 till 10 cykler följt av underhållsbehandling med bevacizumab eller placebo. Studien visade på en signifikant förlängd PFS på 4 månader till förmån för experimentarmen (12,4 respektive 8,4 månader, HR 0,484 ($p < 0,001$)), men någon skillnad i total överlevnad kunde inte påvisas [326].

I GOG-0213 (n = 674) randomiserades patienterna till karboplatin och paklitaxel med tillägg av bevacizumab eller placebo i 6 till 8 cykler följt av underhållsbehandling med bevacizumab eller placebo. Man noterade en förbättrad PFS på 3,6 månader i gruppen som fick bevacizumab tillägg jämfört med endast cytostatikabehandling (PFS 13,8 vs 10,2 månader, HR 0,61 ($p < 0,0001$)) [327]. Median totalöverlevnaden var 42,2 jämfört med 37,3 månader till fördel för bevacizumab tillägget, men detta var icke-signifikant i ”intention to treat”-analysen (HR 0,829, 95 % CI 0,683–1,005, $p = 0,056$). Prövarna noterade dock en icke-korrekt stratifiering och när man justerade för detta gav det en signifikant skillnad i total överlevnad på cirka 5 månader (HR 0,823 (95 % CI 0,680–0,996, $p = 0,0447$)).

I ENGOT-OV17-studien (n = 406) jämfördes behandling med gemcitabin, paklitaxel eller liposomalt doxorubicin i kombination med karboplatin med eller utan bevacizumab i 6 cykler följt av underhållsbehandling med bevacizumab i experimentarmen [328]. I studien noterades en förbättrad PFS på 3 månader till förmån för patienter som fått bevacizumab (PFS 11,8 vs 8,8 månader, HR 0,51 ($p < 0,0001$)). Samtliga patienter hade tidigare fått bevacizumab i samband med primärbehandlingen och 28 % hade uppvisat sjukdomsprogress under pågående bevacizumabbehandling. För samtliga cytostatikakombinationer och oavsett om eventuell sjukdomsprogress hade skett under eller efter tidigare bevacizumabbehandling visade studien på en signifikant förlängning av PFS med tillägg av bevacizumab vid återfallsbehandling, men däremot ingen överlevnadsvinst. Man noterade även en högre andel av allvarliga biverkningar hos patienter som fick tillägg av bevacizumab (grad ≥ 3 , 79 % vs 69 %).

AGO-OVAR 2.21/ENGOT-ov 18, en fas III-studie som jämförde två bevacizumabregimer vid återfallsbehandling. Man studerade skillnaden mellan 6 cykler av karboplatin-gemcitabin-bevacizumab (doser enligt OCEANS) följt av underhållsbehandling med bevacizumab 15 mg/kg var 3:e vecka, och 6 cykler av karboplatin (AUC 5) + pegylerat liposomalt doxorubicin (30 mg/m²) givet var 4:e vecka tillsammans med bevacizumab 10 mg/kg givet varannan vecka följt av underhållsbehandling med bevacizumab 15 mg/kg var 3:e vecka [329]. Karboplatin-kombinationsregimen med liposomalt doxorubicin med bevacizumab gav något förbättrad PFS (13,3 jämfört med 11,6 månader, HR 0,81, 95 % CI 0,68–0,96) jämfört med kombinationsregimen med gemcitabin och bevacizumab.

Vid platinumresistent återfall har AURELIA-studien visat en skillnad på 3,3 månader i PFS vid tillägg av bevacizumab till cytostatika med antingen pegylerat liposomalt doxorubicin (PLD), veckovis paklitaxel eller topotecan (6,7 versus 3,4 månader, HR 0,38, 95 % CI 0,30–0,49, $p < 0,0001$) [309]. Vid veckovis behandling med paklitaxel (80 mg/m² dag 1, 8, 15 och 22 var 4:e vecka) respektive PLD (40 mg/m² dag 1 var 4:e vecka) gavs tillägg med bevacizumab 10 mg/kg varannan vecka, och vid behandling med topotecan (1,25 mg dag 1–5 var 3:e vecka) gavs bevacizumab 15 mg/kg var 3:e vecka. En signifikant bättre ORR på 15,7 % sågs hos patienter som fick bevacizumab i kombination med cytostatika, jämfört med dem som fick endast cytostatika (28,2 % jämfört med 12,5 %). En skillnad på i median 3 månader observerades även för total överlevnad men nådde inte statistisk signifikans (eventuellt på grund av crossover på 40 % till bevacizumab i kontrollgruppen). Fler patienter (43,6 versus 8,8 %) avbröt sin behandling på grund av biverkningar i gruppen som hade fått bevacizumab. I en explorativ analys noterades att PFS förbättrades i alla tre cytostatikakohorter med bevacizumab tillägget [330].

Störst vinst i antal PFS-månader med en ökning på 6,5 månader, sågs dock vid bevacizumabtillägg till paklitaxel jämfört med endast paklitaxel (10,4 vs 3,9 månader). PFS med bevacizumabtillägg till PLD jämfört med enbart PDL var 5,4 vs 3,5 månader, och PFS för topotecan med bevacizumabtillägg jämfört med enbart topotecan var 5,8 vs 2,1 månader. En studie av hälsorelaterad livskvalitet i AURELIA-studien visar en positiv effekt av bevacizumab jämfört med enbart cytostatikabehandling [331]. Man fick en signifikant 15 % förbättring avseende framför allt abdominella/gastrointestinala symtom.

Det finns ingen studie som motsvarar ENGOT-OV17 och som jämför nyttan av att ge bevacizumab en andra gång vid *platinumresistent*a återfall, dock är det troligt att nyttan kvarstår att ge tillägg med bevacizumab även till dessa patienter som tidigare fått bevacizumab i samband med primärbehandlingen [328].

I ICON 6 randomiserades 486 kvinnor med platinumkänsliga återfall till platinumbaserad cytostatikabehandling i 6 cykler tillsammans med den perorala angiogeneshämmaren cediranib eller till placebo följt av en underhållsbehandling med cediranib respektive placebo (det fanns en tredje arm med cediranib under cytostatikabehandling men inte i underhållsfasen) [332]. Median PFS förbättrades med 2,3 månader (11 vs 8,7 månader) i cediranibarmen. Biverkningar med bland annat diarré, hypertension och röstförändringar i cediranibarmen ledde till ökat avbrytande av behandling i prövararmen. Studien avbröts i förtid (produktionen av cediranib avslutades). En förbättrad total överlevnad på 7,4 månader i cediranibarmen har rapporterats vid kongress (median total överlevnad på 27,3 vs 19,9 månader) [333].

12.5 PARP-hämmare vid återfall

Rekommendationer

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

12.5.1 Behandling med PARP-hämmare vid platinumkänsligt återfall

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

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

Flera olika PARP-hämmare är eller har varit föremål för studier. Verkningsmekanismen generellt är densamma, men preparaten skiljer sig något åt avseende verkningsmekanism och därmed även

biverkningar [334, 335]. I skrivande stund finns subvention för K niparab för patienter med höggradig cancer som svarat med minst partiell respons, oavsett BRCA-mutationsstatus.

12.5.1.1 Olaparib

Olaparib har funnits tillgängligt i Sverige sedan våren 2015. Till grund för detta ligger fas II-studien Study 19 [336]. Preparatet infördes via Sveriges Kommuner och Landstings (SKL:s) projekt Ordnat införande i samverkan. I studien randomiserades 265 patienter med platinumkänsligt återfall av höggradig serös äggstockscancer, som tidigare fått två eller flera linjer av platinumbaserad cytostatikabehandling och som svarat (PR eller CR) på den senaste givna platinumbaserade behandlingen [336]. Patienterna randomiserades till olaparib (n = 136), kapsel 400 mg x 2, alternativt placebo (n = 129) som underhållsbehandling. Den progressionsfria överlevnaden var signifikant längre i olaparibarmen med median PFS 8,4 mot 4,8 månader (HR 0,35, 95 % CI 0,25–0,49, p < 0,001). Ingen skillnad i total överlevnad kunde påvisas. De vanligaste biverkningarna var illamående, kräkningar och fatigue. Man såg dock ingen skillnad avseende hälsorelaterad livskvalitet. En i förväg planerad retrospektiv analys av BRCA-status har även publicerats. Hos kvinnor med BRCA-mutation var median PFS 11,2 månader hos de som fått olaparib, jämfört med 4,3 månader (HR 0,18, 95 % CI 0,34–0,85, p < 0,0001) för de patienter som fått placebo. Skillnad fanns även hos dem utan BRCA-mutation (BRCA wildtype) till förmån för olaparib, även om skillnaden var lägre, 7,4 månader mot 5,5 månader (HR 0,54, 95 % CI 0,34–0,85, p = 0,0075). De vanligaste biverkningarna var anemi (5 %), illamående (5 %), kräkningar (11 %) och fatigue (4 %), vilket kan leda till behov av behandlingsuppehåll och dosmodifikation. Myelodysplastiskt syndrom och akut myeloisk leukemi förekom hos 1,5 % hos patienter som fick olaparib, jämfört med 0,8 % hos patienter som fick placebo [337]. För patienter som tidigare fått flera linjers behandling med platinum angavs risken vara 0,3–1,8 % [336, 337].

Fas III-studien SOLO 2, där 295 patienter med återfall i platinumkänslig höggradig serös äggstockscancer och germline BRCA-mutation randomiserades till behandling med olaparib (n = 196) tablett 300 mg x 2 eller placebo (n = 99), visade signifikant längre PFS: 19,1 månader jämfört med 5,5 månader för placebo (HR 0,30, 95 % CI 0,22–0,41, p < 0,0001) [338].

Median totalöverlevnad var 51,7 månader med olaparib, jämfört med 38,8 månader med placebo (HR 0,74, 95 % CI 0,54–1,00, p = 0,054), ej justerat för 38 % av patienterna i placebogrupper som fick PARP-hämmare i efterföljande behandling. Median totalöverlevnad ökade med 16,3 månader med olaparib jämfört med placebo (HR 0,56, 95 % CI 0,35–0,97) i en explorativ analys justerat för PARP-hämmare i efterföljande behandling [339].

De vanligaste biverkningarna var anemi, fatigue och asteni, och inte heller här kunde man påvisa någon skillnad i livskvalitet mellan grupperna.

I SOLO 3-studien jämförs olaparib med standardcytostatikabehandling hos germlinemuterade BRCA-patienter med platinumkänslig sjukdom (≥ 2 linjer platinumbaserad cytostatikabehandling). 266 patienter ska inkluderas och randomiseras mellan olaparib och cytostatikabehandling; studien pågår fortfarande.

12.5.1.2 Niraparib

Niraparib godkändes av EMA 14 september 2017 med indikationen patienter med platinumkänsligt återfall som svarat (partiell eller komplett remission) på platinumbaserad cytostatikabehandling för sent återfall (> 6 månader efter avslutad behandling) av höggradig serös äggstocks-, tubar- och peritonealcancer. Ingen mutationsscreening för BRCA-mutationer av

tumören krävs, med tanke på niraparibs effekt, hos BRCA wildtype (wBRCA) tumörer. I Sverige är preparatet, för denna patientgrupp, tillgängligt och subventionerat sedan 2019-12-13.

Den indikationsgrundande studien var NOVA-studien, en fas III-studie som jämförde niraparib (kapslar 300 mg) med placebo som underhållsbehandling efter avslutad platinumbaserad cytostatikabehandling till komplett remission eller partiell respons (enligt RECIST 1.1). 553 patienter med platinumkänslig höggradig serös cancer eller lågt differentierad endometrioid cancer inkluderades. Patienterna stratifierades utifrån germline BRCA-mutation (n = 203) eller non-germline BRCA-mutation (n = 350). Patienterna i niraparib-armarna hade signifikant längre PFS, 21,0 månader jämfört med 5,5 månader i gBRCA-gruppen (HR 0,27, 95 % CI 0,17–0,41, $p < 0,001$) och 9,3 månader jämfört med 3,9 månader i non-germlinegruppen (HR 0,45, 95 % CI 0,34–0,6, $p < 0,001$). I subgruppen med HRD i wBRCA-gruppen såg man en längre PFS, 12,9 månader, jämfört med 3,8 månader i placebogruppen (HR 0,38, 95 % CI 0,24–0,59, $p < 0,001$). Samtliga patienter som fick aktivt läkemedel hade signifikant förlängd PFS.

De vanligaste biverkningarna (grad 3–4) var trombocytopeni (33,8 %), anemi (25,3 %) samt neutropeni (19,6 %) [293].

12.5.1.3 Rukaparib

I ARIEL 3, en fas III-studie, jämfördes rukaparib (tabletter 600 mg) med placebo efter avslutad platinumbaserad cytostatikabehandling till komplett remission eller partiell respons. Patienter med platinumkänslig höggradig serös cancer eller lågt differentierad endometrioid cancer inkluderades (n = 565). Patienterna delades in i tre grupper: grupp 1 BRCA-muterade (germline eller sporadisk); grupp 2 HRD (inkluderande BRCA-muterade samt wBRCA med Loss Of Heterozygosity (LOH)); och grupp 3 Intention to treat (ITT)-populationen. Median PFS för grupp 1 rukaparibarmen (n = 130) var 16,6 månader, jämfört med 5,4 månader för placeboarmen (n = 66) (HR 0,23, 95 % CI 0,16–0,34, $p < 0,0001$). I grupp 2 var skillnaden för rukaparibarmen 13,6 månader (n = 236) jämfört med 5,4 månader (n = 118) (HR 0,32, 95 % CI 0,24–0,42, $p < 0,0001$). I grupp 3, dvs. ITT-populationen, 10,8 månader för rukaparibarmen (n = 139) jämfört med 5,4 månader (n = 71) (HR 0,36, 95 % CI 0,30–0,45, $p < 0,0001$). Samtliga grupper hade signifikant förlängd PFS vid underhållsbehandling med rukaparib. De vanligaste biverkningarna var anemi och transaminasstegring [340].

Rukaparib godkändes av EMA 24 maj 2018 med indikationen patienter vars tumör är BRCA-muterad och platinumkänslig, som har fått minst två linjer platinumbaserade cytostatikaregimer och som av någon anledning inte kan få mer platinium, dvs. preparatet är godkänt för aktiv behandling men inte som underhållsbehandling. Preparatet finns ännu inte att tillgå i Sverige [341].

12.5.1.4 Kombinationsbehandling med PARP- och angiogeneshämmare

Mekanismen bakom detta är att kronisk hypoxi inducerar nedreglering av BRCA1 och RAD51 och minskar möjligheten till homolog rekombination i cancerceller. I och med att angiogeneshämmare ger hypoxi i tumörcellernas omgivning bidrar det till genomisk instabilitet och ökad känslighet för PARP-hämmare [338]. Detta har man kunnat visa i en fas II-studie där man randomiserade 90 patienter med platinumkänsligt återfall av höggradig serös äggstockscancer, till olaparib/cediranib eller endast olaparib. Man fann en median PFS som var signifikant längre (17,7 vs 9,0 månader, HR 0,42, $p = 0,005$) för kombinationsarmen. De vanligaste biverkningarna är anemi (26 % alla grader och 5 % anemi av grad 3 eller högre), illamående (73 % alla grader och 1 % illamående av grad 3 eller högre), kräkningar (36 % alla grader och 3 % kräkningar av grad 3

eller högre) och fatigue (54 % alla grader och 7 % fatigue av grad 3 eller högre), vilket kan leda till behov av behandlingsuppehåll och dosmodifikation. [342]. I fas II-studien AVANOVA randomiserades 97 kvinnor med platinumkänsligt återfall (oavsett BRCA-mutationsstatus) antingen till PARP-hämmaren niraparib eller till kombinationen av niraparib och bevacizumab [343]. Kombinationen niraparib med bevacizumab gav en signifikant förlängd PFS på 6,4 månader jämfört med enbart niraparib (median PFS på 11,9 vs 5,5 månader, HR 0,35, 95 % CI 0,21–0,57, $p < 0,0001$).

12.5.1.5 PARP-hämmare och immunterapi

Teorin bakom funktionen av kombinationen PARP-hämmare och immunterapi är att patienter med germline BRCA-mutationer har större börda av antigen som skulle öka antalet tumörinfiltrerande lymfocyter (TiL). Ett ökat uttryck CD8+ och TiL samt hög andel PD-1/PD-L1 skulle göra att checkpointhämmare ensamma, kombinerat med cytostatika eller tillsammans med PARP-hämmare skulle kunna ha god effekt [334, 344].

Flera kombinationsstudier pågår eller planeras, till exempel kombinationsbehandling med niraparib + dostarlimab och rucaparib + atezolizumab, olaparib och durvalumab. För uppdatering se National Institutes of Health <https://clinicaltrials.gov>.

12.5.1.6 Biverkningar av PARP-hämmare

Se avsnitt [11.3.4.3 Biverkningar av PARP-hämmare](#), vid primärbehandling av PARP-hämmare.

12.6 Immunterapi vid återfall

Immunmodulerande terapi med PD1/L1-hämmare studeras för närvarande i flera kliniska prövningar vid äggstockscancer, men det saknas publicerade fas II–III-studier, varför PD1/L1-hämmarnas roll vid äggstockscancer vid återfallsbehandling ännu är oklar. Det finns flera fas I-studier och en opublicerad fas II-studie med singelbehandling med PD1/PDL1-hämmare vid återfall av äggstockscancer som visar modesta ORR (CR + PR) på cirka 11,5–22 % [345–347].

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

Vid låggradig serös cancer (LGSC) är inte sällan mitogen activated protein kinase (MAPK)-signaleringen påverkad, främst genom mutationer i BRAF-, KRAS- och NRAS-generna. Tidigare rapporter har beskrivit en mutationsfrekvens på omkring 5–16 % för BRAF-mutation samt 16–47 % för KRAS-mutation [348–352]. Behandling med MEK-hämmare har i viss utsträckning studerats vid återfall av LGSC, och i fall med BRAF-mutation även i kombination med BRAF-hämmare [353–355].

I en fas III-studie (MILO/ENGOT-ov11) randomiserades 303 patienter med återfall av LGSC till behandling med MEK-hämmaren binimetinib eller cytostatika [356]. Studien avslutades i förtid eftersom man vid interimanalys inte uppnådde förväntad PFS-vinst. I en ad hoc-analys noterades viss ökad respons på binimetinib vid förekomst av KRAS-mutation [356].

I en randomiserad fas II/III-studie (GOG 0281) jämfördes behandling med MEK-hämmaren trametinib med cytostatika alternativt hormonell behandling hos patienter med återfall av LGSC.

Man såg en signifikant vinst i PFS för trametinibgruppen jämfört med standardbehandling.
Analys av korrelation mellan respons och mutationsstatus pågår (presenterad vid ESMO 2019).

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

KAPITEL 13

Borderlinetumörer

Rekommendationer

- Borderlinetumörer hos postmenopausala kvinnor behandlas kirurgiskt efter samma principer som vid invasiv epitelial äggstockscancer, med undantag av att lymfkörtelutrymning inte utförs. (⊕⊕⊕)
- Borderlinetumörer hos kvinnor med fertilitetsönskan behandlas med fertilitetsbevarande kirurgi (unilateral salpingooforektomi eller vid bilaterala tumörer cystenukleation/äggstocksresektion) samt kirurgiskt ingrepp för stadiindelning inkluderande buksköljväska, infrakolisk omentresektion, multipla systematiska biopsier och appendektomi (mucinösa tumörer). (⊕⊕)
- Vid invasiva implantat ska tumören kallas, behandlas och kodas som lågradig serös cancer, enligt WHO-klassifikationen. Dessa fall bör diskuteras på en MDK.
- Vid borderlinetumörer finns det ingen evidens för att rekommendera adjuvant cytostatikabehandling, inte heller vid avancerat stadium av borderlinetumörer. (⊕⊕⊕)
- Återfall behandlas kirurgiskt:
 - Vid tidigare fertilitetsbevarande kirurgi och fortsatt fertilitetsönskan utförs återigen konservativ kirurgi om möjligt. (⊕⊕)
 - Vid tidigare radikal kirurgi utförs tumörreducerande kirurgi som vid invasiv äggstockscancer. (⊕⊕)

Borderlinetumörer (tumörer med låg malign potential) har samma epiteliala ursprung som invasiva tumörer men saknar uppenbar stromainvasion (se avsnitt [9.7 Klassificering av Borderlinetumörer](#)). Genetiska och molekylärbiologiska studier stödjer teorin att borderlinetumörer utgör ett förstadium till invasiva lågradiga så kallade typ I-tumörer [\[357, 358\]](#).

13.1 Epidemiologi

Borderlinetumörer utgör 15–20 % av de primära epiteliala äggstockstumörerna. Omkring 55 % är av den serösa och 40 % av den mucinösa celltypen. Den åldersstandardiserade incidensen har i Sverige ökat från 1,0 till 5,3 per 100 000 kvinnoår från perioden 1960–1964 till 2000–2005 [\[359\]](#), motsvarande cirka 150 nya fall per år. Medianålder vid diagnos är 55 år. Borderlinetumörerna utgör drygt en tredjedel av alla primära äggstockstumörer hos kvinnor yngre än 40 år.

Diagnosen kräver histologisk verifikation och kan vara svår att ställa peroperativt på fryssnittat material [\[360\]](#). Stadiindelning sker enligt FIGO:s klassifikation för äggstockscancer (ovarialcancer). I en populationsbaserad kohortstudie från Västra Götalandsregionen inkluderande borderlinetumörer (n = 399) 1993–2004 diagnostiserades 94,2 % i stadium I [\[361\]](#). Den största litteraturöversikt som publicerats omfattar 200 publikationer och 7 589 kvinnor. I den rapporteras att 78,9 % diagnostiseras i stadium I [\[362\]](#).

13.2 Borderlinetumörer – prognostiska faktorer

FIGO-stadium och förekomsten av invasiva implantat vid diagnos är de starkaste prognostiska faktorerna vid borderlinetumör [363-365]. Borderlinetumörer har synnerligen god prognos. I en publicerad svensk studie sågs en 5-årsöverlevnad på 97 % för kvinnor diagnostiserade med borderlinetumör i Sverige 2000–2007. Ingen skillnad i överlevnad sågs mellan kvinnor med serös eller mucinös histologi [133]. I en tysk översikt rapporteras en återfallsrisk i stadium I på 5,7 % (330/5 789) och i stadium II–III på 25,8 % (450/1 743). Andelen kvinnor med borderlinetumör som fick återfall i form av invasiv cancer var 27,5 % (199/725), samtliga histologiskt verifierade. Av det totala antalet kvinnor med återfall avled 26,2 % i sin sjukdom [366].

Vid serös borderlinetumör förekommer peritoneala implantat i 35 % av fallen varav 75 % är icke-invasiva implantat [365, 367, 368]. Implantat kan påvisas i lymfkörtlar hos cirka 27 % av kvinnorna, vilket dock inte förefaller inverka negativt på prognosen [130]. Vid mikroväxt i stroma anges en återfallsrisk på drygt 20 %, medan risken är drygt 35 % vid mikropapillär växt. Mikropapillär histologi per se förefaller dock inte vara en oberoende riskfaktor [129], däremot är serösa borderlinetumörer med mikropapillär histologi associerat med ökad förekomst av invasiva implantat. Risken för återfall vid invasiva implantat är cirka 40 % medan risken är betydligt lägre vid icke-invasiva implantat, cirka 20 % [366]. Om invasiva implantat påvisas vid mucinös tumör bör metastaserande primär gastrointestinal cancer uteslutas.

Konservativt kirurgiskt ingrepp och cystruptur är associerat med ökad risk för återfall och kortare sjukdomsfri överlevnad [364]. Återfallsfrekvensen är 0–20 % vid ensidig salpingooforektomi och 12–58 % vid enbart cystenukleation eller äggstocksresektion, jämfört med 2,5–5,7 % efter radikal kirurgi [366, 369].

13.3 Borderlinetumörer – kirurgi

Primärkirurgi inkluderar borttagande av all makroskopisk tumör, hysterektomi, bilateral salpingooforektomi och en komplett kirurgisk stadiindelning i form av noggrann kartläggning av hela bukhålan inklusive appendix, buksköljvätska, infrakolik omentresektion och multipla peritoneala biopsier. Appendektomi kan utföras, men är inte nödvändig vid makroskopisk normal appendix [370-372]. Lymfkörtelutrymning rekommenderas inte.

Borderlinetumör är tämligen ofta en överraskningsdiagnos. Reoperation rekommenderas om inte komplett kirurgisk stadiindelning utförts primärt. Vid reoperation bör buksköljvätska tas för cytologi, och vidare utförs en omentresektion, multipla systematiska provexcisioner i bukhålan och varierande grad av radikal kirurgi av genitalierna på grundval av ålder och fertilitetsönskan. Reoperation p.g.a. appendektomi är inte nödvändig om appendix är bedömd som normal.

För kvinnor i fertil ålder bör fertilitetsbevarande kirurgi diskuteras, och konservativ kirurgi rekommenderas vid borderlinetumör utan invasiva implantat. Konservativ kirurgi definieras som bevarande av uterus och delar av åtminstone en äggstock för att bevara fertiliteten tillsammans med en komplett stadiindelning. Cystenukleation bör undvikas på grund av den högre risken för återfall, men kan bli aktuellt för kvinnor som tidigare genomgått unilateral salpingooforektomi eller vid engagemang av båda äggstockarna [373]. Provtagning av en makroskopiskt invändningsfri kontralateral äggstock rekommenderas inte.

I en studie randomiserades kvinnor med bilateral serös borderlinetumör med fertilitetsönskan (n = 32) till antingen bilateral cystenukleation eller cystenukleation och kontralateral ooforektomi. Kvinnor som genomgick bilateral cystenukleation hade en signifikant ökad chans att bli gravida

(HR 3,3, 95 % CI 1,4–8,0) men en icke-signifikant ökad återfallsrisk (HR 1,5, 95 % CI 0,5–3,8) jämfört med kvinnor som genomgått cystenukleation och kontralateral ooforektomi [374]. Hysterektomi har inte visats vara av värde vid borderlinetumörer, men bör utföras om kvinnan önskar eller vid tidig äggstockscancer.

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

Det finns otillräcklig evidens för att generellt rekommendera kompletterande kirurgi efter fullbordat barnafödande hos en återfallsfri kvinna som genomgått konservativ kirurgi [375, 376]. Även om risken för återfall är högre utan kompletterande kirurgi så är majoriteten av återfall fortsatt av borderlinetyp. Rekommendationen är därför att avvakta till ett eventuellt återfall uppkommer då prognosen generellt är mycket god.

13.3.1 Kirurgisk modalitet

Retrospektiva studier har inte visat någon skillnad i överlevnad eller återfallsfrekvens mellan laparoskopisk teknik och konventionell öppen teknik med laparotomi [362, 363].

13.3.2 Invasiva implantat – låggradig serös cancer

Den kliniska betydelsen av att WHO nu klassificerar serös borderlinetumör med invasiva implantat som låggradig serös cancer är att man följer de rekommendationer som gäller för låggradig serös cancer.

13.4 Medicinsk behandling ges inte vid borderlinetumörer

Cochrane har utfört en systematisk översikt för att utvärdera olika behandlingsmodaliteter vid borderlinetumörer [374]. Sex randomiserade kontrollerade studier ($n = 340$) identifierades över en 15-årsperiod som utvärderat adjuvant behandling efter radikal kirurgi. Någon metaanalys kunde inte utföras på grund av heterogenitet i behandlingarna och det förelåg en hög risk för bias i studierna. Cochrane fann ingen evidens som stödjer någon form av adjuvant behandling vid borderlinetumörer.

13.5 Återfall

Om återfall uppkommer efter konservativ kirurgi kan en likartad bedömning göras som vid primärbedömningen om fertilitetsönskan kvarstår. Konservativ kirurgi kan åter utföras med fortsatta postoperativa kontroller. Är barnafödandet fullbordat bör radikal kirurgi utföras vid återfall. Efter tidigare radikal kirurgi och återfall ska all tumör exstirperas såsom vid invasiv äggstockscancer.

13.6 Uppföljning

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

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

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

KAPITEL 14

Graviditet och äggstockscancer

Rekommendationer

- Cancer under graviditet kräver multidisciplinär handläggning och individuellt optimerad behandling.
- Korrekt datering av graviditetslängden är en absolut förutsättning för optimal handläggning.
- Maligna äggstockstumörer under graviditet är mycket ovanliga. Kirurgi bör utföras endast vid stor kvarstående eller symtomgivande cysta i andra trimestern eller vid malignitetsmisstänkt ultraljud.
- Primärkirurgi bör alltid vara konservativ med ensidig ooforektomi, även vid spridd tumör.
- Kompletterande kirurgi görs med fördel i en andra seans när definitiv PAD föreligger.
- Vid lokaliserad äggstockscancer rekommenderas primärkirurgi med efterföljande cytostatikabehandling (efter första trimestern) i enlighet med behandling hos icke-gravida kvinnor.
- Vid avancerad spridd äggstockscancer med diagnos i första trimestern rekommenderas primärkirurgi med efterföljande cytostatikabehandling. Rekommendationen är då att graviditeten avbryts.
- Vid avancerad spridd äggstockscancer med diagnos efter första trimestern rekommenderas neoadjuvant cytostatikabehandling med fördröjd primärkirurgi efter partus. Graviditeten kan då behållas.
- Kombinationen paklitaxel-karboplatin förordas vid avancerad sjukdom oavsett tumörtyp.
- Bevacizumab rekommenderas inte under pågående graviditet.
- Antiemetikabehandling med metoklopramid och ondansetron kan ges utan risk för påverkan på fostret. Betametason bör undvikas medan prednisolon och hydrokortison kan ges utan risk.
- Cytostatikabehandling bör undvikas 3 veckor före förväntad förlossning respektive efter 35:e graviditetsveckan för att undvika benmärgspåverkan med risk för infektion och blödning hos både moder och barn.
- Man bör eftersträva förlossning efter 35:e veckan för att minska risken för kognitiv påverkan på barnet.
- Efter förlossning bör amningen läggas ned om cytostatikabehandling behöver ges.

Äggstockscancer (ovarialcancer) under graviditet är mycket ovanligt med en incidens på 1:10 000–1:100 000 graviditeter. De flesta fall diagnostiseras i tidigt stadium med lokaliserad sjukdom jämfört med hos icke-gravida kvinnor (60 % jämfört med 40 %), varför prognosen generellt sett är bättre [377]. Kvinnans liv och hälsa är alltid prioriterad före fostrets, och handläggningen kräver effektiv samverkan mellan olika specialister och vårdgivare. Det behövs

information och rådgivning om riskerna för såväl moder som foster. Om det finns en stark önskan att fortsätta graviditeten, kan behandling med bevarande av fostret ske i selekterade fall. International Network on Cancer, Infertility and Pregnancy (INCIP) är ett nätverk som samarbetar om cancer, infertilitet och graviditet och hittas via www.esgo.org.

14.1 Diagnostiska metoder under graviditet

All onödig strålexponering under graviditet bör undvikas. Det finns dock ytterst sällan medicinska indikationer för abort på grund av fosterexponering för diagnostisk röntgen. Lungröntgen med adekvat avskärmning kan på strikt indikation utföras (uppskattad dos till fostret är < 0,01 mGy). DT ger relativt höga stråldoser och ska undvikas. Ultraljud är förstahandsmetod vid bukdiagnostik under graviditet. MRT har inte heller visats vara förenad med ökad risk för fostret, och ger dessutom detaljerad information. Dock bör MRT i första hand utföras utan gadoliniumkontrast (klassat som graviditetskategori C), eftersom detta medel passerar placenta och fostrets njurar och recirkulerar via amnionvätskan [378].

14.2 Differentialdiagnostik och handläggning vid misstänkt malign adnexexpansivitet

Maligna äggstockstumörer under graviditet är mycket ovanliga. De uppträder i cirka 1:10 000–100 000 graviditeter [379] och utgör endast 3–6 % av alla maligna äggstockstumörer. De utgör dock ett differentialdiagnostiskt problem, eftersom äggstockscystor upptäckta med ultraljud under graviditet är relativt vanliga.

Incidensen av adnexexpansiviteter under graviditet anges vara 2–4 % [379, 380]. De flesta benigna cystor är dock asymtomatiska och försvinner spontant efter första trimestern. Indikation för kirurgi föreligger endast vid stor eller symtomgivande cista som kvarstår i andra trimestern, eller med ultraljudsbild som ger misstanke om malignitet [381]. Tumörmarkörer har i denna situation osäkert värde, eftersom graviditeten i sig ger förhöjda serumnivåer av CA 125, beta-HCG och AFP [382, 383]. Däremot påverkas inte inhibin, AMH eller HE4 av en pågående graviditet och kan således användas för diagnostisk [377].

Av cystor som opereras under graviditet är cirka 1–5 % maligna [381, 384–386]. Oftast rör det sig då om borderlinetumörer eller högmaligna germinalcellstumörer (dysgerminom, omoget teratom, endodermal sinustumör). Diagnosen är ofta överraskande och ställs vid operation på grund av buksmärter, växande eller kvarstående större äggstockscysta. Någon gång kan djup ventrombos eller lungemboli under graviditet vara debutsymtom.

Flera frågeställningar som rör pågående graviditet och äggstockscancer är viktiga:

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

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

14.3 Kirurgi

Kirurgi och anestesi under graviditet rapporteras vara säkra om graviditetsfysiologiska förändringar beaktas [383, 387]. Adekvat övervakning av modern under operationen är avgörande för att undvika hypoxi, hypotension och hypoglykemi. Modern ska placeras med uterus och buk snett åt vänster, för att undvika kompression av vena cava. Ökad risk för prematurbörd eller missbildning har inte visats efter kirurgi [388]. Manipulationer av uterus under operation bör dock begränsas för att undvika prematura kontraktioner. Evidens saknas för profylaktisk användning av läkemedel för att hämma uteruskontraktioner under kirurgi, men vid hotande förtidsbörd är sådan behandling indicerad [387].

Operation vid symptomgivande eller kvarstående större cysta sker lämpligast mellan 16:e och 20:e graviditetsveckan ur risksynpunkt [381, 384, 389]. Laparoskopisk kirurgi under graviditet bör utföras med öppen introduktionsteknik av en erfaren operatör och endast om tecken på spridd malignitet saknas. Detta för att minimera riskerna för allvarliga komplikationer och tumörspill [390]. Verres nål placerad i naveltrakten anses olämplig då den riskerar att skada den gravida uterus. Embolier med letal utgång har förekommit. Tillgång till bukhålan via övre vänstra kvadranten kan övervägas [391, 392]. Fokus på tryckförhållanden i buken och operationstid krävs [387].

Primärkirurgi bör vara konservativ med ensidig ooforektomi och bevarande av den kontralaterala äggstocken liksom den gravida uterus. Om kompletterande kirurgi krävs, görs denna med fördel i en andra seans när definitiv PAD föreligger och bedömning har skett vid en multidisciplinär konferens [387]. Fryssnitt är oftast inte tillräckligt tillförlitligt i denna situation.

Vid lokaliserad borderlinetumör är adekvat konservativ kirurgi inklusive kartläggning tillräcklig behandling. Samma gäller vid invasiv, lågradig epitelial äggstockscancer stadium IA. Lymfkörtelutrymning rekommenderas inte i dessa fall, men däremot efter partus i fall med stadium IC eller IIA samt vid klarcellig histologi alternativt låg eller medelhög differentieringsgrad. I en fransk studie av 40 fall av borderlinetumörer upptäckta under graviditet sågs oftare histologiskt ogynnsamma faktorer och spridning än hos icke-gravida [393]. Det är önskvärt att vänta med att förlösa till efter 35 fullgångna veckor för att minska risken för kognitiv påverkan på barnet. Vaginal förlossning kan tillåtas. Vid avancerade fall av borderlinetumör rekommenderas kompletterande kirurgi efter partus [383, 387].

Vid spridd epitelial, invasiv äggstockscancer är möjligheterna att behålla graviditeten och planeringen av behandling beroende på tumörbördan och när i graviditeten sjukdomen upptäcks. Om stark önskan att fortsätta graviditeten finns, kan behandling med bevarande av fostret övervägas i selekterade fall, dock med hänsyn till moderns prognos. Ett flertal fallbeskrivningar rapporterar lyckosamt primärt utfall efter behandling under pågående graviditet med olika, individualiserade strategier [387]. Om avancerad epitelial äggstockscancer upptäcks före den 20:e graviditetsveckan är dock adekvat behandling knappast förenlig med bibehållen graviditet. Primär tumörreducerande kirurgi och samtidigt avbrytande av graviditeten rekommenderas i första hand [387].

14.4 Onkologisk behandling

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

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

Vid spridd, invasiv epitelial äggstockscancer som diagnostiseras efter första trimestern rekommenderas i första hand neoadjuvant cytostatikabehandling med efterföljande fördröjd primärkirurgi efter partus [394]. Planeringen av behandlingen bör ske i samråd med modern eller paret samt efter multidisciplinär konferens [387].

Fysiologiska förändringar vid graviditet påverkar också absorption, farmakokinetik och metabolism. Därför finns risk för såväl relativ underdosering som överdosering för moderns del, samt icke-önskad exponering av fostret [395, 396]. Det finns dock inga rapporter om att cytostatikabehandling med dosering efter kroppsytta och njurfunktion medfört högre risk för behandlingssvikt eller toxicitet hos gravida jämfört med icke-gravida, och våra standardscheman för dosering används i dag [387]. Cytostatika bör doseras efter den gravida kvinnans aktuella längd och vikt [397].

Antiemetikaprofylax med metoklopramid och ondansetron kan ges utan risk för påverkan på fostret. Betametason bör dock undvikas p.g.a. fallbeskrivningar med koncentrationssvårigheter hos barn som exponerats för betametason i fosterstadiet, till förmån för prednisolon och hydrokortison som metaboliseras i placenta och inte påverkar fostret [397].

Vascular endothelial growth factor (VEGF) har betydelse för utvecklingen av placentan och fostertillväxten under en normal graviditet, varför anti-VEGF-behandling med bevacizumab inte rekommenderas under graviditet [377].

Samtliga cytostatika tillhör dock kategori D i Fass och förmodas kunna ge upphov till ökad frekvens av missbildningar eller andra bestående men hos fostret. Risken för allvarliga fosterskador varierar samtidigt kraftigt med olika typer av preparat och verkningsmekanismer[383, 387, 398-400].

Under preimplantationsfasen, det vill säga under knappt 2 veckor efter konceptionen (3:e–4:e graviditetsveckan) är risken för letala skador på embryot störst. Cytostatikabehandling (och strålning) under denna graviditetsperiod kan förväntas resultera i spontan abort. Under de följande 5 veckorna sker organogenesen (dag 15–50 efter konception, 4:e–9:e graviditetsveckan) och risken är störst för kongenitala missbildningar. Den minskar sedan, särskilt efter 13:e–14:e graviditetsveckan. Risken för allvarliga missbildningar efter cytostatikaexponering i första trimestern anges i litteraturen till cirka 10–20 % och cytostatikabehandling bör generellt undvikas [401]. Särskilt stor är risken för tillväxthämning och mental retardation, liksom cancerinduktion. Efter 20 graviditetsveckor är risken för missbildningar låg. Hos människan är dock CNS känsligt för skador genom hela fosterutvecklingen. I andra och tredje trimestern är riskerna generellt betydligt lägre, men det finns ändå ökad risk för:

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



Cytostatikabehandling bör undvikas 3 veckor före förväntad förlossning respektive efter 35:e graviditetsveckan för att minska risken för infektioner och blödning hos moder och foster i samband med förlossningen [387, 395]. Efter förlossningen bör amningen läggas ned om cytostatikabehandling behöver ges.

Nedan finns en kort sammanställning av olika typer av cytostatika och erfarenheterna av behandling under graviditet [383, 387].

14.4.1 Platinumpreparat

Cisplatin liksom karboplatin har getts i andra och tredje trimestern utan negativ inverkan på fostret. I en rapport av 37 cisplatinbehandlade foster påvisades måttlig bilateral hörselnedsättning i ett fall samt i ett fall cerebral ventrikelförstoring. I det senare fallet gavs kombinationen bleomycin-etoposid-cisplatin i 26:e veckan. I ett annat fall exponerat för samma kombination ledde sepsis hos modern till prematur förlossning och barnet utvecklade respiratoriskt distress-syndrom, håravfall och hörselnedsättning. I detta fall gavs även gentamicin mot sepsis [402]. Totalt 9 fall behandlade med kombinationen bleomycin-etoposid-cisplatin under graviditet har rapporterats [387]. Karboplatin har getts under graviditet i 8 fall, varav 4 i kombination med paklitaxel, samtliga med normalt graviditetsutfall. Dos enligt Calvert med maximal totaldos av 800 mg förordas tills vidare.

14.4.2 Mitoshämmare

Mitoshämmare som vincaalkaloiden vinblastin har använts i alla trimestrar utan negativ effekt på fostret, och kan därför komma i fråga vid behov av behandling i första trimestern om modern vägrar abort.

14.4.3 Taxaner

20 fall behandlade med taxaner i andra och tredje trimestern utan komplikationer har rapporterats, varav 13 med paklitaxel och 7 med docetaxel [387, 403]. Data från experimentella modeller talar för en begränsad transport över placenta av paklitaxel [395, 396].

14.4.4 Podofyllotoxinderivat

Podofyllotoxinderivat som etoposid kan ge fosterskador och ökar risken för karcinogenes. Det bör undvikas under graviditet eftersom bättre alternativ finns (paklitaxel, vinblastin) [387].

14.4.5 Alkylerare

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

14.4.6 Antracykliner

Antracykliner som doxorubicin och epirubicin har inte visats medföra missbildningar eller påtaglig tillväxthämning, och används i utvalda fall under graviditet i andra och tredje trimestern.

14.4.7 Antimetaboliter

Folsyraantagonister, framför allt metotrexat, orsakar missfall och medför en mycket stor risk för missbildningar i första trimestern och för tillväxthämning. Dessa medel ska undvikas. En annan antimetabolit, cytarabin, används vid akut myeloisk leukemi även under graviditet, men kan orsaka fosterdöd och missbildningar i första trimestern. Behandling i andra och tredje trimestern medför mindre risker, men kan bidra till tillväxthämning.

14.5 Komplikationer och långtidseffekter hos barn

En stor kohortstudie som inkluderade 1 170 gravida kvinnor med cancerdiagnos, varav 779 fick cytostatika under pågående graviditet, har antytt ett samband mellan platinumbaserad cytostatika och låg födelsevikt samt mellan exponering för taxan och vård på neonatalavdelning [404]. 48 % av kvinnorna födde prematurt, varav det i närmare 90 % av fallen var iatrogen orsakat till följd av förlossningsinduktion eller kejsarsnitt. Andra studier har visat att prematur förlossning i sig ökar risken för kognitiv påverkan hos barnet, varför förlossning efter 35:e veckan rekommenderas när så är möjligt [383, 387, 395, 405, 406]. Däremot kunde författarna inte påvisa någon ökad risk för missbildningar hos de barn som exponerats för cytostatika under fosterstadiet jämfört med hos normalbefolkningen (2 % jämfört med 2,5–3 %).

Barn som har exponerats för cytostatika i fosterstadiet kan dock löpa ökad risk att utveckla cancer. Andra ogynnsamma sena effekter hos överlevande barn som har exponerats för cytostatika i fosterstadiet har inte dokumenterats. Data är dock sparsamma och negativa effekter kan därför inte uteslutas.

En sammanställning av 84 barn som exponerats för cytostatikabehandling under graviditet, visade adekvat inläring och utbildningsresultat hos alla. En långtidsuppföljning av barn äldre än 18 månader påvisade inga avvikelser i neurologisk eller kardiologisk utveckling [407].

KAPITEL 15

Palliativ vård och insatser

I [Nationella vårdprogrammet för palliativ vård](#) finns generella riktlinjer.

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

15.1 Behandling av subileus/ileus

Äggstockscancer är den gynekologiska cancerform som har högst risk för terminala ileustillstånd, och palliativ kirurgi kan bli aktuellt. Det är av största vikt att en gynekologisk tumörkirurg med erfarenhet av sjukdomsförloppet vid äggstockscancer är den ansvarige läkaren vid ställningstagandet och genomförandet av all palliativ kirurgi.

Livstidsrisken för en kvinna med äggstockscancer är hög: upp till 35 % drabbas av ileus i något skede [408, 409] och total tarmobstruktion förekommer framför allt i sena skeden, så kallat ”terminalt ileustillstånd”. I tidiga skeden brukar kirurgi förordas (till exempel tarmresektion med anastomosering, bypass av affekterat tarmparti eller kutan enterostomi/gastrostomi), men i sena skeden kan konservativ behandling med läkemedel mot illamående, kräkningar, molvärk och koliksmärta vara att föredra. Mindre invasiva kirurgiska behandlingsalternativ för avlastning av mag-tarmsystemet finns och i vissa fall där den konservativa behandlingen inte ger önskad effekt mot illamående och kräkningar kan det övervägas att anlägga en perkutan endoskopisk gastrostomi (PEG) för avlastning av ventrikel och symtomlindring.

Vid äggstockscancer finns ofta multipla tarmhinder och nedsatt motorik sannolikt på grund av utbredd karcinomas. Det är av värde att utföra bilddiagnostik och om det enligt den bild- och funktionsdiagnostiska utredningen enbart tycks finnas ett distalt hinder i kolon kan inläggning av en tarmstent endoskopiskt vara till nytta [410, 411]. Den palliativa kirurgin får bedömas som mycket svår och komplex där man kan göra mer skada än nytta. Det kirurgiska teamet bör innehålla stor kirurgisk erfarenhet och kompetens samt ha en tydlig bild av hindret/hindren och de valmöjligheter man har för att förbättra och palliera.

Hur man ska välja måste avgöras i det individuella fallet, och jämförande studier ger relativt lite vägledning [412]. Generellt brukar man avråda från större kirurgi när någon eller några av följande riskfaktorer föreligger [412, 413]:

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

Vid äggstockscancer med utbredd växt i visceral strukturer, bör man tänka på risken för visceral koliksmärta som en påtaglig smärtskomponent. Den smärtskomponenten kan förvärras

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

Vid utbredda metastaser kan betametason ges mot visceralt ödem med sekundär smärta [414].

Vid uttalade urogenitala och/eller enterogenitala fistuleringar kan man överväga att diskutera kirurgi med avledning av fistelsystemet som palliativ åtgärd. Detta bör dock diskuteras ingående med patienten och dess närstående, och man bör evaluera för- och nackdelar i kombination med förväntad livslängd. Det är i denna situation ytterst viktigt att ha helhetssyn och beakta livskvaliteten [415].

15.2 Behandling av malign ascites

Tumörprogress vid äggstockscancer karakteriseras inte sällan av återkommande symtomgivande ascites som inte längre svarar på antitumoral behandling. Paracentes (bukttappning) är den vanligaste palliativa behandlingen men ger enbart kortvarig lindring, och intervallen mellan tappningarna brukar bli allt kortare. Paracenteser är också associerade med ökad risk för infektioner, blödning, förlust av proteiner, tarmperforationer och hypotension [416].

För att skona patienterna upprepade paracenteser kan en speciell typ av kvarliggande permanent tunnelerad tappningskateter (Pleurex®) användas [417]. Patienterna instrueras i att sköta tappningen själva i hemmet och ansluter vid symtom ett aseptiskt slutet dränagesystem. Den enda jämförande studien mellan paracentes och kvarliggande katetrar är retrospektiv, men visar på en likartad symtomlindring och komplikationsfrekvens [418].

Instillation av cytostatika i bukhålan (intraperitoneal behandling) är en beprövad metod för att lindra symtomgivande ascites vid äggstockscancer. Det finns däremot inga randomiserade studier som styrker effekten av dessa behandlingar. Enstaka retrospektiva och enkelarmade studier med mitoxantron intraperitonealt har visat på en relativt god effekt (response rate på över 60 %) med acceptabla biverkningar [419, 420]. Därutöver används erfarenhetsmässigt även cisplatin intraperitonealt, även om det vetenskapliga underlaget är ännu mer begränsat. Båda preparaten finns upptagna i det nationella regimbiblioteket på indikationen ascites vid äggstockscancer.

Tidigare fanns katumaxomab, en monoklonal antikropp riktad mot ett ytprotein på epitelceller, tillgängligt på den svenska marknaden för behandling av malign ascites. Preparatet var dock behäftat med uttalade biverkningar och är avregistrerat sedan 2017. I dagsläget finns inga andra läkemedel registrerade mot malign ascites, och det finns inte heller något vetenskapligt stöd för att använda diuretika på denna indikation.



KAPITEL 16

Omvårdnad och rehabilitering

Se [Vägledning för bäckenrehabilitering](#) och [Nationella vårdprogrammet för cancerrehabilitering](#)

16.1 Kontaktsjuksköterska

Den nationella cancerstrategin styrker att varje patient ska erbjudas en kontaktperson på den cancervårdande kliniken med syfte att förbättra informationen och kommunikationen mellan patienten och vårdenheten och stärka patientens möjligheter till delaktighet i vården (SOU 2009:11). Sedan 2010 finns en lagstadgad rätt till fast vårdkontakt (hälso- och sjukvårdslagen 2017:30).

Staten och Sveriges Kommuner och Regioner har enats om en gemensam generell beskrivning av kontaktsjuksköterskans roll och funktion. Den finns att läsa [på Regionala cancercentrum i samverkans webbplats](#).

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

Kontaktsjuksköterskan ska vara tillgänglig oavsett i vilket skede i sjukdomsförloppet patienten befinner sig. Detta innebär att patienten kan behöva en kontaktsjuksköterska på flera olika kliniker under behandlingsperioden. Finns misstanke om äggstockscancer när patienten läggs in för primärkirurgi är det en fördel om den sköterska som skriver in patienten också är den som kommer att bli kontaktsjuksköterska.

Kontaktsjuksköterskan har den samordnande funktionen i vårdkedjan och ansvarar för aktiva överlämningar. Hon eller han är med vid diagnosbesked, informerar om fortsatt behandling och ser till att förmedla stöd och insatser till patienten och de närstående efter behov. Hon eller han samordnar vårdplanering för patienter som behöver fortsatt omvårdnad efter utskrivningen och bevakar ledtider.

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

16.2 Min vårdplan

En individuell skriftlig vårdplan, kallad Min vårdplan, ska tas fram för varje patient med cancer. Det framgår i den nationella cancerstrategin för framtiden (SOU 2009:11) och i de patientcentrerade kriterier som ska utmärka ett regionalt cancercentrum [421]. Min vårdplan är ett samlat dokument som ska uppdateras kontinuerligt. Vårdplanen skrivs för och med patienten. Läs mer på [Regionala cancercentrum i samverkans webbplats](#).

16.3 Aktiva överlämningar

Under patientens tid i cancervården förekommer ofta överlämningar mellan olika vårdgivare. För att skapa en sammanhållen vårdkedja för patienter och 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. För att patienten ska kunna vara delaktig i vilken information som hon vill ska överföras bör hon vara informerad om att en överlämning sker.

16.4 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 cancerrehabilitering](#) för mer information om hur närstående kan involveras och stödjas. Tänk också på att informera om de olika patientföreningar som finns.

16.4.1 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, vilka insatser som erbjuds och vart de kan vända sig. 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 har skyldighet att ge dem information, råd och stöd, enligt [Hälso- och sjukvårdslagen \(2017:30\) 5 kap. 7 §](#).

16.4.2 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, dietist och klinisk sexolog. Även andra professioner som sjuksköterska, läkare och tandläkare kan arbeta specialiserat med cancerrehabilitering.

16.4.3 Bedömningsinstrument

Vid bedömning av rehabiliteringsbehov rekommenderas användning av ett validerat instrument, exempelvis Hälso-skattning för cancerrehabilitering. Det är ett frågeformulär där patienter med cancer skattar sina rehabiliteringsbehov. Det är vidare ett hjälpmedel för att få till ett strukturerat

arbetssätt vid bedömning av rehabiliteringsbehov och även för att planera rehabiliteringsåtgärder.
[Hälsokattning för cancerrehabilitering](#)

Hälsokattning för cancerrehabilitering kan även användas vid uppföljning efter avslutad behandling.

Hantering av ångest – Bedömning av rehabiliteringsbehov (tidigare distresstermometern) är ett annat validerat instrument för strukturerad bedömning av patientens behov av rehabilitering.

https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/distress_tool_swedish.pdf

16.5 Omvårdnad vid äggstockscancer

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

16.5.1 Håravfall (alopeci)

Hårförlust (alopeci) är för många kvinnor med äggstockscancer (ovarialcancer) den svåraste och mest fruktade biverkan av cytostatikabehandlingen. Den vanligaste cytostatikaregimen vid äggstockscancer, kombinationen karboplatin-paklitaxel, ger totalt håravfall på huvudet, ögonbrynen, ögonfransarna och den övriga kroppen. Vanligen inträffar detta efter den andra behandlingen, men det kan också ske gradvis 2–3 veckor efter den första behandlingen. Håravfallet är temporärt och efter avslutad cytostatikabehandling växer håret ut igen. Kontaktsjuksköterskan bör förbereda patienten på hårförlusten och ge stöd då hårförlusten kan upplevas som mycket traumatisk [422].

Det finns begränsat vetenskapligt underlag för att nedkylning av hårbotten kan minska hårförlust då taxaner ingår i behandlingen [423]. Vid cytostatikabehandling utan taxaner är det vetenskapliga underlaget starkare för att nedkylning av hårbotten minskar håravfallet vid behandling av solida tumörer. Ytterligare studier av patientnytta, risker och kostnadseffektivitet behövs.

Kontaktsjuksköterskan bör ordna med att patienten får en perukrems och informera om

- var patienten kan beställa peruk
- att beställa peruk innan hon tappat håret
- att det kan göra ont i hårbotten när håret lossnar
- att raka av sig håret innan det börjar falla kan för en del vara ett sätt att uppleva kontroll
- att håret kan få annan struktur och färg när det växer ut
- att lägga en kompress över avloppet i duschen för att minska risken för stopp.

16.5.2 Illamående och kräkningar som är cytostatikautlösta

Rekommendationer

- Utför en individuell riskbedömning innan cytostatikabehandling.
- Informera om antiemetikabehandling.
- Utvärdera insatt antiemetikabehandling inför nästa kur och justera vid behov.

Risikfaktorer för illamående och kräkningar vid cytostatikabehandling:

- Kvinnor besvärar oftast mer än män
- Tidigare graviditetsillamående
- Åksjuka
- Om patienten tidigare fått cytostatikabehandling och mått illa
- Om patienten själv förväntar sig att må illa eller om patienten själv bedömer sig ha ökad risk för illamående
- Yngre patienter < 50 år
- Ängest och oro
- Dåligt allmäntillstånd
- Illamående i samband med narkos
- Stor tumörbörda framför allt i buken

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

Egenvård

Råd till patienten:

- Ät små mål, men ofta.
- Drink hellre måltiderna än till maten.
- Undvik alltför fet mat om du mår illa och kräks.
- Undvik matlagning som ger matos – hellre kokt eller kall mat än stekt.
- Vädra före måltid.
- Vila efter måltid med huvudet högt.
- Salt mat kan dämpa illamående.
- Torr och knaprig mat som rostat bröd och kex kan vara bra om du mår illa på morgonen innan du stiger upp.
- Näringsdrycker kan vara ett alternativ om du har svårt att äta.

Kontakta dietist för ytterligare råd och eventuellt förskrivning av näringsdrycker.

Länk

- [Svenska antiemetikagruppen](#)



16.5.3 Trötthet (fatigue)

Rekommendationer

- Informera patienter och närstående om cancerrelaterad fatigue.
- Bedöm och utvärdera fatigue:
 - Upplever du någon trötthet?
 - Hur skulle du uppskatta din trötthet den senaste veckan på en skala 0–10 (NRS, numerisk skala)?
 - Vid 0–3: Informera om bakgrund och handlingsstrategier.
 - Vid 4–10: Förutom att informera, utred och behandla eventuella bakomliggande orsaker.
- Hur påverkar tröttheten dig i ditt dagliga liv?
- Överväg ytterligare stöd av fysioterapeut, dietist, arbetsterapeut eller kurator.

Fatigue är den trötthet som patienten kan drabbas av i samband med cancersjukdom och behandling. Det är en påfrestande, ihållande, subjektiv känsla av fysisk, psykisk, känslomässig och kognitiv trötthet eller utmattning som inte står i proportion till nyligen utförd aktivitet. Fatigue är vanligt vid äggstockscancer och inverkar negativt på patientens livskvalitet [\[424\]](#).

Egenvård

- Försök planera aktiviteter till den tid på dagen då du har som mest energi.
- Prioritera lustfyllda saker som ger energi. Spara energi till det du vill göra.
- Var fysiskt aktiv enligt din egen förmåga, hellre kortare pass men dagligen. Fysisk aktivitet är det som har mest evidens för att minska fatigue
- Om du behöver vila, försök ta flera korta stunder i stället för en lång.
- Ta hjälp av andra, rådgör eventuellt med arbetsterapeut.

16.5.4 Kognitiv påverkan

Rekommendationer

- Informera patienter och närstående om att kognitiv påverkan kan vara en biverkan till sjukdom och behandling.

Studier har visat att 75 % av de patienter som behandlats med cytostatika upplevt kognitiva störningar under eller efter behandlingen [\[425\]](#). För 35 % kvarstod denna biverkan i månader eller år efter avslutad behandling. De kognitiva förändringarna i samband med cytostatikabehandling är ofta subtila och förekommer inom olika områden av kognitionen såsom:

- sämre förmåga att komma ihåg och bearbeta ny information, både muntlig och skriftlig
- sämre förmåga att planera
- minskad uthållighet
- svårigheter att fokusera
- lättare att distraheras av konkurrerande stimuli
- sämre reaktionsförmåga.

Den ökade frisättningen av cytokiner har en neurotoxisk effekt och förmodas vara en av de faktorer som leder till kognitiv påverkan [426]. Även sänkta nivåer av östrogen påverkar kognitionen. Riskfaktorer för att utveckla kognitiva problem tros vara en genetiskt sämre förmåga att skydda cellerna mot giftiga ämnen och sämre förmåga att reparera DNA-skador.

Det har tidigare antagits att de flesta cytostatika inte passerar blod-hjärnbarriären. Senare studier med PET har dock visat att detekterbara halter av exempelvis cisplatin och paklitaxel fanns i hjärnan efter intravenös administrering.

Det finns ingen evidens för åtgärder som kan minska kognitiva påverkan av cytostatika. Men rekommendationen är att patienten och de närstående informeras om att kognitiv påverkan kan vara en biverkan av cytostatika.

Egenvård

Råd till patienten:

- Anteckna, skriv lappar och bocka av utförda uppgifter.
- Det kan vara lättare att uppfatta det som sägs om du återberättar det.
- Stimulera tankeverksamhet genom till exempel korsord och sudoku.
- Försök att röra på dig – fysisk aktivitet kan hjälpa.

16.5.5 Nutrition

Rekommendationer

- Screena alla äggstockscancerpatienter i samband med in- och utskrivning på vårdavdelning eller i samband med mottagningsbesök för att bedöma risken för undernäring.
- Kontrollera om patienten har
 - ofrivillig viktförlust
 - undervikt dvs. BMI < 20 för vuxna patienter upp till 70 år, < 22 för patienter äldre än 70 år
 - ätsvårigheter som aptitlöshet, sväljnings- och tuggproblem, illamående
 - ascites.
- Om patienten har något av ovanstående finns risk för undernäring och en åtgärdsplan ska upprättas.
- Patienter med nutritionsproblem bör träffa en dietist.

Patienter med äggstockscancer drabbas ofta av nutritionsproblem som nedsatt aptit, smakförändringar, illamående, diarré och förstoppning i samband med sjukdom och behandling. Detta leder till minskat matintag och viktförlust. Bakomliggande orsaker till näringsproblem kan även vara smärtor, nedsatt allmäntillstånd, behandlingsupplägg och psykiska faktorer. Även status på munhälsan kan påverka intaget av föda. Vissa cytostatika kan påverka slemhinnorna i munnen och vissa läkemedel kan orsaka muntorrhet. Orsaken måste utredas och behandlas. För att förebygga och förhindra undernäring är det viktigt att identifiera riskpatienter och sätta in åtgärder. Viktförlust över 10 % för vuxna eller över 5 % för äldre (över 65 år) under de senaste 6 månaderna ska alltid påkalla uppmärksamhet vad beträffar näringstillståndet.

Patienter med ascites bör tillfrågas om de märkt av om armar och/eller ben blivit smalare. Risk finns då att patienten tappat muskelmassa. Närvaro av ascites kan maskera en ofrivillig viktförlust

och kan dessutom ge ett falskt förhöjt BMI. Vid ascitesbildning är det också risk för ett lågt albuminvärde.

Dietister inom onkologi (tidigare ideell förening) är i dag en del av Dietisternas Riksförbund (DRF), och benämns Sektionen för dietister inom onkologi. De har en [webbplats](#) med bra råd och information till personal, patienter och närstående.

16.5.6 Lymfödem

Rekommendationer

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

Lymfödem kan uppkomma efter lymfkörtelutrymning eller på grund av tumörspridning till en regional lymfkörtelstation [199]. Prevalensen för att utveckla lymfödem vid äggstockscancer är 21 % [199]. Lymfödem kan uppstå alltifrån några månader efter operation till flera år senare. Tidiga tecken på lymfödem kan vara svullnad, trötthets-, tyngd- eller spänningskänsla i ett eller båda benen eller underlivet. Lymfödem till följd av kirurgi och onkologisk behandling innebär sällan några diagnostiska svårigheter, men det är viktigt att utesluta andra orsaker till ödemet, t.ex. trombos, arteriovenös insufficiens eller hjärtsvikt.

Det är viktigt att hålla vikten inom normala gränser då övervikt är en riskfaktor för att utveckla lymfödem [427]. Det är också visat att fysisk aktivitet har många positiva effekter på kroppen och är viktigt i rehabilitering efter en canceroperation för att minska behandlingsrelaterade symtom som trötthet och nedsatt styrka eller kondition [428]. Det är viktigt att använda benet med lymfödem som vanligt trots svullnaden, eftersom muskelarbetet påverkar blod- och lymfflödet positivt. Flertalet studier visar att styrketräning inte ökar risken för att utveckla ett lymfödem eller att man med träning inte försämrar ett befintligt lymfödem [429]. Benet kan tillfälligt svulla under aktivitet vilket beror på ett ökat flöde i det venösa och lymfatiska systemet, men återställs vanligen inom ett dygn.

Infektion är en riskfaktor för att utveckla lymfödem [427]. En operation med lymfkörtelutrymning i buken kan innebära en ökad infektionsrisk i ena eller båda benen. Det är därför viktigt att hålla huden hel och mjuk med mjukgörande kräm. Det är också viktigt att rengöra småsår noggrant. Vid tecken på infektion, erysipelas (illamående, feber, rodnad, smärta, värmeökning, svullnad) bör patienten kontakta sin läkare för bedömning.

Egenvård

Råd till patienten:

- Vid daglig användning av kompression behöver du förnya din kompression vid behov. Du kan behöva ny storlek på strumporna
- Håll huden mjuk och ren. Rengör småsår noggrant.
- Var uppmärksam på rodnad, värmeökning, ökad svullnad, feber och smärta i det svulla benet.
- Håll vikten inom normalområdet.
- Ha gärna det svulla benet i högläge när du vilar.

- Undvik åtsittande resårer i kläder eller smycken som kan försvåra lymfflödet.

Se vidare i [Nationellt vårdprogram cancerrehabilitering](#).

16.5.7 Fysisk aktivitet under behandling med cytostatika

Det kommer fler och fler studier som visar på goda resultat av träning under cytostatikabehandling. De patienterna klarar behandlingen bättre och har mindre besvär av biverkningar som fatigue. De studier som finns är mest på patienter med bröstcancer, men bör även kunna vara applicerbara på patienter med äggstockscancer. Fler studier krävs dock på denna grupp [430-433].

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

16.5.8 Komplikationer vid kirurgi

Se avsnitten [11.2.4 Per- och postoperativa komplikationer](#) och [bilaga 7 om ERAS](#) samt [nationella vårdprogrammet för cancerrehabilitering](#) där smärt- och illamåendebehandling och profylax mot lymfödem samt övriga vanliga postkirurgiska besvär tas upp inklusive hur besvären bör handläggas.

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

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

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

Stora flöden ur en stomi eller kraftiga diarréer förekommer postoperativt. Stora vätskeförluster kan ge elektrolyttrubbningar. Vanligtvis stabiliseras tarmfunktionen spontant, men det kan ta veckor till månader.

16.5.9 Perifer neuropati

Rekommendationer

- Utvärdera perifer neuropati inför varje behandling.
- Patienter med smärtsam perifer neuropati bör erbjudas duloxetin.

Vid behandling med paklitaxel finns risk för perifer neuropati.

Cytostatikainducerad perifer neuropati är en vanlig behandlingsrelaterad biverkan som inverkar på livskvaliteten. Förekomsten av neuropati är relaterad till cytostatikaregim, dos per behandling samt den kumulativa dosen, tidigare eller samtidig behandling med platinumpreparat, patientens ålder och neuropatier av annan orsak. Mer än var tredje kvinna beräknas få neuropati och förekomsten är oftast högre hos de som får kombinationsbehandlingar som inkluderar platinum

och taxaner. Symtomen börjar vanligtvis under pågående cytostatikabehandling men kan även förvärras efter avslutad behandling. I de flesta fall upplever patienten smärta, parestesier eller domningar i distala extremiteter. Oftast upplevs en kuddkänsla under fötterna. Vid påtaglig neuropati bör man överväga att sänka dosen eller byta till en alternativ behandling.

En systematisk översikt av behandling för cytostatikainducerad perifer neuropati identifierade 48 randomiserade kontrollerade studier [434]. Översikten kunde inte identifiera något läkemedel eller kostpreparat med bevislig förebyggande effekt mot perifer neuropati. Det finns en studie på bröstcancerpatienter med veckovis taxotere som visade positiv effekt av förebyggande behandling med kylvantar och sockor, men det behövs fler studier med positiv effekt av kylbehandling innan detta kan rekommenderas [435].

För patienter med cytostatikainducerad smärtsam perifer neuropati kan man försöka att behandla med duloxetin. Denna rekommendation är baserad på en randomiserad placebokontrollerad studie omfattande 231 patienter med sensorisk neuropati av minst grad 1 efter behandling med paklitaxel, andra taxaner eller oxaliplatin. Efter 5 veckors behandling med duloxetin (30 mg dagligen under 1 vecka följt av 60 mg dagligen under 4 veckor) observerades en signifikant minskning av smärtsam neuropati jämfört med placebo [436]. Duloxetin finns registrerat för behandling av smärtsam diabetesneuropati. För kontraindikationer, försiktighet och interaktioner, se [FASS Vårdpersonal - Start sida](#).

Viss symtomlindrande effekt av smärtsam diabetesneuropati har observerats vid behandling med tricykliska antidepressiva (t.ex. nortriptylin) respektive gabapentin (antiepileptikum). Även om det vetenskapliga underlaget är begränsat vid cytostatikainducerad neuropati kan behandlingsförsök vara motiverat för selekterade patienter mot bakgrund av bristen på behandlingsalternativ [434].

Egenvård

Råd till patienten:

- Undersök regelbundet händer och fötter med tanke på känselnedsättningen.
- Använd lämpliga skor.
- Använd gångstavar vid balanssvårigheter.
- Smörj händer och fötter med mjukgörande kräm.
- Vid köldkänslighet kan handskar/vantar hjälpa.
- Ta gärna kontakt med arbetsterapeut för råd om produkter som kan hjälpa till att underlätta vardagen.

16.5.10 Omvårdnad vid behandling med PARP-hämmare

Rekommendationer

- Regelbunden uppföljning och kontroll av symtom är viktigt.
- Blodvärden kontrolleras regelbundet.
- Informera patienten om:
 - Olaparib tablett tas två gånger dagligen, morgon och kväll. Tabletten får inte krossas, tuggas eller delas. Kan tas med eller utan mat.
 - Olaparib kapsel tas två gånger dagligen, morgon och kväll. Kapseln får inte krossas, tuggas eller delas. Ska tas 1 timme efter måltid. Efter intag av kapseln får man inte äta på 2 timmar.

- Niraparib kapsel tas en gång per dygn. Kapseln får inte tuggas, krossas eller delas. Kan tas med eller utan mat.
- Viktigt att ta dem vid samma tid varje dag. Glömd tablett ersätts inte.

PARP-hämmare är en grupp läkemedel som verkar genom att blockera ett enzym som hjälper till att reparera DNA. Det leder till att cancercellerna dör. I dag används två olika PARP-hämmare vid äggstockscancer: olaparib (Lynparza®) och niraparib (Zejula®).

Läkemedlen tas dagligen i 28 dagars cykler under lång tid, ibland upp till flera år. Eftersom behandlingsperioden är lång är det angeläget och viktigt med rehabilitering under behandling och återgång till arbete, om möjligt.

16.5.10.1 Symtomkontroll och uppföljning under behandling

Rekommendationer

Niraparib

- Regelbunden telefonkontakt med läkare eller kontaktsjuksköterska inför varje cykel, dvs. var 4:e vecka minst 6 månader. Kan därefter glesas ut efter medicinsk bedömning.
- Blodprovskontroll varje vecka under första cykeln, sedan en gång i månaden.
- DT inför start samt efter 3 månader, därefter individualiserat intervall. Ca 125 följs regelbundet.
- Blodtryckskontroll en gång i veckan 1–2 månader, sedan en gång i månaden.
- Kreatinin inför start och därefter 1 gång per månad eller enligt ordination. Vid ökning kontrolleras eGFR.
- Leverstatus inför start och efter 1 månad. Därefter enligt ordination.

Olaparib

- Regelbunden telefonkontakt med läkare eller kontaktsjuksköterska inför varje cykel, dvs. var 4:e vecka minst 6 månader. Kan därefter glesas ut efter medicinsk bedömning.
- Blodprovskontroll var fjärde vecka.
- DT inför start samt efter 3 månader, därefter individualiserat intervall. Ca 125 följs regelbundet.
- Blodtryck enligt läkares ordination.
- Kreatinin inför start och därefter 1 gång per månad eller enligt ordination. Vid ökning kontrolleras eGFR.
- Leverstatus inför start och efter 1 månad. Därefter enligt ordination.

De vanligaste biverkningarna av läkemedlen är benmärgspåverkan, illamående och trötthet (se avsnitt [11.3.4.3 om biverkningar av PARP-hämmare](#)).

Biverkningarna är ofta lågradiga och hanterbara och behöver inte resultera i dosreduktion eller utsättande av preparat om de upptäcks tidigt och dosuppehåll görs.

Ibland kan PARP-hämmaren tillfälligt behöva sättas ut under en period för att återupptas i oförändrad eller sänkt dos. Ett sådant uppehåll påverkar inte effekten av behandlingen. Efter dosjustering eller behandlingsuppehåll kan blodvärden åter behöva kontrolleras tätare.



16.5.10.2 Benmärgspåverkan

Rekommendationer

- Blodvärden kontrolleras regelbundet.
- Viktigt att observera och rapportera låga värden som inte stiger trots utsättning av läkemedlet då detta eventuellt måste utredas vidare pga. risk för MDS/AML.
- Vid feber och/eller frossa ska patienten ombedjas kontakta sjukvården, likaså vid blåmärken eller blödningar som varar längre än vanligt.

Båda läkemedlen påverkar benmärgen. Det kan ge anemi, leukopeni och trombocytopeni. Påverkan på benmärgen är den vanligaste biverkan vid behandling med PARP-hämmare och kräver ofta dossänkning och ibland även paus i behandlingen. Därför ska blodvärdena kontrolleras regelbundet. Efter paus eller dosjustering behövs extra provtagning.

16.5.10.3 Illamående

Rekommendationer

- Utvärdera insatt antiemetikabehandling.
- Niraparib, som endast ges en gång dagligen, rekommenderas att ta till kvällen för att minska illamående.
- I övrigt se egenvårdsråd under cytostatikautlöst illamående ([avsnitt 16.5.2](#)).

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

16.5.10.4 Trötthet, orkeslöshet och sjukdomskänsla

För råd se under trötthet (fatigue) vid cytostatikabehandling ([avsnitt 16.5.3](#)).

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

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

Rekommendationer

- Observera risken för undernäring.
- Vid behov ta kontakt med dietist.
- Tänk på eventuell magkatarr. Läkemedel sätts in vid behov.
- Ge råd kring förstoppning eller diarré vid behov. Komplettera med läkemedel vid behov.
- I övrigt se egenvårdsråd under cytostatika.

Båda läkemedlen kan orsaka dessa biverkningar.

16.5.10.6 Hypertoni**Rekommendationer**

- Då båda läkemedlen kan orsaka högt blodtryck (mer ovanligt vid behandling med olaparib) så ska blodtrycket kontrolleras regelbundet.
- Niraparib en gång i veckan i 1–2 månader, sedan en gång i månaden.
- Olaparib enligt läkares ordination.
- Kombinationen av PARP-hämmare och bevacizumab ökar risken för högt blodtryck. Följ rutiner för kontroll av blodtryck vid bevacizumab.

Dessa biverkningar är vanligt förekommande. Vid högt blodtryck rekommenderas att medicinerings sätts in via primärvården för fortsatt uppföljning.

16.5.10.7 Hjärtklappning, andfåddhet

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

16.5.10.8 Huvudvärk, yrsel

- Tänk på att inte köra bil vid yrsel.

16.5.10.9 Inför kirurgiska ingrepp och strålbehandling

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

Behandling med PARP-hämmare rekommenderas pausas minst tre dagar före strålbehandling och kan återstartas inom fyra veckor förutsatt att blodstatus medger detta.

16.5.10.10 Vaccination

Generellt gäller att vaccinering rekommenderas när det finns indikation för detta även under behandling med PARP-hämmare. Vaccinstudierna har inte gjorts på personer som behandlats med PARP-hämmare, men det finns i nuläget inget som talar emot vaccinering.



16.5.11 PPE, hand-fotsyndromet

Rekommendationer

- Patienter som planeras få pegylerat liposomalt doxorubicin ska informeras om tidiga symtom och tecken på PPE samt betydelsen av att tidigt informera vårdgivaren vid symtom.
- Informera patienten om egenvård.
 - Monitorera patienten avseende symtom och kliniska fynd på PPE.
- Vid PPE:
 - gör behandlingsuppehåll tills symtomen klingat av
 - reducera dosen inför efterföljande behandling
 - vid återkommande PPE, ta ställning till att avsluta behandlingen
 - ordinera analgetika vid smärttillstånd
 - ge fortsatt understödande behandling.

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

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

Det effektivaste sättet att undvika svåra PPE-symtom är en välinformerad patient som vet hur hon kan förebygga PPE och vilka symtomen är så att de kan upptäckas tidigt. Om patienten får symtom i form av mild rodnad (grad 1) ges understödande åtgärder, men vid mer uttalad rodnad eller svullnad (grad 2) eller allvarligare symtom skjuts behandlingen upp till dess att symtomen klingat av. Dosen av PLD ska därefter reduceras. Om PPE återkommer trots detta bör preparatet sättas ut [[437](#)].

Egenvård

Råd till patienten:

- Undvik mekanisk friktion av händer och fötter.
- Undvik varmt vatten.
- Undvik åtsittande kläder och skor.
- Klä dig svalt.
- Använd diskhandskar vid tvätt och disk för hand.
- Håll huden mjuk och smidig med mild mjukgörande kräm.
- Kontakta den behandlande enheten om du känner symtom på PPE.
- Kalla hand- och fotbad kan förebygga och lindra besvär.

16.5.12 Prematur menopaus

Kvinnor som hamnar i iatrogen menopaus efter sin behandling vid äggstockscancer kan p.g.a. östrogenbristsymtom få en försämrad sexuell funktion. Ofta blir de klimakteriella symtomen mer uttalade vid en hastig förändring av könshormonerna. Klimakteriella besvär med svettningar och värmevallningar följda av dålig sömnkvalitet kan sekundärt påverka den sexuella lusten via nedsatt stämningsläge [438]. Östrogen anses inte direkt påverka den sexuella drivkraften. MHT kan rekommenderas till kvinnor med prematur menopaus efter äggstockscancer upp till naturlig menopausålder [439]. Östrogenbrist kan leda till torrhetsproblem och smärta i vagina och därmed svårigheter vid samlag på grund av bristande lubrikation. Lokal östrogenbehandling kan avhjälpa dessa besvär och är inte kontraindicerade vid äggstockscancer.

Äggstockarna producerar både östrogen och testosteron. Vid en utslagen äggstocksfunction sjunker testosteronnivåerna till cirka hälften [440], vilket kan vara associerat till sexuella problem och nedsatt psykologiskt välbefinnande [441]. Testosteron är ett viktigt könshormon för det sexuella intresset och genitala gensvaret vid sexuell upphetsning [442]. Symtomen vid testosteronbrist är bl.a. nedsatt sexuell lust och gensvar [443].

Om testosteronbrist är en bidragande faktor till sexuell dysfunktion vid äggstockscancer är inte studerat. Ett flertal studier har däremot visat en förbättrad sexuell funktion med testosteronbehandling hos kvinnor med en sexuell dysfunktion men utan cancer [442]. Testosteronbehandling är i dag enbart godkänt till kvinnor med symtom på testosteronbrist efter ooforektomi. I den enda randomiserade behandlingsstudien av testosteron efter cancer som finns fann man ingen förbättring vid behandling av 150 kvinnor jämfört med placebo avseende sexuell funktion. Dock var det en blandning av olika cancerpatienter och ej validerade frågeformulär. Ytterligare studier behövs inom området.

16.5.13 Sexuell funktion vid äggstockscancer

Sammanfattning och rekommendationer

- Minst hälften av patienterna upplever sexuell dysfunktion efter behandling för äggstockscancer.
- Riskfaktorer för sexuell dysfunktion efter behandling är inducerad prematur menopaus och sexuell dysfunktion sedan tidigare. Antidepressiva läkemedel i form av selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI) kan bidra till nedsatt sexuell funktion.
- Alla kontaktsjuksköterskor och behandlande läkare ska kunna samtala och undervisa enligt PLISSIT-modellens två första nivåer.
- Östrogen för lokal och systemisk behandling kan förskrivas vid äggstockscancer.
- Glidmedel och lokal östrogenbehandling kan lindra vid torrhet och smärta i vagina.
- Ändrad sexuell teknik och sexuella hjälpmedel kan minska smärtan och förbättra stimuleringen vid sex.
- Patienten ska vid behov erbjudas kontakt med klinisk sexolog för samtal kring hur sexualiteten påverkas av sjukdomen såväl under som efter behandlingarna.

Bevarad sexuell funktion är en viktig del av livskvaliteten efter cancerbehandling [444, 445]. Försämrade sexuell funktion är associerad med sämre livskvalitet hos canceröverlevare [446].

Det finns få studier som utvärderat sexuell funktion efter behandling för äggstockscancer. I den enda prospektiva studien med få patienter uppgav 55 % en försämrad sexuell funktion [447]. I retrospektiva studier anges att fler än hälften behandlade för äggstockscancer upplever minskad tillfredsställelse med sin sexualitet och försämrad sexuell funktion [448-450]. Kvinnorna rapporterade minskad sexuell lust, smärta vid samlag, vaginal torrhet, minskad känsla i slidan och nedsatt möjlighet att få orgasm. Yngre och gifta kvinnor rapporterade i högre grad en försämring. Lustproblem och gensvarsproblem ökade efter cytostatika, likaså om behandlingen resulterade i prematur menopaus. I en studie var sexuella besvär associerade till lägre östrogena nivåer, trots MHT [450].

Många kvinnor med äggstockscancer som har ett aktivt sexliv före sjukdomen återupptar det efter behandlingen [451]. I en studie omfattande 232 kvinnor efter och under behandling för äggstockscancer hade 50 % varit sexuellt aktiva senaste månaden. Prediktorer för att återuppta sexuell aktivitet var yngre kvinna med partner efter avslutad behandling [449]. Bland de som inte återupptog sexuell aktivitet var 44 % utan partner. Andra hämmande faktorer var nedsatt lust, fysiska problem, fatigue och partnerproblem.

16.5.13.1 Samtal om sexualitet

Det är viktigt att se kvinnan i sitt sociala sammanhang för att förstå vilka råd och vilken information hon kan bli hjälpt av. Samtalet kring sexualitet behöver inte vara svårt om man är van att ställa dessa frågor. Trots detta var det i en studie bara 25 % av läkarna och sköterskorna som diskuterade sexualiteten trots att de flesta trodde att behandlingen påverkade patienternas sexuella funktion [452]. Att tidigt i behandlingen visa en öppenhet kring frågor om sexuell funktion gör det lättare för patienten att vid senare dysfunktioner våga ta upp frågan [451].

En speciell modell för olika nivåer av intervention som kan hjälpa vid sexuella problem har utarbetats av läkaren och sexologen Annon [453]. Denna modell kallad PLISSIT-modellen ska kunna användas av olika professioner utifrån kompetens och ge utrymme för en rad olika behandlingsalternativ.

Modellen PLISSIT står för:

- P – permission, tillåtelse (nivå 1)
- LI – limited information, begränsad information (nivå 2)
- SS – specific suggestions, specifika förslag (nivå 3)
- IT – intensive therapy, intensiv terapi (nivå 4)

För mer och utförligare information kring sexuell hälsa se:

[Vägledning till bäckenrehabilitering](#) och [Nationellt vårdprogram för cancerrehabilitering](#)

Vid uttalade sexuella besvär bör patienten erbjudas kontakt med klinisk sexolog.

Om barnmorska med kompetens inom gynekologisk cancer finns kan det vara ett alternativ att remittera till.

16.5.14 Dyspareuni – smärta vid samlag

Ytlig dyspareuni innebär smärta i yttre genitalia, vulva och vagina, vid penetration. Yttre dyspareuni kan orsakas av bristande lubrikation. Den sexuella tändningen medför en skyddsmekanisk för smärta vid penetration. Sekretbildningen smörjer epitelet i slidmyningen vilket underlättar penetration. Lubrikationen i slidans väggar smörjer under det fortsatta samlaget.

Vulvasmärta och vaginism är andra orsaker till ytlig dyspareuni. Ytlig dyspareuni är vanligt hos kvinnor som genomgått behandling för äggstockscancer. Vid behandling krävs ett förtroendefullt och nära samarbete med behandlaren. Glidmedel, lokal östrogenbehandling, råd kring sexuell teknik liksom kognitiv beteendeterapi kan hjälpa vid dessa besvär [\[454\]](#). Om operationen lett till en försnävning eller förkortning av vagina kan tånjningar med vaginalstav förbättra situationen.



KAPITEL 17

Egenvård

17.1 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.

17.2 Rökning

Om patienten är rökare bör kontaktsjuksköterskan 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 [455-461]. Patienterna kan också ringa den nationella Sluta röka-linjen 020-84 00 00 eller besöka [hemsidan](#).

17.3 Komplementär och alternativ medicin

Kontaktsjuksköterskan bör informera patienten om att komplementär och alternativ medicin kan påverka effekterna av cancerläkemedel [462, 463].

17.4 Alkohol

Kontaktsjuksköterskan bör rekommendera patienten att vara uppmärksam på sina alkoholvanor under alla typer av cancerbehandling. Alkohol kan öka risken för komplikationer och biverkningar [464-466]. Patienten bör rådas att avstå från alkohol veckorna före och efter operation.

Patienter som vill ha stöd för att förändra sina alkoholvanor kan ringa den nationella Alkohollinjen 020-84 44 48 eller besöka [hemsidan](#).

17.5 Egenvård vid komplikationer och biverkningar

Se [Omvårdnad vid äggstockscancer avsnitt 16.5](#).

KAPITEL 18

Uppföljning

Rekommendationer

- Kvinnor som genomgått primärbehandling för äggstockscancer och är i komplett remission bör kontrolleras regelbundet var 3:e–4:e månad de första 2–3 åren och därefter var 6:e månad under sammanlagt 5 år.
- Vid kontrollen bör en klinisk undersökning inklusive gynekologisk undersökning utföras. Gynekologisk ultraljudsundersökning ger tilläggsinformation.
- Värde av att regelbundet kontrollera CA 125 är oklart och en individuell bedömning får göras utifrån en diskussion med patienten.
- Kontroll med bild- och funktionsmedicinska undersökningar utförs vid tecken till sjukdomsåterfall.
- Kvinnor som genomgått fertilitetsbevarande kirurgi bör följas av specialist med kompetens inom äggstockscancer med tumörmarkör, klinisk och gynekologisk undersökning inklusive gynekologisk ultraljudsundersökning.
- För patienter som inte är i komplett remission vid avslutad primärbehandling blir uppföljningen individualiserad med avseende på kontrollintervall och innehåll.

Syftet med uppföljning och kontrollbesök efter avslutad primärbehandling är flerfaldigt. Regelbundna kontroller ger möjlighet att upptäcka återfall och handlägga behandlingsrelaterade biverkningar samt ge psykosocialt stöd i cancerrehabiliterande syfte. Vidare finns ett behov från sjukvårdens sida att följa upp behandlingsresultat för att validera rutiner och behandlingar.

18.1 Hitta återfall

I dag saknas studier som påvisar evidens för ökad överlevnad med ett kontrollprogram. Inom de 2 första åren kommer närmare 75 % av alla patienter som är i komplett remission att få ett återfall. Rekommendationerna skiljer sig från regelbundna kontroller till en individualiserad uppföljning. Vi har hittills följt rekommendationer från ESMO (European Society of Medical Oncology) där kvinnorna följs var 3:e månad under de första 2 åren, var 4:e månad under år 3, och därefter en gång var 6:e månad år 4 och 5 [467]. Dessa rekommendationer är även i enlighet med amerikanska riktlinjer, [NCCN guidelines](#).

Det finns inte någon forskning som entydigt visar hur asymtomatiska patienter med äggstockscancer (ovarialcancer) bör följas. Cochrane har i en systematisk översikt publicerad 2014 identifierat endast en randomiserad studie som utvärderat värdet av att följa CA 125 hos patienter i komplett remission efter avslutad primärbehandling [468, 469]. I denna studie kunde man inte påvisa någon överlevnadsvinst för patienter med tidig upptäckt av återfall med stigande CA 125 och tidigt insatt cytostatikabehandling, jämfört med patienter som endast följdes kliniskt och behandlades vid symtomgivande återfall. I studien har man dock inte analyserat om tidig upptäckt och möjlighet till återfallskirurgi har betydelse för överlevnad. Gruppen som genomgick

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

Även om det för närvarande inte förefaller finnas någon stor överlevnadsvinst med CA 125-monitorering, bör för- och nackdelar med CA 125-monitorering noga diskuteras mellan den behandlingsansvariga läkaren och patienten. På ASCO-mötet 2017 presenterades en interimanalys av DESKTOP III-studien där det sekundära effektmåttet progressionsfri överlevnad (PFS) var en kliniskt signifikant ökning av PFS på drygt 5 månader till förmån för de som opererats och med acceptabel sjuklighet. Analysen av det primära effektmåttet totalöverlevnad (OS) beräknas vara klart och publiceras under senre delen av år 2021 (du Bois interim Desktop111).

I GOG 213 som presenterades vid ASGO och IGCS 2018 randomiserades 674 kvinnor med sitt första återfall av äggstockscancer till kirurgi med efterföljande cytostatika alternativt endast cytostatika. Sekundärkirurgi ökade inte total eller progressionsfri överlevnad bland de patienter som genomgått återfallskirurgi.

Sammanfattningsvis finns i dag vetenskapligt stöd för förlängd progressionsfri överlevnad om makroskopisk tumörfrihet uppnås vid sekundärkirurgi, men det finns inget som talar för ökad total överlevnad vid sekundärkirurgi trots makroskopisk radikalitet vid återfall som uppkommer mer än 6 månader efter avslutad primärbehandling.

80 % av alla återfall som diagnostiseras i samband med kontrollbesök uppges vara asymtomatiska [470]. Det finns inga säkra data avseende vilken metod (kliniska kontroller, tumörmarkör, radiologisk undersökning) som har störst möjlighet att upptäcka återfall [470, 471]. Vidare finns inga studier som påvisar nyttan med regelbundna röntgenundersökningar vid uppföljning av asymtomatiska patienter. ESUR (European Society of Urogenital Radiology) har utifrån en konsensuskonferens kommit med rekommendationen att patienter med äggstockscancer bör genomgå DT-undersökning efter avslutad primärbehandling och därefter först vid misstanke om återfall [472]. Studierna har dock inte beaktat om regelbundna DT-kontroller skulle vara till nytta för att upptäcka operabla återfall och därmed förlänga PFI och överlevnad.

18.2 Vad vill patienterna själva med uppföljningsbesöket?

Få studier har utvärderat hur patienter med gynekologisk cancersjukdom själva ser på uppföljningen efter avslutad primärbehandling. I en brittisk enkätstudie upplevde 89 % av alla patienter en trygghet med regelbundna kontroller hos en specialist [473]. Vidare uppgav en majoritet att de ansåg att blodprovstagning för CA 125 var den viktigaste åtgärden i samband med kontrollbesöket. Kvinnorna önskade veta om de hade återfall eller inte, även om det inte medförde någon överlevnadsvinst. I en nyligen publicerad studie valde dock de flesta att inte följa CA 125 om de fick informationen att rutinkontroll av CA 125 inte förlängde överlevnaden [474]. Det finns även studier som visat att kontrollbesök med CA 125 ökar ångest och oro för återfall [475, 476], något som kvinnorna inte tycker de får tillräcklig hjälp med av sjukvården [477].

18.3 Vårdnivå för kontroller

Få studier belyser frågan om på vilken vårdnivå patienter med äggstockscancer bör kontrolleras. Uppföljning via kontaktsjuksköterska kan vara ett komplement för psykosocialt stöd. Det finns studier som visar att kvinnorna är mer tillfredsställda med vården vid individualiserad

sjuksköterskeledd uppföljning i stället för konventionell läkarkontroll, med motiveringen att de då får mer tid att prata om psykosociala aspekter av sin sjukdom [478, 479].

18.4 Utredning och behandling av behandlingsrelaterade biverkningar

RCC i samverkan ger [vägledning för bäckenrehabilitering](#) med rekommendationer om utredning och behandling.

Uppföljning efter fertilitetsbevarande kirurgi

Det saknas helt studier om hur uppföljningen efter fertilitetsbevarande kirurgi hos kvinnor med äggstockscancer bör vara utformad. Det finns däremot ett antal artiklar som beskriver utfallet av graviditet, och överlevnad efter fertilitetsbevarande kirurgi bör följas av en specialist med kompetens inom äggstockscancer. I de flesta studier har patienterna följts var 3:e till 6:e månad med klinisk och gynekologisk undersökning, gynekologiskt ultraljud och kontroll av CA 125 [211], [480-482]. Kvinnor som behandlats för cancer under de senaste 6 månaderna, bör undvika kombinerad hormonell antikonception på grund av ökad risk för venös tromboembolism [483].

18.5 Postoperativ uppföljning specifikt efter äggstockscancerkirurgi

Kontaktsjuksköterskan bör följa upp patienten ett par dagar efter det att hon har kommit hem med avseende på kvarvarande postoperativa symtom speciellt beaktande

- tarmfunktion
- blåsfunktion
- flytningar
- lymfsvullnad/läckage
- blödningar
- illamående
- smärta
- sårets utseende och läkning
- psykosocial hälsa.

18.6 Uppföljning av borderlinetumörer

Se [avsnitt 13.6](#).

18.7 Uppföljning av asymtomatiska kvinnor med ärftlig risk

Se avsnitt [6.2 Ärftlighet](#).

18.8 Hormonsubstitution (MHT) efter avslutad primärbehandling

Rekommendationer

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

Drygt 20 % av alla patienter med äggstockscancer är i premenopausal ålder vid diagnos. En majoritet kommer att genomgå behandling som leder till prematur menopaus. De riskerar mer uttalade klimakteriella symtom än vid den gradvisa förändringen av äggstocksfunktionen vid naturlig menopaus. Symtomen domineras av sömnstörningar, vallningar, svettningar, urogenitala och sexuella problem. Prematur menopaus utan hormonell substitution är även associerad med en ökad risk för osteopeni, osteoporos [484], nedsatt kognition [485, 486] hjärt-kärlsjukdom och ökad dödlighet [487]. Kvinnor < 40 år vid prematur menopaus behöver en högre östrogendos än vad som är standard vid MHT mellan 40 och 50 års ålder (2 mg oralt alt. 100 µg transdermalt östradiol) [484]. Medicineringen ska kombineras med gestagen vid kvarvarande uterus.

Li och medarbetare identifierade i en översiktsartikel från 2015 fem studier om hormonsubstitution hos patienter med äggstockscancer, varav endast en randomiserad kontrollstudie [488]. Studierna talar för att hormonsubstitution efter avslutad primärbehandling inte är associerad med ökad risk för återfall eller sämre överlevnad [489, 490]. I en kohortstudie hade patienter som fått MHT upp till 5 år efter avslutad primärbehandling en signifikant bättre överlevnad [491]. Större randomiserade studier kring MHT efter äggstockscancer efterlyses. Det saknas studier som besvarar frågan om huruvida tumörens histologi har betydelse för rekommendationen av hormonsubstitution.

Det finns även ett antal små placebokontrollerade studier med icke-hormonella preparat som visar på en effekt mot vegetativa symtom, framför allt värmevallningar. I en översiktsartikel om vegetativa besvär hos kvinnor med bröstcancer från 2016 konstateras att antidepressiva (venlafaxin, paroxetin) kan erbjudas patienter där man vill undvika hormonsubstitution. Man skriver dock att dessa preparat generellt sett inte är lika effektiva som traditionell hormonsubstitution [492].

Vidare har The Cochrane Collaboration publicerat en rapport om akupunktur och en om motion mot klimakteriella besvär, där författarna inte har funnit några övertygande bevis för att vare sig akupunktur eller motion har effekt [493-495].

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

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

Behandlingen bör ske fram till naturlig menopausålder för att ge en bättre livskvalitet och minska riskerna för osteoporos, hjärt-kärlsjukdom och CNS-sjukdom. Individuell symtombedömning görs avseende fortsatt hormonsubstitution efter 50 års ålder. Det finns inga studier kring val av administrationssätt vid östrogensubstitution till kvinnor med ärftlig bröst- och äggstockscancerrisk. Vi rekommenderar i första hand transdermal östrogensubstitution i enlighet med nationella riktlinjer till kvinnor utan ärftlig riskökning (hormonbehandling i klimakteriet, SFOG 2010, rapport 67) [496]. Få studier har adresserat risken för bröstcancer vid ERT/MHT hos BRCA-mutationsbärare efter RRSO. Publicerade fall-kontrollstudier har inte kunnat påvisa någon riskökning [497-499]. En prospektiv kohortstudie påvisade ingen riskökning för bröstcancer med östrogensubstitution efter RRSO vid BRCA1-mutation, men efter 10 års uppföljning var risken för bröstcancer signifikant högre för MHT än ERT [500]. Dessa fynd visar behovet av ytterligare studier kring gestagenssubstitutionens negativa brösteffekter hos kvinnor med BRCA-mutation och kvarvarande uterus efter RRSO.

Kvinnor med genomgången bröstcancer ska generellt inte erbjudas MHT efter RRSO, men beroende på typ av bröstcancer och om profylaktisk mastektomi är utförd kan detta diskuteras med patientens bröstonkolog. Denna fråga är viktig då en del kvinnor inte kan tänka sig att genomgå RRSO om det medför klimakteriesymtom utan möjlighet till MHT (se även avsnitt [6.2 Ärftlighet](#)).

Hysterektomi kan om kvinnan så önskar övervägas samtidigt med RRSO om samtidig indikation för det föreligger, t.ex. myom, blödningsrubbnings, cervixdysplasier eller tamoxifenbehandling efter bröstcancer. Risken för endometrieccancer anges till cirka 1,5–3 procent efter 5 respektive 10 års tamoxifenbehandling [501]. Komplikationsrisken vid hysterektomi med minimalinvasiv teknik ligger kring 9 procent [502] och bör beaktas vid diskussion av samtidig hysterektomi vid RRSO. Även ålder vid RRSO är att beakta avseende indikation för hysterektomi, då tidslängd av gestagenskydd vid ERT påverkar bröstcancerrisken [500].

Även kvinnans inställning till gestagenskydd vid kvarvarande uterus och östrogensubstitution bör adresseras. Det finns i dag inga internationella riktlinjer eller studier kring rekommendationer av val av gestagenskydd till kvinnor med BRCA-mutation. Levonorgestrelspirall förefaller lämplig då den kan sättas in i samband med operationen och ger blödningsfrihet och lägre nivå av hormon i blodbanan. En nylig populationsbaserad kohortstudie visade en minskad risk för äggstocks- och endometrieccancer men ingen ökad bröstcancerrisk med gestagenspiral [503].

Kvinnor som inte bestämt sig för RRSO och inte har aktiv barnönskan ska rekommenderas kombinerade p-piller (om kontraindikation inte föreligger), detta oavsett om profylaktisk mastektomi skett eller inte. Det saknas studier avseende typ av p-piller och äggstocksskydd, men ju längre bruk desto bättre skyddseffekt [504]. Vid insättning av behandling gäller sedvanliga riktlinjer för ålder och kontraindikationer.

En observationsstudie påvisar en skyddseffekt mot endometrieccancer vid användning av kombinerade p-piller > 1 år (HR 0,39) hos kvinnor med Lynchs syndrom [505].

KAPITEL 19

Underlag för nivåstrukturering

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

RCC i samverkan lämnar inom området regional nivåstrukturering följande rekommendationer till regioner:

3. Äggstockscancer

att primärbehandling samt behandling vid progress eller återfall av äggstockscancer ska utföras vid högst 6 sjukhus i landet, ett sjukhus i varje sjukvårdsregion.

19.1 Motivering och förutsättningar för RCC i samverkans rekommendationer

Behandlingen av äggstockscancer kräver kunskap och erfarenhet i bedömningarna samt operationsteknisk färdighet och är resurskrävande, varför en centralisering är nödvändig för att säkra en jämlik vård för alla med sjukdomen. Forskning kring nya förbättrade behandlingsmetoder kan enbart effektivt genomföras på enheter med större volym av patienter. Resultat i litteraturen pekar på att en enskild kirurg bör utföra minst 30 äggstockscanceroperationer per år av en viss typ för att upprätthålla kvaliteten. Eftersom det behövs minst tre, troligen fyra gynekologiska tumörkirurger på varje klinik för att en vid behov ska kunna vara frånvarande så måste sjukhusvolymen vara ännu större, sannolikt minst 100 äggstockscanceroperationer per år. Flera studier visar på kontinuerliga förbättringar vid högre volymer, dvs. ett dos-responssamband. Det är cirka 700–750 äggstockscancerpatienter per år som ska utredas och behandlas. Då även misstänkta äggstockscancerfall som sedermera visar sig vara benigna bör handläggas av högvolymcentrum tillkommer cirka 200 patienter samt 25–50 patienter som är i behov av återfallskirurgi och palliativ kirurgi.

Det krävs att varje högvolymcentrum har minst 3–4 gynekologiska certifierade tumörkirurger för att kunna ta hand om minst 100 äggstockscancerpatienter per år, för att få tillräcklig volym och för att kompetensen ska bibehållas och utvecklas. För att även klara av att ha gynekologisk tumörkirurgisk beredskap för konsultation och eventuellt operation alla dygnets timmar alla årets dagar, krävs det att varje högvolymcentrum har minst 4 gynekologiska tumörkirurger för äggstockscancerpatienterna.

Kvalitetskrav för utförande av äggstockscancerbehandling.

	Struktur	Process	Resultat
Vård	<p>Befintlig specialkompetens:</p> <ul style="list-style-type: none"> • gyn. tumörkirurg • gynonkolog • gyn. kunnig bilddiagnostiker • gyn. kunnig patolog/cytolog • specialkunnig anestesilog • specialiserade kirurger • specialiserade sjuksköterskor • onkologi-sjuksköterskor • kurator/psykolog • dietist • sjukgymnast med särskild kompetens, t.ex. lymfterapi • stomiterapeut/sjuksköterska • klinisk sexolog • postoperativ IVA-vård • arbetsterapeut <p>Tillgång till dessa resurser bör finnas varje vecka året runt.</p>	<p>Befintliga fungerande processer:</p> <ul style="list-style-type: none"> • multidisciplinära konferenser (MDK) regelbundet året runt • definierad och utvecklad vårdkedja kring gyncancerprocessen (hemsjukvård-länssjukhus-universitetssjukhus) • öppenvårdssamarbete • multidisciplinära operationer • egen bakjour (gyntumörkirurg) • endoskopisk kirurgi 	<ul style="list-style-type: none"> • INCA-registrering i alla gyncancerregister med god täckningsgrad • Följsamhet till nationella vårdprogram • Europeisk standard av vårdresultat
Kompetens Utbildning Fortbildning	<ul style="list-style-type: none"> • Minimum 2 st. seniora läkare på enheten med gyn. tumörkirurgisk kompetens • 2 st. gyn. tumörkirurger i tjänst varje vecka året runt • Subutbildningsmöjlighet • Kontinuerlig vidareutbildning 	<ul style="list-style-type: none"> • Deltagande i vårdprogramsarbete lokalt, regionalt och nationellt • Deltagande i INCA-arbetet lokalt och nationellt • Ev. kursarrangör <p>Certifierat utbildningscenter för tumörkirurgi och gynekologisk onkologi</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Utbildning av nya subspecialister i gynekologisk tumörkirurgi med cancervård • Utbildning av nya gynonkologer • Arbete i Svensk Förening för Obstetrik och Gynekologi (SFOG) (tumor-ARG), Svensk Onkologisk förening (SOF)
Forskning och utveckling	<ul style="list-style-type: none"> • Akademiska tjänster (professur/lektorat/docentur) • Utvecklings- och forskningsmiljö som genomsyrar verksamheten 	<ul style="list-style-type: none"> • Forskarutbildning • Deltagande i nationella och internationella multicenterstudier 	<ul style="list-style-type: none"> • Forskningsresultat publicerade • Forskningsanslag • Disputerade läkare och sjuksköterskor

KAPITEL 20

Kvalitetsregister

I Svenska kvalitetsregistret för gynekologisk cancer registreras äggstocks- (ovarial-), tubar-, peritonealcancer och cancer abdominis inklusive borderlinetumörer. Alla regioner deltar i registreringen. Dokumentation inklusive styrdokument och blanketter finns på [RCC hemsida](#). Registret är uppbyggt på INCA-plattformen.

När ett nytt fall av äggstockscancer anmäls i INCA via webben tas informationen om hand av en monitor på RCC som identifierar och kontrollerar data och därefter kopplar till en post i cancerregistret. Om data saknas eller är felaktiga skickas uppgifterna tillbaka till respektive rapportör för komplettering. Rapportören är den gynekolog som utför den tumörkirurgiska operationen samt den gynecolog 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.

Rapportering sker enligt följande:

- Äggstockscancerfall anmäls direkt till INCA via webben på www.cancercentrum.se/INCA/

Vårdprogramgruppen för äggstockscancer har ett nära samarbete med styrgruppen för det svenska kvalitetsregistret för gynekologisk onkologi. Registret har infört PREM (patient related experience measurement) och arbetar för att patientrapporterade prebehandlingsdata och PROM (patient related outcome measurement) ska införas.

20.1 Cancerregistret

Det svenska cancerregistret startade redan 1958. Registret ger underlag för såväl planering och utvärdering av sjukvård som forskning.

Cancerregistret är inrättat enligt lag och samtliga vårdgivare är skyldiga att rapportera till registret (se Socialstyrelsens föreskrifter och allmänna råd HSLF-FS 2016:7 och HSLF-FS 2023:36). I föreskrifterna beskrivs vilka tumörtillstånd som ska rapporteras. Trots registrets namn omfattar det även förstadiet till cancer, misstänkta cancerfall och vissa godartade tumörformer.

Canceranmälan ska skickas till Regionalt cancercentrum (RCC) i respektive sjukvårdsregion så snart diagnosen är ställd och uppgifterna för en anmälan finns tillgängliga. RCC kodar och vidarebefordrar uppgifterna till Socialstyrelsen.

Från och med 2024 behöver kliniker inte längre göra en canceranmälan för premaligna tillstånd. För dessa tumörer är det bara patologilaboratoriet som gör anmälan.

För ytterligare information, se sidan [Cancerregistret på cancercentrum.se](#).

KAPITEL 21

Kvalitetsindikatorer och målnivåer

De nationella kvalitetsindikatorerna ska stödja kvalitetsjämförelser, säkerhets- och förbättringsarbete samt forskning och utveckling. Indikatorerna avspeglar de sex perspektiv som ryms inom begreppet god vård, det vill säga att vården ska vara kunskapsbaserad och ändamålsenlig, säker, patientfokuserad, effektiv, jämlik och ges i rimlig tid.

Vårdprogramgruppen har utgått från de övergripande indikatorer för cancersjukvården som definierats under arbetet med Socialstyrelsens nationella riktlinjer för cancersjukvården, men även identifierat ytterligare indikatorer specifika för äggstockscancer (ovarialcancer):

	Kvalitetsområde	Indikator	Målnivå
I	Kunskapsbaserad och ändamålsenlig vård, effektiv vård, jämlik vård	Täckningsgrad	> 95 %
II	Kunskapsbaserad och ändamålsenlig vård, effektiv vård, jämlik vård	Relativ 5- och 10-årsöverlevnad (totalt + subtypsanalyserad, inklusive cancer abdominis/pelvis)	Relativ 5-årsöverlevnad i totalmaterialet: > 50 % och förbättrad för varje år
III	Säker vård	Andel patienter med självrapporterad och läkarbedömd behandlingskomplikation enligt Clavien-Dindo	Data saknas, men kommer framöver att tas fram.
IV	Säker vård	Andel patienter som avlidit i behandlingskomplikation	< 3 %
V	Kunskapsbaserad och ändamålsenlig vård	Andel patienter med stadium III–IV som blir opererade i primär-behandlingssituation	> 70 %
VI	Kunskapsbaserad och ändamålsenlig vård	Andel patienter med stadium II–IV som är tumörfria efter primärbehandling (= responsbedömning)	> 70 %
VII	Kunskapsbaserad och ändamålsenlig vård	Andel primäroopererade patienter med epitelial äggstockscancer stadium IIIC–IV	> 60 %
VIII	Kunskapsbaserad och ändamålsenlig vård	Andel primäroopererade patienter med epitelial äggstockscancer stadium IIIC opererade till makroskopisk tumörfrihet	> 50 %
IX		Andel patienter med cancer abdominis och epitelial äggstockscancer som inte genomgår kirurgi	
X		Andel patienter som genomgår genetisk mutationsanalys	
XI		Andel patienter som bedömts på MDK	

KAPITEL 22

Referenser

1. Prat J. Ovarian, fallopian tube and peritoneal cancer staging: Rationale and explanation of new FIGO staging 2013. Best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology. 2015;29(6):858-69.
2. Reid BM, Permuth JB, Sellers TA. Epidemiology of ovarian cancer: a review. Cancer biology & medicine. 2017;14(1):9-32.
3. Socialstyrelsen. Cancerincidens i Sverige 2014 - Nya diagnosticerade cancerfall år 2014: Socialstyrelsen; 2014 [Available from: <https://www.socialstyrelsen.se/publikationer2015/2015-12-26>.
4. Rossi S, Baili P, Capocaccia R, Caldora M, Carrani E, Minicozzi P, et al. The EURO CARE-5 study on cancer survival in Europe 1999-2007: Database, quality checks and statistical analysis methods. European journal of cancer. 2015;51(15):2104-19.
5. Kurman RJ, Shih Ie M. The Dualistic Model of Ovarian Carcinogenesis: Revisited, Revised, and Expanded. The American journal of pathology. 2016;186(4):733-47.
6. Purdie DM, Bain CJ, Siskind V, Webb PM, Green AC. Ovulation and risk of epithelial ovarian cancer. International journal of cancer Journal international du cancer. 2003;104(2):228-32.
7. Bowtell DD. The genesis and evolution of high-grade serous ovarian cancer. Nature reviews Cancer. 2010;10(11):803-8.
8. Charbonneau B, Block MS, Bamlet WR, Vierkant RA, Kalli KR, Fogarty Z, et al. Risk of ovarian cancer and the NF-kappaB pathway: genetic association with IL1A and TNFSF10. Cancer research. 2014;74(3):852-61.
9. Greiser CM, Greiser EM, Doren M. Menopausal hormone therapy and risk of ovarian cancer: systematic review and meta-analysis. Human reproduction update. 2007;13(5):453-63.
10. Zhou B, Sun Q, Cong R, Gu H, Tang N, Yang L, et al. Hormone replacement therapy and ovarian cancer risk: a meta-analysis. Gynecologic oncology. 2008;108(3):641-51.
11. Pearce CL, Chung K, Pike MC, Wu AH. Increased ovarian cancer risk associated with menopausal estrogen therapy is reduced by adding a progestin. Cancer. 2009;115(3):531-9.
12. Beral V, Gaitskell K, Hermon C, Moser K, Reeves G, Peto R. Menopausal hormone use and ovarian cancer risk: individual participant meta-analysis of 52 epidemiological studies. Lancet. 2015;385(9980):1835-42.
13. Beral V, Million Women Study C, Bull D, Green J, Reeves G. Ovarian cancer and hormone replacement therapy in the Million Women Study. Lancet. 2007;369(9574):1703-10.
14. Mørch LS, Lokkegaard E, Andreassen AH, Kruger-Kjaer S, Lidegaard O. Hormone therapy and ovarian cancer. Jama. 2009;302(3):298-305.
15. Jensen A, Sharif H, Olsen JH, Kjaer SK. Risk of breast cancer and gynecologic cancers in a large population of nearly 50,000 infertile Danish women. American journal of epidemiology. 2008;168(1):49-57.

16. Tworoger SS, Fairfield KM, Colditz GA, Rosner BA, Hankinson SE. Association of oral contraceptive use, other contraceptive methods, and infertility with ovarian cancer risk. *American journal of epidemiology*. 2007;166(8):894-901.
17. van Leeuwen FE, Klip H, Mooij TM, van de Swaluw AM, Lambalk CB, Kortman M, et al. Risk of borderline and invasive ovarian tumours after ovarian stimulation for in vitro fertilization in a large Dutch cohort. *Human reproduction*. 2011;26(12):3456-65.
18. Rizzuto I, Behrens RF, Smith LA. Risk of ovarian cancer in women treated with ovarian stimulating drugs for infertility. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2013;8:CD008215.
19. Pearce CL, Templeman C, Rossing MA, Lee A, Near AM, Webb PM, et al. Association between endometriosis and risk of histological subtypes of ovarian cancer: a pooled analysis of case-control studies. *The Lancet Oncology*. 2012;13(4):385-94.
20. Wilbur MA, Shih IM, Segars JH, Fader AN. Cancer Implications for Patients with Endometriosis. *Seminars in reproductive medicine*. 2017;35(1):110-6.
21. Nezhat F, Datta MS, Hanson V, Pejovic T, Nezhat C, Nezhat C. The relationship of endometriosis and ovarian malignancy: a review. *Fertility and sterility*. 2008;90(5):1559-70.
22. Whittemore AS, Harris R, Itnyre J. Characteristics relating to ovarian cancer risk: collaborative analysis of 12 US case-control studies. II. Invasive epithelial ovarian cancers in white women. Collaborative Ovarian Cancer Group. *American journal of epidemiology*. 1992;136(10):1184-203.
23. Adami HO, Hsieh CC, Lambe M, Trichopoulos D, Leon D, Persson I, et al. Parity, age at first childbirth, and risk of ovarian cancer. *Lancet*. 1994;344(8932):1250-4.
24. Sueblinvong T, Carney ME. Current understanding of risk factors for ovarian cancer. *Current treatment options in oncology*. 2009;10(1-2):67-81.
25. Hunn J, Rodriguez GC. Ovarian cancer: etiology, risk factors, and epidemiology. *Clinical obstetrics and gynecology*. 2012;55(1):3-23.
26. Chiaffarino F, Pelucchi C, Negri E, Parazzini F, Franceschi S, Talamini R, et al. Breastfeeding and the risk of epithelial ovarian cancer in an Italian population. *Gynecologic oncology*. 2005;98(2):304-8.
27. Danforth KN, Tworoger SS, Hecht JL, Rosner BA, Colditz GA, Hankinson SE. Breastfeeding and risk of ovarian cancer in two prospective cohorts. *Cancer causes & control : CCC*. 2007;18(5):517-23.
28. Jordan SJ, Cushing-Haugen KL, Wicklund KG, Doherty JA, Rossing MA. Breast-feeding and risk of epithelial ovarian cancer. *Cancer causes & control : CCC*. 2012;23(6):919-27.
29. Luan NN, Wu QJ, Gong TT, Vogtmann E, Wang YL, Lin B. Breastfeeding and ovarian cancer risk: a meta-analysis of epidemiologic studies. *The American journal of clinical nutrition*. 2013;98(4):1020-31.
30. Collaborative Group on Epidemiological Studies of Ovarian C, Beral V, Doll R, Hermon C, Peto R, Reeves G. Ovarian cancer and oral contraceptives: collaborative reanalysis of data from 45 epidemiological studies including 23,257 women with ovarian cancer and 87,303 controls. *Lancet*. 2008;371(9609):303-14.
31. McLaughlin JR, Risch HA, Lubinski J, Moller P, Ghadirian P, Lynch H, et al. Reproductive risk factors for ovarian cancer in carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations: a case-control study. *The Lancet Oncology*. 2007;8(1):26-34.
32. Havrilesky LJ, Gierisch JM, Moorman PG, Coeytaux RR, Urrutia RP, Lowery WJ, et al. Oral contraceptive use for the primary prevention of ovarian cancer. Evidence report/technology assessment. 2013(212):1-514.

33. Kjaer SK, Mellemkjaer L, Brinton LA, Johansen C, Gridley G, Olsen JH. Tubal sterilization and risk of ovarian, endometrial and cervical cancer. A Danish population-based follow-up study of more than 65 000 sterilized women. *International journal of epidemiology*. 2004;33(3):596-602.
34. Sieh W, Salvador S, McGuire V, Weber RP, Terry KL, Rossing MA, et al. Tubal ligation and risk of ovarian cancer subtypes: a pooled analysis of case-control studies. *International journal of epidemiology*. 2013;42(2):579-89.
35. Falconer H, Yin L, Gronberg H, Altman D. Ovarian cancer risk after salpingectomy: a nationwide population-based study. *Journal of the National Cancer Institute*. 2015;107(2).
36. Baandrup L, Faber MT, Christensen J, Jensen A, Andersen KK, Friis S, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and risk of ovarian cancer: systematic review and meta-analysis of observational studies. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*. 2013;92(3):245-55.
37. Prentice RL, Thomson CA, Caan B, Hubbell FA, Anderson GL, Beresford SA, et al. Low-fat dietary pattern and cancer incidence in the Women's Health Initiative Dietary Modification Randomized Controlled Trial. *Journal of the National Cancer Institute*. 2007;99(20):1534-43.
38. Olsen CM, Bain CJ, Jordan SJ, Nagle CM, Green AC, Whiteman DC, et al. Recreational physical activity and epithelial ovarian cancer: a case-control study, systematic review, and meta-analysis. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*. 2007;16(11):2321-30.
39. Xiao Q, Yang HP, Wentzensen N, Hollenbeck A, Matthews CE. Physical activity in different periods of life, sedentary behavior, and the risk of ovarian cancer in the NIH-AARP diet and health study. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*. 2013;22(11):2000-8.
40. Schouten LJ, Rivera C, Hunter DJ, Spiegelman D, Adami HO, Arslan A, et al. Height, body mass index, and ovarian cancer: a pooled analysis of 12 cohort studies. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*. 2008;17(4):902-12.
41. Olsen CM, Nagle CM, Whiteman DC, Ness R, Pearce CL, Pike MC, et al. Obesity and risk of ovarian cancer subtypes: evidence from the Ovarian Cancer Association Consortium. *Endocrine-related cancer*. 2013;20(2):251-62.
42. Jordan SJ, Whiteman DC, Purdie DM, Green AC, Webb PM. Does smoking increase risk of ovarian cancer? A systematic review. *Gynecologic oncology*. 2006;103(3):1122-9.
43. Rota M, Pasquali E, Scotti L, Pelucchi C, Tramacere I, Islami F, et al. Alcohol drinking and epithelial ovarian cancer risk. a systematic review and meta-analysis. *Gynecologic oncology*. 2012;125(3):758-63.
44. Socialstyrelsen. Stöd i arbetet med levnadsvanor: Socialstyrelsen; 2021 [Available from: <https://www.socialstyrelsen.se/nationellariktlinjerpreventionochbehandlingvidohalsosammalevnadsvanor/stodiarbetetmedlevnadsvanor>].
45. Henderson JT, Webber EM, Sawaya GF. Screening for Ovarian Cancer: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *Jama*. 2018;319(6):595-606.

46. Buys SS, Partridge E, Black A, Johnson CC, Lamerato L, Isaacs C, et al. Effect of screening on ovarian cancer mortality: the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Randomized Controlled Trial. *Jama*. 2011;305(22):2295-303.
47. Pinsky PF, Zhu C, Skates SJ, Black A, Partridge E, Buys SS, et al. Potential effect of the risk of ovarian cancer algorithm (ROCA) on the mortality outcome of the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) trial. *International journal of cancer Journal international du cancer*. 2013;132(9):2127-33.
48. Pinsky PF, Yu K, Kramer BS, Black A, Buys SS, Partridge E, et al. Extended mortality results for ovarian cancer screening in the PLCO trial with median 15years follow-up. *Gynecologic oncology*. 2016;143(2):270-5.
49. Jacobs IJ, Menon U, Ryan A, Gentry-Maharaj A, Burnell M, Kalsi JK, et al. Ovarian cancer screening and mortality in the UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2016;387(10022):945-56.
50. Rosenthal AN. Ovarian cancer screening in the high-risk population--the UK Familial Ovarian Cancer Screening Study (UKFOCSS). *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society*. 2012;22 Suppl 1:S27-8.
51. Rosenthal AN, Fraser LSM, Philpott S, Manchanda R, Burnell M, Badman P, et al. Evidence of Stage Shift in Women Diagnosed With Ovarian Cancer During Phase II of the United Kingdom Familial Ovarian Cancer Screening Study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2017;35(13):1411-20.
52. Skates SJ, Greene MH, Buys SS, Mai PL, Brown P, Piedmonte M, et al. Early Detection of Ovarian Cancer using the Risk of Ovarian Cancer Algorithm with Frequent CA125 Testing in Women at Increased Familial Risk - Combined Results from Two Screening Trials. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2017;23(14):3628-37.
53. Tung N, Domchek SM, Stadler Z, Nathanson KL, Couch F, Garber JE, et al. Counselling framework for moderate-penetrance cancer-susceptibility mutations. *Nature reviews Clinical oncology*. 2016;13(9):581-8.
54. Norquist BM, Harrell MI, Brady MF, Walsh T, Lee MK, Gulsuner S, et al. Inherited Mutations in Women With Ovarian Carcinoma. *JAMA oncology*. 2016;2(4):482-90.
55. Tavtigian SV, Simard J, Rommens J, Couch F, Shattuck-Eidens D, Neuhausen S, et al. The complete BRCA2 gene and mutations in chromosome 13q-linked kindreds. *Nature genetics*. 1996;12(3):333-7.
56. Kuchenbaecker KB, Hopper JL, Barnes DR, Phillips KA, Mooij TM, Roos-Blom MJ, et al. Risks of Breast, Ovarian, and Contralateral Breast Cancer for BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers. *Jama*. 2017;317(23):2402-16.
57. Finch AP, Lubinski J, Moller P, Singer CF, Karlan B, Senter L, et al. Impact of oophorectomy on cancer incidence and mortality in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2014;32(15):1547-53.
58. Alsop K, Fereday S, Meldrum C, deFazio A, Emmanuel C, George J, et al. BRCA mutation frequency and patterns of treatment response in BRCA mutation-positive women with ovarian cancer: a report from the Australian Ovarian Cancer Study Group. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2012;30(21):2654-63.

59. Brown J, Frumovitz M. Mucinous tumors of the ovary: current thoughts on diagnosis and management. *Current oncology reports*. 2014;16(6):389.
60. Gotlieb WH, Chetrit A, Menczer J, Hirsh-Yechezkel G, Lubin F, Friedman E, et al. Demographic and genetic characteristics of patients with borderline ovarian tumors as compared to early stage invasive ovarian cancer. *Gynecologic oncology*. 2005;97(3):780-3.
61. Werness BA, Ramus SJ, Whittemore AS, Garlinghouse-Jones K, Oakley-Girvan I, Dicioccio RA, et al. Histopathology of familial ovarian tumors in women from families with and without germline BRCA1 mutations. *Human pathology*. 2000;31(11):1420-4.
62. Pennington KP, Walsh T, Harrell MI, Lee MK, Pennil CC, Rendi MH, et al. Germline and somatic mutations in homologous recombination genes predict platinum response and survival in ovarian, fallopian tube, and peritoneal carcinomas. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2014;20(3):764-75.
63. Bolton KL, Chenevix-Trench G, Goh C, Sadetzki S, Ramus SJ, Karlan BY, et al. Association between BRCA1 and BRCA2 mutations and survival in women with invasive epithelial ovarian cancer. *Jama*. 2012;307(4):382-90.
64. Aarnio M, Mecklin JP, Aaltonen LA, Nystrom-Lahti M, Jarvinen HJ. Life-time risk of different cancers in hereditary non-polyposis colorectal cancer (HNPCC) syndrome. *International journal of cancer Journal international du cancer*. 1995;64(6):430-3.
65. Watson P, Butzow R, Lynch HT, Mecklin JP, Jarvinen HJ, Vasen HF, et al. The clinical features of ovarian cancer in hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Gynecologic oncology*. 2001;82(2):223-8.
66. Möller P, Seppälä TT, Bernstein I, Holinski-Feder E, Sala P, Gareth Evans D, et al. Cancer risk and survival in path_MMR carriers by gene and gender up to 75 years of age: a report from the Prospective Lynch Syndrome Database. *Gut*. 2018;67(7):1306-16.
67. Goodenberger ML, Thomas BC, Riegert-Johnson D, Boland CR, Plon SE, Clendenning M, et al. PMS2 monoallelic mutation carriers: the known unknown. *Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics*. 2016;18(1):13-9.
68. Pal T, Permuth-Wey J, Kumar A, Sellers TA. Systematic review and meta-analysis of ovarian cancers: estimation of microsatellite-high frequency and characterization of mismatch repair deficient tumor histology. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2008;14(21):6847-54.
69. Rafnar T, Gudbjartsson DF, Sulem P, Jonasdottir A, Sigurdsson A, Jonasdottir A, et al. Mutations in BRIP1 confer high risk of ovarian cancer. *Nature genetics*. 2011;43(11):1104-7.
70. Loveday C, Turnbull C, Ramsay E, Hughes D, Ruark E, Frankum JR, et al. Germline mutations in RAD51D confer susceptibility to ovarian cancer. *Nature genetics*. 2011;43(9):879-82.
71. Loveday C, Turnbull C, Ruark E, Xicola RM, Ramsay E, Hughes D, et al. Germline RAD51C mutations confer susceptibility to ovarian cancer. *Nature genetics*. 2012;44(5):475-6; author reply 6.
72. Song H, Dicks E, Ramus SJ, Tyrer JP, Intermaggio MP, Hayward J, et al. Contribution of Germline Mutations in the RAD51B, RAD51C, and RAD51D Genes to Ovarian Cancer in the Population. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2015;33(26):2901-7.
73. Ramus SJ, Song H, Dicks E, Tyrer JP, Rosenthal AN, Intermaggio MP, et al. Germline Mutations in the BRIP1, BARD1, PALB2, and NBN Genes in Women With Ovarian Cancer. *Journal of the National Cancer Institute*. 2015;107(11).

74. Yang X, Song H, Leslie G, Engel C, Hahnen E, Auber B, et al. Ovarian and Breast Cancer Risks Associated With Pathogenic Variants in RAD51C and RAD51D. *Journal of the National Cancer Institute*. 2020;112(12):1242-50.
75. Yang X, Leslie G, Doroszuk A, Schneider S, Allen J, Decker B, et al. Cancer Risks Associated With Germline PALB2 Pathogenic Variants: An International Study of 524 Families. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2020;38(7):674-85.
76. Domchek SM, Robson ME. Update on Genetic Testing in Gynecologic Cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2019;37(27):2501-9.
77. Paluch-Shimon S, Cardoso F, Sessa C, Balmana J, Cardoso MJ, Gilbert F, et al. Prevention and screening in BRCA mutation carriers and other breast/ovarian hereditary cancer syndromes: ESMO Clinical Practice Guidelines for cancer prevention and screening. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2016;27(suppl 5):v103-v10.
78. Schenberg T, Mitchell G. Prophylactic bilateral salpingectomy as a prevention strategy in women at high-risk of ovarian cancer: a mini-review. *Frontiers in oncology*. 2014;4:21.
79. Casey MJ, Synder C, Bewtra C, Narod SA, Watson P, Lynch HT. Intra-abdominal carcinomatosis after prophylactic oophorectomy in women of hereditary breast ovarian cancer syndrome kindreds associated with BRCA1 and BRCA2 mutations. *Gynecologic oncology*. 2005;97(2):457-67.
80. Domchek SM, Friebel TM, Singer CF, Evans DG, Lynch HT, Isaacs C, et al. Association of risk-reducing surgery in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers with cancer risk and mortality. *Jama*. 2010;304(9):967-75.
81. Eisen A, Lubinski J, Klijn J, Moller P, Lynch HT, Offit K, et al. Breast cancer risk following bilateral oophorectomy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: an international case-control study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2005;23(30):7491-6.
82. Schmeler KM, Sun CC, Bodurka DC, White KG, Soliman PT, Uyei AR, et al. Prophylactic bilateral salpingo-oophorectomy compared with surveillance in women with BRCA mutations. *Obstetrics and gynecology*. 2006;108(3 Pt 1):515-20.
83. Colombo N, Creutzberg C, Amant F, Bosse T, Gonzalez-Martin A, Ledermann J, et al. ESMO-ESGO-ESTRO Consensus Conference on Endometrial Cancer: Diagnosis, Treatment and Follow-up. *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society*. 2016;26(1):2-30.
84. Cibula D, Zikan M, Dusek L, Majek O. Oral contraceptives and risk of ovarian and breast cancers in BRCA mutation carriers: a meta-analysis. *Expert review of anticancer therapy*. 2011;11(8):1197-207.
85. Iodice S, Barile M, Rotmensz N, Feroce I, Bonanni B, Radice P, et al. Oral contraceptive use and breast or ovarian cancer risk in BRCA1/2 carriers: a meta-analysis. *European journal of cancer*. 2010;46(12):2275-84.
86. Nakamura K, Banno K, Yanokura M, Iida M, Adachi M, Masuda K, et al. Features of ovarian cancer in Lynch syndrome (Review). *Molecular and clinical oncology*. 2014;2(6):909-16.
87. Brohet RM, Goldgar DE, Easton DF, Antoniou AC, Andrieu N, Chang-Claude J, et al. Oral contraceptives and breast cancer risk in the international BRCA1/2 carrier cohort study: a report from EMBRACE, GENEPSO, GEO-HEBON, and the IBCCS

- Collaborating Group. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2007;25(25):3831-6.
88. Bankhead CR, Collins C, Stokes-Lampard H, Rose P, Wilson S, Clements A, et al. Identifying symptoms of ovarian cancer: a qualitative and quantitative study. BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology. 2008;115(8):1008-14.
 89. Goff BA, Mandel L, Muntz HG, Melancon CH. Ovarian carcinoma diagnosis. Cancer. 2000;89(10):2068-75.
 90. Bankhead CR, Kehoe ST, Austoker J. Symptoms associated with diagnosis of ovarian cancer: a systematic review. BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology. 2005;112(7):857-65.
 91. National Collaborating Centre for Cancer. National Institute for Health and Care Excellence: Guidelines. The Recognition and Initial Management of Ovarian Cancer. Cardiff (UK): National Collaborating Centre for Cancer (UK) Copyright © 2011, National Collaborating Centre for Cancer.; 2011.
 92. Timmerman D, Testa AC, Bourne T, Ameye L, Jurkovic D, Van Holsbeke C, et al. Simple ultrasound-based rules for the diagnosis of ovarian cancer. Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. 2008;31(6):681-90.
 93. Timmerman D, Van Calster B, Testa A, Savelli L, Fischerova D, Froyman W, et al. Predicting the risk of malignancy in adnexal masses based on the Simple Rules from the International Ovarian Tumor Analysis group. American journal of obstetrics and gynecology. 2016;214(4):424-37.
 94. Timmerman D, Testa AC, Bourne T, Ferrazzi E, Ameye L, Konstantinovic ML, et al. Logistic regression model to distinguish between the benign and malignant adnexal mass before surgery: a multicenter study by the International Ovarian Tumor Analysis Group. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2005;23(34):8794-801.
 95. Timmerman D, Ameye L, Fischerova D, Epstein E, Melis GB, Guerriero S, et al. Simple ultrasound rules to distinguish between benign and malignant adnexal masses before surgery: prospective validation by IOTA group. Bmj. 2010;341:c6839.
 96. Valentin L, Ameye L, Savelli L, Fruscio R, Leone FP, Czekierdowski A, et al. Adnexal masses difficult to classify as benign or malignant using subjective assessment of gray-scale and Doppler ultrasound findings: logistic regression models do not help. Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. 2011;38(4):456-65.
 97. Van Calster B, Van Hoorde K, Valentin L, Testa AC, Fischerova D, Van Holsbeke C, et al. Evaluating the risk of ovarian cancer before surgery using the ADNEX model to differentiate between benign, borderline, early and advanced stage invasive, and secondary metastatic tumours: prospective multicentre diagnostic study. Bmj. 2014;349:g5920.
 98. Vergote I, De Brabanter J, Fyles A, Bertelsen K, Einhorn N, Sevelde P, et al. Prognostic importance of degree of differentiation and cyst rupture in stage I invasive epithelial ovarian carcinoma. Lancet. 2001;357(9251):176-82.
 99. Griffin N, Grant LA, Sala E. Adnexal masses: characterization and imaging strategies. Seminars in ultrasound, CT, and MR. 2010;31(5):330-46.
 100. Medeiros LR, Freitas LB, Rosa DD, Silva FR, Silva LS, Birtencourt LT, et al. Accuracy of magnetic resonance imaging in ovarian tumor: a systematic quantitative review. American journal of obstetrics and gynecology. 2011;204(1):67 e1-10.

101. Anthoulakis C, Nikoloudis N. Pelvic MRI as the "gold standard" in the subsequent evaluation of ultrasound-indeterminate adnexal lesions: a systematic review. *Gynecologic oncology*. 2014;132(3):661-8.
102. Valentin L, Skoog L, Epstein E. Frequency and type of adnexal lesions in autopsy material from postmenopausal women: ultrasound study with histological correlation. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2003;22(3):284-9.
103. Froyman W, Landolfo C, De Cock B, Wynants L, Sladkevicius P, Testa AC, et al. Risk of complications in patients with conservatively managed ovarian tumours (IOTA5): a 2-year interim analysis of a multicentre, prospective, cohort study. *The Lancet Oncology*. 2019;20(3):448-58.
104. Zikan M, Fischerova D, Pinkavova I, Dundr P, Cibula D. Ultrasound-guided tru-cut biopsy of abdominal and pelvic tumors in gynecology. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2010;36(6):767-72.
105. 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. *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society*. 2008;18(4):833-7.
106. Van der Hoeven NMA, Van Wijk K, Bonfrer SE, Beltman JJ, Louwe LA, De Kroon CD, et al. Outcome and Prognostic Impact of Surgical Staging in Serous Tubal Intraepithelial Carcinoma: A Cohort Study and Systematic Review. *Clinical oncology (Royal College of Radiologists (Great Britain))*. 2018;30(8):463-71.
107. Ledermann JA, Raja FA, Fotopoulou C, Gonzalez-Martin A, Colombo N, Sessa C. Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2018;29(Supplement_4):iv259.
108. Keulers BJ, Scheltinga MR, Houterman S, Van Der Wilt GJ, Spauwen PH. Surgeons underestimate their patients' desire for preoperative information. *World journal of surgery*. 2008;32(6):964-70.
109. Lithner M, Zilling T. Does preoperative information increase the wellbeing of the patient after surgery? (in Swedish). . *Vård i Norden*1998. p. 31-3, 9.
110. Heatley MK. A systematic review of papers examining the use of intraoperative frozen section in predicting the final diagnosis of ovarian lesions. *International journal of gynecological pathology : official journal of the International Society of Gynecological Pathologists*. 2012;31(2):111-5.
111. Ratnavelu ND, Brown AP, Mallett S, Scholten RJ, Patel A, Founta C, et al. Intraoperative frozen section analysis for the diagnosis of early stage ovarian cancer in suspicious pelvic masses. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2016;3:Cd010360.
112. Bige O, Demir A, Saygili U, Gode F, Uslu T, Koyuncuoglu M. Frozen section diagnoses of 578 ovarian tumors made by pathologists with and without expertise on gynecologic pathology. *Gynecologic oncology*. 2011;123(1):43-6.
113. Bass BP, Engel KB, Greytak SR, Moore HM. A review of preanalytical factors affecting molecular, protein, and morphological analysis of formalin-fixed, paraffin-embedded (FFPE) tissue: how well do you know your FFPE specimen? *Archives of pathology & laboratory medicine*. 2014;138(11):1520-30.

114. World Health O, International Agency for Research on C, Kurman RJ. WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs [Elektronisk resurs]: International Agency for Research on Cancer; 2014.
115. Callahan MJ, Crum CP, Medeiros F, Kindelberger DW, Elvin JA, Garber JE, et al. Primary fallopian tube malignancies in BRCA-positive women undergoing surgery for ovarian cancer risk reduction. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2007;25(25):3985-90.
116. Labidi-Galy SI, Papp E, Hallberg D, Niknafs N, Adleff V, Noe M, et al. High grade serous ovarian carcinomas originate in the fallopian tube. *Nature communications*. 2017;8(1):1093.
117. Colombo N, Sessa C, du Bois A, Ledermann J, McCluggage WG, McNeish I, et al. ESMO-ESGO consensus conference recommendations on ovarian cancer: pathology and molecular biology, early and advanced stages, borderline tumours and recurrent disease†. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2019;30(5):672-705.
118. Singh N, Benson JL, Gan C, Anglesio M, Arora R, Faruqi AZ, et al. Disease Distribution in Low-stage Tubo-ovarian High-grade Serous Carcinoma (HGSC): Implications for Assigning Primary Site and FIGO Stage. *International journal of gynecological pathology : official journal of the International Society of Gynecological Pathologists*. 2018;37(4):324-30.
119. Reade CJ, McVey RM, Tone AA, Finlayson SJ, McAlpine JN, Fung-Kee-Fung M, et al. The fallopian tube as the origin of high grade serous ovarian cancer: review of a paradigm shift. *Journal of obstetrics and gynaecology Canada : JOGC = Journal d'obstetrique et gynecologie du Canada : JOGC*. 2014;36(2):133-40.
120. Mutch DG, Prat J. 2014 FIGO staging for ovarian, fallopian tube and peritoneal cancer. *Gynecologic oncology*. 2014;133(3):401-4.
121. Kaldawy A, Segev Y, Lavie O, Auslender R, Sopik V, Narod SA. Low-grade serous ovarian cancer: A review. *Gynecologic oncology*. 2016;143(2):433-8.
122. Prat J, D'Angelo E, Espinosa I. Ovarian carcinomas: at least five different diseases with distinct histological features and molecular genetics. *Human pathology*. 2018;80:11-27.
123. Mabuchi S, Sugiyama T, Kimura T. Clear cell carcinoma of the ovary: molecular insights and future therapeutic perspectives. *Journal of gynecologic oncology*. 2016;27(3):e31.
124. Ricci F, Affatato R, Carrassa L, Damia G. Recent Insights into Mucinous Ovarian Carcinoma. *International journal of molecular sciences*. 2018;19(6).
125. Seidman JD, Kurman RJ, Ronnett BM. Primary and metastatic mucinous adenocarcinomas in the ovaries: incidence in routine practice with a new approach to improve intraoperative diagnosis. *The American journal of surgical pathology*. 2003;27(7):985-93.
126. Bell KA, Smith Sehdev AE, Kurman RJ. Refined diagnostic criteria for implants associated with ovarian atypical proliferative serous tumors (borderline) and micropapillary serous carcinomas. *The American journal of surgical pathology*. 2001;25(4):419-32.
127. Seidman JD, Soslow RA, Vang R, Berman JJ, Stoler MH, Sherman ME, et al. Borderline ovarian tumors: diverse contemporary viewpoints on terminology and diagnostic criteria with illustrative images. *Human pathology*. 2004;35(8):918-33.
128. Hauptmann S, Friedrich K, Redline R, Avril S. Ovarian borderline tumors in the 2014 WHO classification: evolving concepts and diagnostic criteria. *Virchows Archiv : an international journal of pathology*. 2017;470(2):125-42.

129. Prat J, De Nictolis M. Serous borderline tumors of the ovary: a long-term follow-up study of 137 cases, including 18 with a micropapillary pattern and 20 with microinvasion. *The American journal of surgical pathology*. 2002;26(9):1111-28.
130. Fadare O. Recent developments on the significance and pathogenesis of lymph node involvement in ovarian serous tumors of low malignant potential (borderline tumors). *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society*. 2009;19(1):103-8.
131. Vasconcelos I, Darb-Esfahani S, Schouli J. Serous and mucinous borderline ovarian tumours: differences in clinical presentation, high-risk histopathological features, and lethal recurrence rates. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*. 2016;123(4):498-508.
132. Soslow RA. Histologic subtypes of ovarian carcinoma: an overview. *International journal of gynecological pathology : official journal of the International Society of Gynecological Pathologists*. 2008;27(2):161-74.
133. Kalapotharakos G, Hogberg T, Bergfeldt K, Borgfeldt C. Long-term survival in women with borderline ovarian tumors: a population-based survey of borderline ovarian tumors in Sweden 1960-2007. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*. 2016;95(4):473-9.
134. Horvath LE, Yordan E, Malhotra D, Leyva I, Bortel K, Schalk D, et al. Multidisciplinary care in the oncology setting: historical perspective and data from lung and gynecology multidisciplinary clinics. *Journal of oncology practice / American Society of Clinical Oncology*. 2010;6(6):e21-6.
135. Gatliffe TA, Coleman RL. Tumor board: more than treatment planning--a 1-year prospective survey. *Journal of cancer education : the official journal of the American Association for Cancer Education*. 2008;23(4):235-7.
136. Greer HO, Frederick PJ, Falls NM, Tapley EB, Samples KL, Kimball KJ, et al. Impact of a weekly multidisciplinary tumor board conference on the management of women with gynecologic malignancies. *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society*. 2010;20(8):1321-5.
137. Lamb BW, Brown KF, Nagpal K, Vincent C, Green JS, Sevdalis N. Quality of care management decisions by multidisciplinary cancer teams: a systematic review. *Annals of surgical oncology*. 2011;18(8):2116-25.
138. Lamb BW, Green JS, Benn J, Brown KF, Vincent CA, Sevdalis N. Improving decision making in multidisciplinary tumor boards: prospective longitudinal evaluation of a multicomponent intervention for 1,421 patients. *Journal of the American College of Surgeons*. 2013;217(3):412-20.
139. Minig L, Heitz F, Cibula D, Bakkum-Gamez JN, Germanova A, Dowdy SC, et al. Patterns of Lymph Node Metastases in Apparent Stage I Low-Grade Epithelial Ovarian Cancer: A Multicenter Study. *Annals of surgical oncology*. 2017;24(9):2720-6.
140. Morton R, Anderson L, Carter J, Pather S, Saidi SA. Intraoperative Frozen Section of Ovarian Tumors: A 6-Year Review of Performance and Potential Pitfalls in an Australian Tertiary Referral Center. *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society*. 2017;27(1):17-21.
141. Falchetta FS, Lawrie TA, Medeiros LR, da Rosa MI, Edelweiss MI, Stein AT, et al. Laparoscopy versus laparotomy for FIGO stage I ovarian cancer. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2016;10:Cd005344.
142. Janda M, Youlden DR, Baade PD, Jackson D, Obermair A. Elderly patients with stage III or IV ovarian cancer: should they receive standard care? *International journal of*

- gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society. 2008;18(5):896-907.
143. Mahdi H, Wiechert A, Lockhart D, Rose PG. Impact of Age on 30-Day Mortality and Morbidity in Patients Undergoing Surgery for Ovarian Cancer. *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society*. 2015;25(7):1216-23.
 144. Alphas HH, Zahurak ML, Bristow RE, Diaz-Montes TP. Predictors of surgical outcome and survival among elderly women diagnosed with ovarian and primary peritoneal cancer. *Gynecologic oncology*. 2006;103(3):1048-53.
 145. Aletti GD, Santillan A, Eisenhauer EL, Hu J, Aletti G, Podratz KC, et al. A new frontier for quality of care in gynecologic oncology surgery: multi-institutional assessment of short-term outcomes for ovarian cancer using a risk-adjusted model. *Gynecologic oncology*. 2007;107(1):99-106.
 146. Falconer H, Joneborg U, Krawiec K, Palsdottir K, Bottai M, Salehi S. Ultra-radical upfront surgery does not improve survival in women with advanced epithelial ovarian cancer; a natural experiment in a complete population. *Gynecologic oncology*. 2020;159(1):58-65.
 147. Bristow RE, Karlan BY, Chi DS. *Surgery for ovarian cancer [Elektronisk resurs] : principles and practice*. New York: Informa Healthcare; 2011.
 148. DeVita VT, Jr. The James Ewing lecture. The relationship between tumor mass and resistance to chemotherapy. Implications for surgical adjuvant treatment of cancer. *Cancer*. 1983;51(7):1209-20.
 149. Skipper HE. Adjuvant chemotherapy. *Cancer*. 1978;41(3):936-40.
 150. Norton L, Simon R. The Norton-Simon hypothesis revisited. *Cancer treatment reports*. 1986;70(1):163-9.
 151. Querleu D, Planchamp F, Chiva L, Fotopoulou C, Barton D, Cibula D, et al. European Society of Gynaecologic Oncology Quality Indicators for Advanced Ovarian Cancer Surgery. *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society*. 2016;26(7):1354-63.
 152. Wright AA, Bohlke K, Armstrong DK, Bookman MA, Cliby WA, Coleman RL, et al. Neoadjuvant chemotherapy for newly diagnosed, advanced ovarian cancer: Society of Gynecologic Oncology and American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *Gynecologic oncology*. 2016;143(1):3-15.
 153. Bookman MA, Brady MF, McGuire WP, Harper PG, Alberts DS, Friedlander M, et al. Evaluation of new platinum-based treatment regimens in advanced-stage ovarian cancer: a Phase III Trial of the Gynecologic Cancer Intergroup. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2009;27(9):1419-25.
 154. Chi DS, Eisenhauer EL, Lang J, Huh J, Haddad L, Abu-Rustum NR, et al. What is the optimal goal of primary cytoreductive surgery for bulky stage IIIC epithelial ovarian carcinoma (EOC)? *Gynecologic oncology*. 2006;103(2):559-64.
 155. Aletti GD, Dowdy SC, Gostout BS, Jones MB, Stanhope CR, Wilson TO, et al. Aggressive surgical effort and improved survival in advanced-stage ovarian cancer. *Obstetrics and gynecology*. 2006;107(1):77-85.
 156. du Bois A, Reuss A, Pujade-Lauraine E, Harter P, Ray-Coquard I, Pfisterer J. Role of surgical outcome as prognostic factor in advanced epithelial ovarian cancer: a combined exploratory analysis of 3 prospectively randomized phase 3 multicenter trials: by the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Studiengruppe Ovarialkarzinom

- (AGO-OVAR) and the Groupe d'Investigateurs Nationaux Pour les Etudes des Cancers de l'Ovaire (GINECO). *Cancer*. 2009;115(6):1234-44.
157. Rauh-Hain JA, Melamed A, Wright A, Gockley A, Clemmer JT, Schorge JO, et al. Overall Survival Following Neoadjuvant Chemotherapy vs Primary Cytoreductive Surgery in Women With Epithelial Ovarian Cancer: Analysis of the National Cancer Database. *JAMA oncology*. 2017;3(1):76-82.
 158. Eisenkop SM, Friedman RL, Wang HJ. Complete cytoreductive surgery is feasible and maximizes survival in patients with advanced epithelial ovarian cancer: a prospective study. *Gynecologic oncology*. 1998;69(2):103-8.
 159. Piver MS, Lele SB, Marchetti DL, Baker TR, Tsukada Y, Emrich LJ. The impact of aggressive debulking surgery and cisplatin-based chemotherapy on progression-free survival in stage III and IV ovarian carcinoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1988;6(6):983-9.
 160. Bertelsen K. Tumor reduction surgery and long-term survival in advanced ovarian cancer: a DACOVA study. *Gynecologic oncology*. 1990;38(2):203-9.
 161. Vergote I, Trope CG, Amant F, Kristensen GB, Ehlen T, Johnson N, et al. Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIC or IV ovarian cancer. *The New England journal of medicine*. 2010;363(10):943-53.
 162. Kehoe S, Hook J, Nankivell M, Jayson GC, Kitchener H, Lopes T, et al. Primary chemotherapy versus primary surgery for newly diagnosed advanced ovarian cancer (CHORUS): an open-label, randomised, controlled, non-inferiority trial. *Lancet*. 2015;386(9990):249-57.
 163. Onda T, Satoh T, Saito T, Kasamatsu T, Nakanishi T, Nakamura K, et al. Comparison of treatment invasiveness between upfront debulking surgery versus interval debulking surgery following neoadjuvant chemotherapy for stage III/IV ovarian, tubal, and peritoneal cancers in a phase III randomised trial: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG0602. *European journal of cancer*. 2016;64:22-31.
 164. Mahner S, Trillsch F, Chi D, Harter P, Pfisterer J, Hilpert F, et al. Neoadjuvant chemotherapy in ovarian cancer revisited. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2016;27 Suppl 1:i30-i2.
 165. du Bois A, Marth C, Pfisterer J, Harter P, Hilpert F, Zeimet AG, et al. Neoadjuvant chemotherapy cannot be regarded as adequate routine therapy strategy of advanced ovarian cancer. *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society*. 2012;22(2):182-5.
 166. Fischerova D, Burgetova A. Imaging techniques for the evaluation of ovarian cancer. *Best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology*. 2014;28(5):697-720.
 167. Petrillo M, Vizzielli G, Fanfani F, Gallotta V, Cosentino F, Chiantera V, et al. Definition of a dynamic laparoscopic model for the prediction of incomplete cytoreduction in advanced epithelial ovarian cancer: proof of a concept. *Gynecologic oncology*. 2015;139(1):5-9.
 168. Rutten MJ, Leeftang MM, Kenter GG, Mol BW, Buist M. Laparoscopy for diagnosing resectability of disease in patients with advanced ovarian cancer. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2014;2:CD009786.
 169. Andikyan V, Kim A, Gretz HF, 3rd, Zakashansky K, Prasad-Hayes M, Beddoe AM, et al. Laparoscopic Assessment to Determine the Likelihood of Achieving Optimal Cytoreduction in Patients Undergoing Primary Debulking Surgery for Ovarian, Fallopian Tube, or Primary Peritoneal Cancer. *American journal of clinical oncology*. 2018;41(10):938-42.

170. Gustafsson UO, Scott MJ, Hubner M, Nygren J, Demartines N, Francis N, et al. Guidelines for Perioperative Care in Elective Colorectal Surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS((R))) Society Recommendations: 2018. *World journal of surgery*. 2019;43(3):659-95.
171. Bristow RE, Montz FJ, Lagasse LD, Leuchter RS, Karlan BY. Survival impact of surgical cytoreduction in stage IV epithelial ovarian cancer. *Gynecologic oncology*. 1999;72(3):278-87.
172. Wimberger P, Wehling M, Lehmann N, Kimmig R, Schmalfeldt B, Burges A, et al. Influence of residual tumor on outcome in ovarian cancer patients with FIGO stage IV disease: an exploratory analysis of the AGO-OVAR (Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Ovarian Cancer Study Group). *Annals of surgical oncology*. 2010;17(6):1642-8.
173. Ataseven B, Grimm C, Harter P, Heitz F, Traut A, Prader S, et al. Prognostic impact of debulking surgery and residual tumor in patients with epithelial ovarian cancer FIGO stage IV. *Gynecologic oncology*. 2016;140(2):215-20.
174. Sioulas VD, Schiavone MB, Kadouri D, Zivanovic O, Roche KL, O'Cearbhaill R, et al. Optimal primary management of bulky stage IIIC ovarian, fallopian tube and peritoneal carcinoma: Are the only options complete gross resection at primary debulking surgery or neoadjuvant chemotherapy? *Gynecologic oncology*. 2017;145(1):15-20.
175. Bristow RE, Tomacruz RS, Armstrong DK, Trimble EL, Montz FJ. Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era: a meta-analysis. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2002;20(5):1248-59.
176. Harter P, Sehouli J, Lorusso D, Reuss A, Vergote I, Marth C, et al. LION: Lymphadenectomy in ovarian neoplasms—A prospective randomized AGO study group led gynecologic cancer intergroup trial. 2017;35(15_suppl):5500-.
177. Salehi S, Mohammar R, Suzuki C, Joneborg U, Hjerpe E, Torbrand C, et al. Cardiophrenic lymph node resection in advanced ovarian cancer: surgical outcomes, pre- and postoperative imaging. *Acta oncologica*. 2018;57(6):820-4.
178. Prader S, Harter P, Grimm C, Traut A, Waltering KU, Alesina PF, et al. Surgical management of cardiophrenic lymph nodes in patients with advanced ovarian cancer. *Gynecologic oncology*. 2016;141(2):271-5.
179. Yoo HJ, Lim MC, Song YJ, Jung YS, Kim SH, Yoo CW, et al. Transabdominal cardiophrenic lymph node dissection (CPLND) via incised diaphragm replace conventional video-assisted thoracic surgery for cytoreductive surgery in advanced ovarian cancer. *Gynecologic oncology*. 2013;129(2):341-5.
180. Dahm-Kahler P, Palmqvist C, Staf C, Holmberg E, Johannesson L. Centralized primary care of advanced ovarian cancer improves complete cytoreduction and survival - A population-based cohort study. *Gynecologic oncology*. 2016;142(2):211-6.
181. Leandersson P, Granasen G, Borgfeldt C. Ovarian Cancer Surgery - A Population-based Registry Study. *Anticancer research*. 2017;37(4):1837-45.
182. Bristow RE, Santillan A, Diaz-Montes TP, Gardner GJ, Giuntoli RL, 2nd, Meisner BC, et al. Centralization of care for patients with advanced-stage ovarian cancer: a cost-effectiveness analysis. *Cancer*. 2007;109(8):1513-22.
183. Eisenkop SM, Spirtos NM, Montag TW, Nalick RH, Wang HJ. The impact of subspecialty training on the management of advanced ovarian cancer. *Gynecologic oncology*. 1992;47(2):203-9.

184. Junor EJ, Hole DJ, McNulty L, Mason M, Young J. Specialist gynaecologists and survival outcome in ovarian cancer: a Scottish national study of 1866 patients. *British journal of obstetrics and gynaecology*. 1999;106(11):1130-6.
185. Carney ME, Lancaster JM, Ford C, Tsodikov A, Wiggins CL. A population-based study of patterns of care for ovarian cancer: who is seen by a gynecologic oncologist and who is not? *Gynecologic oncology*. 2002;84(1):36-42.
186. Engelen MJ, Kos HE, Willemse PH, Aalders JG, de Vries EG, Schaapveld M, et al. Surgery by consultant gynecologic oncologists improves survival in patients with ovarian carcinoma. *Cancer*. 2006;106(3):589-98.
187. Giede KC, Kieser K, Dodge J, Rosen B. Who should operate on patients with ovarian cancer? An evidence-based review. *Gynecologic oncology*. 2005;99(2):447-61.
188. Kumpulainen S, Grenman S, Kyyronen P, Pukkala E, Sankila R. Evidence of benefit from centralised treatment of ovarian cancer: a nationwide population-based survival analysis in Finland. *International journal of cancer Journal international du cancer*. 2002;102(5):541-4.
189. Obermair A, Hagenauer S, Tamandl D, Clayton RD, Nicklin JL, Perrin LC, et al. Safety and efficacy of low anterior en bloc resection as part of cytoreductive surgery for patients with ovarian cancer. *Gynecologic oncology*. 2001;83(1):115-20.
190. Mourton SM, Temple LK, Abu-Rustum NR, Gemignani ML, Sonoda Y, Bochner BH, et al. Morbidity of rectosigmoid resection and primary anastomosis in patients undergoing primary cytoreductive surgery for advanced epithelial ovarian cancer. *Gynecologic oncology*. 2005;99(3):608-14.
191. Peiretti M, Bristow RE, Zapardiel I, Gerardi M, Zanagnolo V, Biffi R, et al. Rectosigmoid resection at the time of primary cytoreduction for advanced ovarian cancer. A multi-center analysis of surgical and oncological outcomes. *Gynecologic oncology*. 2012;126(2):220-3.
192. Kalogera E, Dowdy SC, Mariani A, Aletti G, Bakkum-Gamez JN, Cliby WA. Utility of closed suction pelvic drains at time of large bowel resection for ovarian cancer. *Gynecologic oncology*. 2012;126(3):391-6.
193. Chi DS, Zivanovic O, Levinson KL, Kolev V, Huh J, Dottino J, et al. The incidence of major complications after the performance of extensive upper abdominal surgical procedures during primary cytoreduction of advanced ovarian, tubal, and peritoneal carcinomas. *Gynecologic oncology*. 2010;119(1):38-42.
194. Zapardiel I, Peiretti M, Zanagnolo V, Biffi R, Bocciolone L, Landoni F, et al. Diaphragmatic surgery during primary cytoreduction for advanced ovarian cancer: peritoneal stripping versus diaphragmatic resection. *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society*. 2011;21(9):1698-703.
195. Stashwick C, Post MD, Arruda JS, Spillman MA, Behbakht K, Davidson SA, et al. Surgical risk score predicts suboptimal debulking or a major perioperative complication in patients with advanced epithelial ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer. *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society*. 2011;21(8):1422-7.
196. Abu-Rustum NR, Chi DS, Sonoda Y, DiClemente MJ, Bekker G, Gemignani M, et al. Transperitoneal laparoscopic pelvic and para-aortic lymph node dissection using the argon-beam coagulator and monopolar instruments: an 8-year study and description of technique. *Gynecologic oncology*. 2003;89(3):504-13.

197. Kohler C, Klemm P, Schau A, Possover M, Krause N, Tozzi R, et al. Introduction of transperitoneal lymphadenectomy in a gynecologic oncology center: analysis of 650 laparoscopic pelvic and/or paraaortic transperitoneal lymphadenectomies. *Gynecologic oncology*. 2004;95(1):52-61.
198. Abu-Rustum NR, Alektiar K, Iasonos A, Lev G, Sonoda Y, Aghajanian C, et al. The incidence of symptomatic lower-extremity lymphedema following treatment of uterine corpus malignancies: a 12-year experience at Memorial Sloan-Kettering Cancer Center. *Gynecologic oncology*. 2006;103(2):714-8.
199. Tada H, Teramukai S, Fukushima M, Sasaki H. Risk factors for lower limb lymphedema after lymph node dissection in patients with ovarian and uterine carcinoma. *BMC cancer*. 2009;9:47.
200. Wright JD, Herzog TJ, Siddiq Z, Arend R, Neugut AI, Burke WM, et al. Failure to rescue as a source of variation in hospital mortality for ovarian cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2012;30(32):3976-82.
201. Ljungqvist O, Scott M, Fearon KC. Enhanced Recovery After Surgery: A Review. *JAMA surgery*. 2017;152(3):292-8.
202. Greco M, Capretti G, Beretta L, Gemma M, Pecorelli N, Braga M. Enhanced recovery program in colorectal surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. *World journal of surgery*. 2014;38(6):1531-41.
203. Gustafsson UO, Scott MJ, Schwenk W, Demartines N, Roulin D, Francis N, et al. Guidelines for perioperative care in elective colonic surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS(R)) Society recommendations. *World journal of surgery*. 2013;37(2):259-84.
204. VISIONI A, Shah R, Gabriel E, Attwood K, Kukar M, Nurkin S. Enhanced Recovery After Surgery for Noncolorectal Surgery?: A Systematic Review and Meta-analysis of Major Abdominal Surgery. *Annals of surgery*. 2018;267(1):57-65.
205. Nelson G, Kalogera E, Dowdy SC. Enhanced recovery pathways in gynecologic oncology. *Gynecologic oncology*. 2014;135(3):586-94.
206. de Groot JJ, Ament SM, Maessen JM, Dejong CH, Kleijnen JM, Slangen BF. Enhanced recovery pathways in abdominal gynecologic surgery: a systematic review and meta-analysis. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*. 2016;95(4):382-95.
207. Nelson G, Altman AD, Nick A, Meyer LA, Ramirez PT, Ahtari C, et al. Guidelines for pre- and intra-operative care in gynecologic/oncology surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS(R)) Society recommendations--Part I. *Gynecologic oncology*. 2016;140(2):313-22.
208. Nelson G, Altman AD, Nick A, Meyer LA, Ramirez PT, Ahtari C, et al. Guidelines for postoperative care in gynecologic/oncology surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS(R)) Society recommendations--Part II. *Gynecologic oncology*. 2016;140(2):323-32.
209. Eras. Eras / Guidelines / List of Guidelines 2021 [Available from: <http://erassociety.org/guidelines/list-of-guidelines/>].
210. Schilder JM, Thompson AM, DePriest PD, Ueland FR, Cibull ML, Kryscio RJ, et al. Outcome of reproductive age women with stage IA or IC invasive epithelial ovarian cancer treated with fertility-sparing therapy. *Gynecologic oncology*. 2002;87(1):1-7.
211. Park JY, Kim DY, Suh DS, Kim JH, Kim YM, Kim YT, et al. Outcomes of fertility-sparing surgery for invasive epithelial ovarian cancer: oncologic safety and reproductive outcomes. *Gynecologic oncology*. 2008;110(3):345-53.

212. Kajiyama H, Shibata K, Mizuno M, Umezu T, Suzuki S, Nawa A, et al. Long-term survival of young women receiving fertility-sparing surgery for ovarian cancer in comparison with those undergoing radical surgery. *British journal of cancer*. 2011;105(9):1288-94.
213. Satoh T, Hatae M, Watanabe Y, Yaegashi N, Ishiko O, Kodama S, et al. Outcomes of fertility-sparing surgery for stage I epithelial ovarian cancer: a proposal for patient selection. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2010;28(10):1727-32.
214. Bentivegna E, Gouy S, Maulard A, Pautier P, Leary A, Colombo N, et al. Fertility-sparing surgery in epithelial ovarian cancer: a systematic review of oncological issues. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2016;27(11):1994-2004.
215. du Bois A, Heitz F, Harter P. Fertility-sparing surgery in ovarian cancer: a systematic review. *Onkologie*. 2013;36(7-8):436-43.
216. Morice P, Denschlag D, Rodolakis A, Reed N, Schneider A, Kesic V, et al. Recommendations of the Fertility Task Force of the European Society of Gynecologic Oncology about the conservative management of ovarian malignant tumors. *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society*. 2011;21(5):951-63.
217. Colomer AT, Jimenez AM, Bover Barcelo MI. Laparoscopic treatment and staging of early ovarian cancer. *Journal of minimally invasive gynecology*. 2008;15(4):414-9.
218. Jung US, Lee JH, Kyung MS, Choi JS. Feasibility and efficacy of laparoscopic management of ovarian cancer. *The journal of obstetrics and gynaecology research*. 2009;35(1):113-8.
219. Nezhat FR, Ezzati M, Chuang L, Shamshirsaz AA, Rahaman J, Gretz H. Laparoscopic management of early ovarian and fallopian tube cancers: surgical and survival outcome. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2009;200(1):83 e1-6.
220. Park HJ, Kim DW, Yim GW, Nam EJ, Kim S, Kim YT. Staging laparoscopy for the management of early-stage ovarian cancer: a metaanalysis. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2013;209(1):58.e1-8.
221. Tantitamit T, Lee CL. Is It the Time for Laparoscopic Management of Early-stage Ovarian Malignancies? *Gynecology and minimally invasive therapy*. 2018;7(3):93-103.
222. Iglesias DA, Ramirez PT. Role of minimally invasive surgery in staging of ovarian cancer. *Current treatment options in oncology*. 2011;12(3):217-29.
223. Zivanovic O, Sonoda Y, Diaz JP, Levine DA, Brown CL, Chi DS, et al. The rate of port-site metastases after 2251 laparoscopic procedures in women with underlying malignant disease. *Gynecologic oncology*. 2008;111(3):431-7.
224. Fotopoulou C, Hall M, Cruickshank D, Gabra H, Ganesan R, Hughes C, et al. British Gynaecological Cancer Society (BGCS) epithelial ovarian/fallopian tube/primary peritoneal cancer guidelines: recommendations for practice. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*. 2017;213:123-39.
225. Ledermann JA, Raja FA, Fotopoulou C, Gonzalez-Martin A, Colombo N, Sessa C. Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2013;24 Suppl 6:vi24-32.
226. Morgan RJ, Jr., Armstrong DK, Alvarez RD, Bakkum-Gamez JN, Behbakht K, Chen LM, et al. Ovarian Cancer, Version 1.2016, NCCN Clinical Practice Guidelines in

- Oncology. Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN. 2016;14(9):1134-63.
227. Prat J. Staging classification for cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum. International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics. 2014;124(1):1-5.
 228. Young RC, Walton LA, Ellenberg SS, Homesley HD, Wilbanks GD, Decker DG, et al. Adjuvant therapy in stage I and stage II epithelial ovarian cancer. Results of two prospective randomized trials. The New England journal of medicine. 1990;322(15):1021-7.
 229. Lawrie TA, Winter-Roach BA, Heus P, Kitchener HC. Adjuvant (post-surgery) chemotherapy for early stage epithelial ovarian cancer. The Cochrane database of systematic reviews. 2015(12):Cd004706.
 230. Oseledchik A, Leitao MM, Jr., Konner J, O'Cearbhaill RE, Zamarin D, Sonoda Y, et al. Adjuvant chemotherapy in patients with stage I endometrioid or clear cell ovarian cancer in the platinum era: a Surveillance, Epidemiology, and End Results Cohort Study, 2000-2013. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO. 2017;28(12):2985-93.
 231. Bell J, Brady MF, Young RC, Lage J, Walker JL, Look KY, et al. Randomized phase III trial of three versus six cycles of adjuvant carboplatin and paclitaxel in early stage epithelial ovarian carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. Gynecologic oncology. 2006;102(3):432-9.
 232. Chan JK, Tian C, Fleming GF, Monk BJ, Herzog TJ, Kapp DS, et al. The potential benefit of 6 vs. 3 cycles of chemotherapy in subsets of women with early-stage high-risk epithelial ovarian cancer: an exploratory analysis of a Gynecologic Oncology Group study. Gynecologic oncology. 2010;116(3):301-6.
 233. Travis LB, Holowaty EJ, Bergfeldt K, Lynch CF, Kohler BA, Wiklund T, et al. Risk of leukemia after platinum-based chemotherapy for ovarian cancer. The New England journal of medicine. 1999;340(5):351-7.
 234. Wenzel LB, Donnelly JP, Fowler JM, Habbal R, Taylor TH, Aziz N, et al. Resilience, reflection, and residual stress in ovarian cancer survivorship: a gynecologic oncology group study. Psycho-oncology. 2002;11(2):142-53.
 235. Matulonis UA, Kornblith A, Lee H, Bryan J, Gibson C, Wells C, et al. Long-term adjustment of early-stage ovarian cancer survivors. International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society. 2008;18(6):1183-93.
 236. Manning-Geist BL, Hicks-Courant K, Gockley AA, Clark RM, Del Carmen MG, Growdon WB, et al. A novel classification of residual disease after interval debulking surgery for advanced-stage ovarian cancer to better distinguish oncologic outcome. American journal of obstetrics and gynecology. 2019;221(4):326.e1-e7.
 237. Querleu D, Planchamp F, Chiva L, Fotopoulou C, Barton D, Cibula D, et al. European Society of Gynaecological Oncology (ESGO) Guidelines for Ovarian Cancer Surgery. International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society. 2017;27(7):1534-42.
 238. Dahm-Kähler P, Holmberg E, Holtenman M, Rådestad AF, Borgfeldt C, Hjerpe E, et al. Implementation of National Guidelines increased survival in advanced ovarian cancer - A population-based nationwide SweGCG study. Gynecologic oncology. 2021;161(1):244-50.

239. McGuire WP, Hoskins WJ, Brady MF, Kucera PR, Partridge EE, Look KY, et al. Cyclophosphamide and cisplatin versus paclitaxel and cisplatin: a phase III randomized trial in patients with suboptimal stage III/IV ovarian cancer (from the Gynecologic Oncology Group). *Seminars in oncology*. 1996;23(5 Suppl 12):40-7.
240. Piccart MJ, Bertelsen K, James K, Cassidy J, Mangioni C, Simonsen E, et al. Randomized intergroup trial of cisplatin-paclitaxel versus cisplatin-cyclophosphamide in women with advanced epithelial ovarian cancer: three-year results. *Journal of the National Cancer Institute*. 2000;92(9):699-708.
241. Ozols RF, Bundy BN, Greer BE, Fowler JM, Clarke-Pearson D, Burger RA, et al. Phase III trial of carboplatin and paclitaxel compared with cisplatin and paclitaxel in patients with optimally resected stage III ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2003;21(17):3194-200.
242. du Bois A, Luck HJ, Meier W, Adams HP, Mobus V, Costa S, et al. A randomized clinical trial of cisplatin/paclitaxel versus carboplatin/paclitaxel as first-line treatment of ovarian cancer. *Journal of the National Cancer Institute*. 2003;95(17):1320-9.
243. Collins IM, Roberts-Thomson R, Faulkner D, Rischin D, Friedlander M, Mileskin L. Carboplatin dosing in ovarian cancer: problems and pitfalls. *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society*. 2011;21(7):1213-8.
244. Jakobsen A, Bertelsen K, Andersen JE, Havsteen H, Jakobsen P, Moeller KA, et al. Dose-effect study of carboplatin in ovarian cancer: a Danish Ovarian Cancer Group study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1997;15(1):193-8.
245. Gore M, Mainwaring P, A'Hern R, MacFarlane V, Slevin M, Harper P, et al. Randomized trial of dose-intensity with single-agent carboplatin in patients with epithelial ovarian cancer. London Gynaecological Oncology Group. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1998;16(7):2426-34.
246. Kaye SB, Lubinski J, Matulonis U, Ang JE, Gourley C, Karlan BY, et al. Phase II, open-label, randomized, multicenter study comparing the efficacy and safety of olaparib, a poly (ADP-ribose) polymerase inhibitor, and pegylated liposomal doxorubicin in patients with BRCA1 or BRCA2 mutations and recurrent ovarian cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2012;30(4):372-9.
247. Statens beredning för medicinsk utvärdering. Skattning av njurfunktion 2012 [Available from: <https://www.sbu.se/sv/publikationer/SBU-utvarderar/skattning-av-njurfunktion-/>].
248. Hakes TB, Chalas E, Hoskins WJ, Jones WB, Markman M, Rubin SC, et al. Randomized prospective trial of 5 versus 10 cycles of cyclophosphamide, doxorubicin, and cisplatin in advanced ovarian carcinoma. *Gynecologic oncology*. 1992;45(3):284-9.
249. Bertelsen K, Jakobsen A, Stroyer J, Nielsen K, Sandberg E, Andersen JE, et al. A prospective randomized comparison of 6 and 12 cycles of cyclophosphamide, adriamycin, and cisplatin in advanced epithelial ovarian cancer: a Danish Ovarian Study Group trial (DACOVA). *Gynecologic oncology*. 1993;49(1):30-6.
250. Mahner S, Eulenburg C, Staehle A, Wegscheider K, Reuss A, Pujade-Lauraine E, et al. Prognostic impact of the time interval between surgery and chemotherapy in advanced ovarian cancer: analysis of prospective randomised phase III trials. *European journal of cancer*. 2013;49(1):142-9.

251. Heitz F, Harter P, Avall-Lundqvist E, Reuss A, Pautier P, Cormio G, et al. Early tumor regrowth is a contributor to impaired survival in patients with completely resected advanced ovarian cancer. An exploratory analysis of the Intergroup trial AGO-OVAR 12. *Gynecologic oncology*. 2019;152(2):235-42.
252. du Bois A, Herrstedt J, Hardy-Bessard AC, Muller HH, Harter P, Kristensen G, et al. Phase III trial of carboplatin plus paclitaxel with or without gemcitabine in first-line treatment of epithelial ovarian cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2010;28(27):4162-9.
253. Vasey PA, Jayson GC, Gordon A, Gabra H, Coleman R, Atkinson R, et al. Phase III randomized trial of docetaxel-carboplatin versus paclitaxel-carboplatin as first-line chemotherapy for ovarian carcinoma. *Journal of the National Cancer Institute*. 2004;96(22):1682-91.
254. Pignata S, Scambia G, Ferrandina G, Savarese A, Sorio R, Breda E, et al. Carboplatin plus paclitaxel versus carboplatin plus pegylated liposomal doxorubicin as first-line treatment for patients with ovarian cancer: the MITO-2 randomized phase III trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2011;29(27):3628-35.
255. du Bois A, Weber B, Rochon J, Meier W, Goupil A, Olbricht S, et al. Addition of epirubicin as a third drug to carboplatin-paclitaxel in first-line treatment of advanced ovarian cancer: a prospectively randomized gynecologic cancer intergroup trial by the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Ovarian Cancer Study Group and the Groupe d'Investigateurs Nationaux pour l'Etude des Cancers Ovariens. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2006;24(7):1127-35.
256. Pfisterer J, Weber B, Reuss A, Kimmig R, du Bois A, Wagner U, et al. Randomized phase III trial of topotecan following carboplatin and paclitaxel in first-line treatment of advanced ovarian cancer: a gynecologic cancer intergroup trial of the AGO-OVAR and GINECO. *Journal of the National Cancer Institute*. 2006;98(15):1036-45.
257. Hoskins P, Vergote I, Cervantes A, Tu D, Stuart G, Zola P, et al. Advanced ovarian cancer: phase III randomized study of sequential cisplatin-topotecan and carboplatin-paclitaxel vs carboplatin-paclitaxel. *Journal of the National Cancer Institute*. 2010;102(20):1547-56.
258. Mobus V, Wandt H, Frickhofen N, Bengala C, Champion K, Kimmig R, et al. Phase III trial of high-dose sequential chemotherapy with peripheral blood stem cell support compared with standard dose chemotherapy for first-line treatment of advanced ovarian cancer: intergroup trial of the AGO-Ovar/AIO and EBMT. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2007;25(27):4187-93.
259. Katsumata N, Yasuda M, Isonishi S, Takahashi F, Michimae H, Kimura E, et al. Long-term results of dose-dense paclitaxel and carboplatin versus conventional paclitaxel and carboplatin for treatment of advanced epithelial ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer (JGOG 3016): a randomised, controlled, open-label trial. *The Lancet Oncology*. 2013;14(10):1020-6.
260. Chan JK, Brady MF, Penson RT, Huang H, Birrer MJ, Walker JL, et al. Weekly vs. Every-3-Week Paclitaxel and Carboplatin for Ovarian Cancer. *The New England journal of medicine*. 2016;374(8):738-48.
261. Pignata S, Scambia G, Katsaros D, Gallo C, Pujade-Lauraine E, De Placido S, et al. Carboplatin plus paclitaxel once a week versus every 3 weeks in patients with advanced

- ovarian cancer (MITO-7): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2014;15(4):396-405.
262. Clamp AR, McNeish I, Dean A. ICON8: a GCIG phase III randomized trial evaluating weekly dose-dense chemotherapy integration in first-line epithelial ovarian/fallopian tube/primary peritoneal carcinoma (EOC) treatment: results of primary progression-free survival (PFS) analysis. . ESMO 2017 Congress September 8-12, 2017.; Madrid, Spain.2017.
 263. Jaaback K, Johnson N, Lawrie TA. Intraperitoneal chemotherapy for the initial management of primary epithelial ovarian cancer. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2011(11):CD005340.
 264. Armstrong DK, Bundy B, Wenzel L, Huang HQ, Baergen R, Lele S, et al. Intraperitoneal cisplatin and paclitaxel in ovarian cancer. *The New England journal of medicine*. 2006;354(1):34-43.
 265. Wenzel LB, Huang HQ, Armstrong DK, Walker JL, Cella D, Gynecologic Oncology G. Health-related quality of life during and after intraperitoneal versus intravenous chemotherapy for optimally debulked ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group Study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2007;25(4):437-43.
 266. Provencher DM, Gallagher CJ, Parulekar WR, Ledermann JA, Armstrong DK, Brundage M, et al. OV21/PETROC: a randomized Gynecologic Cancer Intergroup phase II study of intraperitoneal versus intravenous chemotherapy following neoadjuvant chemotherapy and optimal debulking surgery in epithelial ovarian cancer. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2018;29(2):431-8.
 267. Gaitskell K, Martinek I, Bryant A, Kehoe S, Nicum S, Morrison J. Angiogenesis inhibitors for the treatment of ovarian cancer. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2011(9):CD007930.
 268. Burger RA, Brady MF, Bookman MA, Fleming GF, Monk BJ, Huang H, et al. Incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer. *The New England journal of medicine*. 2011;365(26):2473-83.
 269. Karam A, Ledermann JA, Kim JW, Schouli J, Lu K, Gourley C, et al. Fifth Ovarian Cancer Consensus Conference of the Gynecologic Cancer InterGroup: first-line interventions. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2017;28(4):711-7.
 270. Bijelic L, Jonson A, Sugarbaker PH. Systematic review of cytoreductive surgery and heated intraoperative intraperitoneal chemotherapy for treatment of peritoneal carcinomatosis in primary and recurrent ovarian cancer. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2007;18(12):1943-50.
 271. Lim MC, Chang S-J, Yoo HJ, Nam B-H, Bristow R, Park S-Y. Randomized trial of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in women with primary advanced peritoneal, ovarian, and tubal cancer. 2017;35(15_suppl):5520-.
 272. van Driel WJ, Koole SN, Sikorska K, Schagen van Leeuwen JH, Schreuder HWR, Hermans RHM, et al. Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy in Ovarian Cancer. *The New England journal of medicine*. 2018;378(3):230-40.
 273. Cascales Campos P, Gil J, Parrilla P. Morbidity and mortality outcomes of cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in patients with primary and recurrent advanced ovarian cancer. *European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology*. 2014;40(8):970-5.

274. Perren TJ, Swart AM, Pfisterer J, Ledermann JA, Pujade-Lauraine E, Kristensen G, et al. A phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer. *The New England journal of medicine*. 2011;365(26):2484-96.
275. Oza AM, Cook AD, Pfisterer J, Embleton A, Ledermann JA, Pujade-Lauraine E, et al. Standard chemotherapy with or without bevacizumab for women with newly diagnosed ovarian cancer (ICON7): overall survival results of a phase 3 randomised trial. *The Lancet Oncology*. 2015;16(8):928-36.
276. Ray-Coquard I, Pautier P, Pignata S, Pérol D, González-Martín A, Berger R, et al. Olaparib plus Bevacizumab as First-Line Maintenance in Ovarian Cancer. *The New England journal of medicine*. 2019;381(25):2416-28.
277. TLV. Hälsoekonomiskt kunskapsunderlag 2013 [cited 2022 0908]. Available from: <https://www.tlv.se/lakemedel/kliniklakemedelsuppdraget/avslutade-halsoekonomiska-bedomningar/arkiv/2013-12-19-halsoekonomisk-bedomning-av-avastin.html>.
278. NLT. NLT-gruppens yttrande gällande bevacizumab (Avastin®) 2014 [cited 2022 0908]. Available from: [https://janusinfo.se/download/18.73537fb01694d344e201b406/1551865978419/Bevacizumab-\(Avastin\)-140616-INAKTUELL.pdf](https://janusinfo.se/download/18.73537fb01694d344e201b406/1551865978419/Bevacizumab-(Avastin)-140616-INAKTUELL.pdf).
279. Stark D, Nankivell M, Pujade-Lauraine E, Kristensen G, Elit L, Stockler M, et al. Standard chemotherapy with or without bevacizumab in advanced ovarian cancer: quality-of-life outcomes from the International Collaboration on Ovarian Neoplasms (ICON7) phase 3 randomised trial. *The Lancet Oncology*. 2013;14(3):236-43.
280. Monk BJ, Huang HQ, Burger RA, Mannel RS, Homesley HD, Fowler J, et al. Patient reported outcomes of a randomized, placebo-controlled trial of bevacizumab in the front-line treatment of ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecologic oncology*. 2013;128(3):573-8.
281. Miller RE, Leary A, Scott CL, Serra V, Lord CJ, Bowtell D, et al. ESMO recommendations on predictive biomarker testing for homologous recombination deficiency and PARP inhibitor benefit in ovarian cancer. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2020;31(12):1606-22.
282. Heeke AL, Pishvaian MJ, Lynce F, Xiu J, Brody JR, Chen WJ, et al. Prevalence of Homologous Recombination-Related Gene Mutations Across Multiple Cancer Types. *JCO Precis Oncol*. 2018;2018.
283. Cancer Genome Atlas Research Integrated genomic analyses of ovarian carcinoma. *Nature*. 2011;474(7353):609-15.
284. Timms KM, Mills GB, Perry M, Gutin A, Lanchbury J, Brown R. Comparison of genomic instability test scores used for predicting PARP activity in ovarian cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2020;38(15_suppl):1586-.
285. Moore K, Colombo N, Scambia G, Kim BG, Oaknin A, Friedlander M, et al. Maintenance Olaparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. *The New England journal of medicine*. 2018;379(26):2495-505.
286. Moore KN, Mirza MR, Matulonis UA. The poly (ADP ribose) polymerase inhibitor niraparib: Management of toxicities. *Gynecologic oncology*. 2018;149(1):214-20.
287. González-Martín A, Pothuri B, Vergote I, DePont Christensen R, Graybill W, Mirza MR, et al. Niraparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. *The New England journal of medicine*. 2019;381(25):2391-402.
288. Coleman RL, Fleming GF, Brady MF, Swisher EM, Steffensen KD, Friedlander M, et al. Veliparib with First-Line Chemotherapy and as Maintenance Therapy in Ovarian Cancer. *The New England journal of medicine*. 2019;381(25):2403-15.

289. Kotsopoulos J, Willows K, Trat S, Kim RH, Volenik A, Sun P, et al. BRCA Mutation Status Is Not Associated With Increased Hematologic Toxicity Among Patients Undergoing Platinum-Based Chemotherapy for Ovarian Cancer. *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society*. 2018;28(1):69-76.
290. LaFargue CJ, Dal Molin GZ, Sood AK, Coleman RL. Exploring and comparing adverse events between PARP inhibitors. *The Lancet Oncology*. 2019;20(1):e15-e28.
291. Friedlander M, Matulonis U, Gourley C, du Bois A, Vergote I, Rustin G, et al. Long-term efficacy, tolerability and overall survival in patients with platinum-sensitive, recurrent high-grade serous ovarian cancer treated with maintenance olaparib capsules following response to chemotherapy. *British journal of cancer*. 2018;119(9):1075-85.
292. Oza AM, Matulonis UA, Malander S, Hudgens S, Schouli J, Del Campo JM, et al. Quality of life in patients with recurrent ovarian cancer treated with niraparib versus placebo (ENGOT-OV16/NOVA): results from a double-blind, phase 3, randomised controlled trial. *The Lancet Oncology*. 2018;19(8):1117-25.
293. Mirza MR, Monk BJ, Herrstedt J, Oza AM, Mahner S, Redondo A, et al. Niraparib Maintenance Therapy in Platinum-Sensitive, Recurrent Ovarian Cancer. *The New England journal of medicine*. 2016;375(22):2154-64.
294. Pujade-Lauraine E, Wagner U, Aavall-Lundqvist E, Gebiski V, Heywood M, Vasey PA, et al. Pegylated liposomal Doxorubicin and Carboplatin compared with Paclitaxel and Carboplatin for patients with platinum-sensitive ovarian cancer in late relapse. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2010;28(20):3323-9.
295. Berek JS, Matulonis UA, Peen U, Ghatage P, Mahner S, Redondo A, et al. Safety and dose modification for patients receiving niraparib. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2018;29(8):1784-92.
296. Morice PM, Leary A, Dolladille C, Chrétien B, Poulain L, González-Martín A, et al. Myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukaemia in patients treated with PARP inhibitors: a safety meta-analysis of randomised controlled trials and a retrospective study of the WHO pharmacovigilance database. *Lancet Haematol*. 2021;8(2):e122-e34.
297. Dockery LE, Tew WP, Ding K, Moore KN. Tolerance and toxicity of the PARP inhibitor olaparib in older women with epithelial ovarian cancer. *Gynecologic oncology*. 2017;147(3):509-13.
298. Zhang L, Conejo-Garcia JR, Katsaros D, Gimotty PA, Massobrio M, Regnani G, et al. Intratumoral T cells, recurrence, and survival in epithelial ovarian cancer. *The New England journal of medicine*. 2003;348(3):203-13.
299. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *European journal of cancer*. 2009;45(2):228-47.
300. Rustin GJ, Nelstrop AE, Tuxen MK, Lambert HE. Defining progression of ovarian carcinoma during follow-up according to CA 125: a North Thames Ovary Group Study. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 1996;7(4):361-4.
301. Eisenkop SM, Friedman RL, Spirtos NM. The role of secondary cytoreductive surgery in the treatment of patients with recurrent epithelial ovarian carcinoma. *Cancer*. 2000;88(1):144-53.
302. Munkarah AR, Coleman RL. Critical evaluation of secondary cytoreduction in recurrent ovarian cancer. *Gynecologic oncology*. 2004;95(2):273-80.

303. Tebes SJ, Sayer RA, Palmer JM, Tebes CC, Martino MA, Hoffman MS. Cytoreductive surgery for patients with recurrent epithelial ovarian carcinoma. *Gynecologic oncology*. 2007;106(3):482-7.
304. Coleman RL, Spirtos NM, Enserro D, Herzog TJ, Sabbatini P, Armstrong DK, et al. Secondary Surgical Cytoreduction for Recurrent Ovarian Cancer. *The New England journal of medicine*. 2019;381(20):1929-39.
305. Harter P, Schouli J, Vergote I, Ferron G, Reuss A, Meier W, et al. Randomized Trial of Cytoreductive Surgery for Relapsed Ovarian Cancer. *The New England journal of medicine*. 2021;385(23):2123-31.
306. Shi T, Zhu J, Feng Y, Tu D, Zhang Y, Zhang P, et al. Secondary cytoreduction followed by chemotherapy versus chemotherapy alone in platinum-sensitive relapsed ovarian cancer (SOC-1): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2021;22(4):439-49.
307. Harter P, Schouli J, Reuss A, Hasenburg A, Scambia G, Cibula D, et al. Prospective validation study of a predictive score for operability of recurrent ovarian cancer: the Multicenter Intergroup Study DESKTOP II. A project of the AGO Kommission OVAR, AGO Study Group, NOGGO, AGO-Austria, and MITO. *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society*. 2011;21(2):289-95.
308. Parmar MK, Ledermann JA, Colombo N, du Bois A, Delaloye JF, Kristensen GB, et al. Paclitaxel plus platinum-based chemotherapy versus conventional platinum-based chemotherapy in women with relapsed ovarian cancer: the ICON4/AGO-OVAR-2.2 trial. *Lancet*. 2003;361(9375):2099-106.
309. Pujade-Lauraine E, Hilpert F, Weber B, Reuss A, Poveda A, Kristensen G, et al. Bevacizumab combined with chemotherapy for platinum-resistant recurrent ovarian cancer: The AURELIA open-label randomized phase III trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2014;32(13):1302-8.
310. Pfisterer J, Plante M, Vergote I, du Bois A, Hirte H, Lacave AJ, et al. Gemcitabine plus carboplatin compared with carboplatin in patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer: an intergroup trial of the AGO-OVAR, the NCIC CTG, and the EORTC GCG. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2006;24(29):4699-707.
311. Wagner U, Marth C, Largillier R, Kaern J, Brown C, Heywood M, et al. Final overall survival results of phase III GCIG CALYPSO trial of pegylated liposomal doxorubicin and carboplatin vs paclitaxel and carboplatin in platinum-sensitive ovarian cancer patients. *British journal of cancer*. 2012;107(4):588-91.
312. Gordon AN, Fleagle JT, Guthrie D, Parkin DE, Gore ME, Lacave AJ. Recurrent epithelial ovarian carcinoma: a randomized phase III study of pegylated liposomal doxorubicin versus topotecan. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2001;19(14):3312-22.
313. Mutch DG, Orlando M, Goss T, Teneriello MG, Gordon AN, McMeekin SD, et al. Randomized phase III trial of gemcitabine compared with pegylated liposomal doxorubicin in patients with platinum-resistant ovarian cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2007;25(19):2811-8.
314. Ferrandina G, Ludovisi M, Lorusso D, Pignata S, Breda E, Savarese A, et al. Phase III trial of gemcitabine compared with pegylated liposomal doxorubicin in progressive or

- recurrent ovarian cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2008;26(6):890-6.
315. Sehoul J, Stengel D, Oskay-Oezcelik G, Zeimet AG, Sommer H, Klare P, et al. Nonplatinum topotecan combinations versus topotecan alone for recurrent ovarian cancer: results of a phase III study of the North-Eastern German Society of Gynecological Oncology Ovarian Cancer Study Group. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2008;26(19):3176-82.
 316. Rosenberg P, Andersson H, Boman K, Ridderheim M, Sorbe B, Puistola U, et al. Randomized trial of single agent paclitaxel given weekly versus every three weeks and with peroral versus intravenous steroid premedication to patients with ovarian cancer previously treated with platinum. *Acta oncologica*. 2002;41(5):418-24.
 317. Baird RD, Tan DS, Kaye SB. Weekly paclitaxel in the treatment of recurrent ovarian cancer. *Nature reviews Clinical oncology*. 2010;7(10):575-82.
 318. Monk BJ, Herzog TJ, Kaye SB, Krasner CN, Vermorken JB, Muggia FM, et al. Trabectedin plus pegylated liposomal Doxorubicin in recurrent ovarian cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2010;28(19):3107-14.
 319. Langdon SP, Gourley C, Gabra H, Stanley B. Endocrine therapy in epithelial ovarian cancer. *Expert review of anticancer therapy*. 2017;17(2):109-17.
 320. Williams C, Simera I, Bryant A. Tamoxifen for relapse of ovarian cancer. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2010(3):CD001034.
 321. Grabowski JP, Harter P, Heitz F, Pujade-Lauraine E, Reuss A, Kristensen G, et al. Operability and chemotherapy responsiveness in advanced low-grade serous ovarian cancer. An analysis of the AGO Study Group metadatabase. *Gynecologic oncology*. 2016;140(3):457-62.
 322. Gershenson DM, Sun CC, Iyer RB, Malpica AL, Kavanagh JJ, Bodurka DC, et al. Hormonal therapy for recurrent low-grade serous carcinoma of the ovary or peritoneum. *Gynecologic oncology*. 2012;125(3):661-6.
 323. Lindemann K, Gibbs E, Avall-Lundqvist E, dePont Christensen R, Woie K, Kalling M, et al. Chemotherapy vs tamoxifen in platinum-resistant ovarian cancer: a phase III, randomised, multicentre trial (Ovaresist). *British journal of cancer*. 2017;116(4):455-63.
 324. Corn BW, Lanciano RM, Boente M, Hunter WM, Ladazack J, Ozols RF. Recurrent ovarian cancer. Effective radiotherapeutic palliation after chemotherapy failure. *Cancer*. 1994;74(11):2979-83.
 325. Tinger A, Waldron T, Peluso N, Katin MJ, Dosoretz DE, Blitzer PH, et al. Effective palliative radiation therapy in advanced and recurrent ovarian carcinoma. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2001;51(5):1256-63.
 326. Aghajanian C, Blank SV, Goff BA, Judson PL, Teneriello MG, Husain A, et al. OCEANS: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent epithelial ovarian, primary peritoneal, or fallopian tube cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2012;30(17):2039-45.
 327. Coleman RL, Brady MF, Herzog TJ, Sabbatini P, Armstrong DK, Walker JL, et al. Bevacizumab and paclitaxel-carboplatin chemotherapy and secondary cytoreduction in recurrent, platinum-sensitive ovarian cancer (NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group study GOG-0213): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2017;18(6):779-91.

328. Pignata S, Lorusso D, Joly F, Gallo C, Colombo N, Sessa C, et al. Carboplatin-based doublet plus bevacizumab beyond progression versus carboplatin-based doublet alone in patients with platinum-sensitive ovarian cancer: a randomised, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2021;22(2):267-76.
329. Pfisterer J, Shannon CM, Baumann K, Rau J, Harter P, Joly F, et al. Bevacizumab and platinum-based combinations for recurrent ovarian cancer: a randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2020;21(5):699-709.
330. Poveda AM, Selle F, Hilpert F, Reuss A, Savarese A, Vergote I, et al. Bevacizumab Combined With Weekly Paclitaxel, Pegylated Liposomal Doxorubicin, or Topotecan in Platinum-Resistant Recurrent Ovarian Cancer: Analysis by Chemotherapy Cohort of the Randomized Phase III AURELIA Trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2015;33(32):3836-8.
331. Stockler MR, Hilpert F, Friedlander M, King MT, Wenzel L, Lee CK, et al. Patient-reported outcome results from the open-label phase III AURELIA trial evaluating bevacizumab-containing therapy for platinum-resistant ovarian cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2014;32(13):1309-16.
332. Ledermann JA, Embleton AC, Raja F, Perren TJ, Jayson GC, Rustin GJS, et al. Cediranib in patients with relapsed platinum-sensitive ovarian cancer (ICON6): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2016;387(10023):1066-74.
333. Ledermann JA, Embleton AC, Perren T, Jayson GC, Rustin GJS, Kaye SB, et al. Overall survival results of ICON6: A trial of chemotherapy and cediranib in relapsed ovarian cancer. 2017;35(15_suppl):5506-.
334. Strickland KC, Howitt BE, Shukla SA, Rodig S, Ritterhouse LL, Liu JF, et al. Association and prognostic significance of BRCA1/2-mutation status with neoantigen load, number of tumor-infiltrating lymphocytes and expression of PD-1/PD-L1 in high grade serous ovarian cancer. *Oncotarget*. 2016;7(12):13587-98.
335. Pommier Y, O'Connor MJ, de Bono J. Laying a trap to kill cancer cells: PARP inhibitors and their mechanisms of action. *Science translational medicine*. 2016;8(362):362ps17.
336. Ledermann J, Harter P, Gourley C, Friedlander M, Vergote I, Rustin G, et al. Olaparib maintenance therapy in platinum-sensitive relapsed ovarian cancer. *The New England journal of medicine*. 2012;366(15):1382-92.
337. Ledermann J, Harter P, Gourley C, Friedlander M, Vergote I, Rustin G, et al. Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer: a preplanned retrospective analysis of outcomes by BRCA status in a randomised phase 2 trial. *The Lancet Oncology*. 2014;15(8):852-61.
338. Pujade-Lauraine E, Ledermann JA, Selle F, Gebski V, Penson RT, Oza AM, et al. Olaparib tablets as maintenance therapy in patients with platinum-sensitive, relapsed ovarian cancer and a BRCA1/2 mutation (SOLO2/ENGOT-Ov21): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2017;18(9):1274-84.
339. Poveda A, Floquet A, Ledermann JA, Asher R, Penson RT, Oza AM, et al. Olaparib tablets as maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed ovarian cancer and a BRCA1/2 mutation (SOLO2/ENGOT-Ov21): a final analysis of a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2021;22(5):620-31.
340. Coleman RL, Oza AM, Lorusso D, Aghajanian C, Oaknin A, Dean A, et al. Rucaparib maintenance treatment for recurrent ovarian carcinoma after response to platinum therapy (ARIEL3): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2017;390(10106):1949-61.

341. Sabatucci I, Maltese G, Lepori S, Tripodi E, Bogani G, Lorusso D. Rucaparib: a new treatment option for ovarian cancer. *Expert opinion on pharmacotherapy*. 2018;19(7):765-71.
342. Liu JF, Barry WT, Birrer M, Lee JM, Buckanovich RJ, Fleming GF, et al. Combination cediranib and olaparib versus olaparib alone for women with recurrent platinum-sensitive ovarian cancer: a randomised phase 2 study. *The Lancet Oncology*. 2014;15(11):1207-14.
343. Mirza MR, Avall Lundqvist E, Birrer MJ, dePont Christensen R, Nyvang GB, Malander S, et al. Niraparib plus bevacizumab versus niraparib alone for platinum-sensitive recurrent ovarian cancer (NSGO-AVANOVA2/ENGOT-ov24): a randomised, phase 2, superiority trial. *The Lancet Oncology*. 2019.
344. McAlpine JN, Porter H, Kobel M, Nelson BH, Prentice LM, Kalloger SE, et al. BRCA1 and BRCA2 mutations correlate with TP53 abnormalities and presence of immune cell infiltrates in ovarian high-grade serous carcinoma. *Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc.* 2012;25(5):740-50.
345. Hamanishi J, Mandai M, Ikeda T, Minami M, Kawaguchi A, Murayama T, et al. Safety and Antitumor Activity of Anti-PD-1 Antibody, Nivolumab, in Patients With Platinum-Resistant Ovarian Cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2015;33(34):4015-22.
346. Matulonis UA, Shapira-Frommer R, Santin A, Lisyanskaya AS, Pignata S, Vergote I, et al. Antitumor activity and safety of pembrolizumab in patients with advanced recurrent ovarian cancer: Interim results from the phase 2 KEYNOTE-100 study. 2018;36(15_suppl):5511-.
347. Oaknin A, Balmanoukian AS, Liu B, O'Hear C, Braiteh F, Infante JR, et al. Safety, clinical activity and biomarkers of atezolizumab (atezo) in advanced ovarian cancer (OC). *Annals of Oncology*. 2016;27(suppl_6).
348. Cho YH, Kim DY, Kim JH, Kim YM, Kim KR, Nam JH, et al. Mutational analysis of KRAS, BRAF, and TP53 genes of ovarian serous carcinomas in Korean women. *Yonsei Med J*. 2009;50(2):266-72.
349. Grisham RN, Iyer G, Garg K, Delair D, Hyman DM, Zhou Q, et al. BRAF mutation is associated with early stage disease and improved outcome in patients with low-grade serous ovarian cancer. *Cancer*. 2013;119(3):548-54.
350. Hsu CY, Bristow R, Cha MS, Wang BG, Ho CL, Kurman RJ, et al. Characterization of active mitogen-activated protein kinase in ovarian serous carcinomas. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2004;10(19):6432-6.
351. Hunter SM, Anglesio MS, Ryland GL, Sharma R, Chiew YE, Rowley SM, et al. Molecular profiling of low grade serous ovarian tumours identifies novel candidate driver genes. *Oncotarget*. 2015;6(35):37663-77.
352. Turashvili G, Grisham RN, Chiang S, DeLair DF, Park KJ, Soslow RA, et al. BRAF(V)(600E) mutations and immunohistochemical expression of VE1 protein in low-grade serous neoplasms of the ovary. *Histopathology*. 2018;73(3):438-43.
353. Han C, Bellone S, Zammataro L, Schwartz PE, Santin AD. Binimetinib (MEK162) in recurrent low-grade serous ovarian cancer resistant to chemotherapy and hormonal treatment. *Gynecol Oncol Rep*. 2018;25:41-4.
354. Mendivil AA, Tung PK, Bohart R, Bechtol K, Goldstein BH. Dramatic clinical response following dabrafenib and trametinib therapy in a heavily pretreated low grade serous ovarian carcinoma patient with a BRAF V600E mutation. *Gynecol Oncol Rep*. 2018;26:41-4.

355. Tholander B, Koliadi A, Botling J, Dahlstrand H, Von Heideman A, Ahlström H, et al. Complete response with combined BRAF and MEK inhibition in BRAF mutated advanced low-grade serous ovarian carcinoma. *Ups J Med Sci.* 2020;125(4):325-9.
356. Monk BJ, Grisham RN, Banerjee S, Kalbacher E, Mirza MR, Romero I, et al. MILO/ENGOT-ov11: Binimetinib Versus Physician's Choice Chemotherapy in Recurrent or Persistent Low-Grade Serous Carcinomas of the Ovary, Fallopian Tube, or Primary Peritoneum. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology.* 2020;38(32):3753-62.
357. Shih Ie M, Kurman RJ. Ovarian tumorigenesis: a proposed model based on morphological and molecular genetic analysis. *The American journal of pathology.* 2004;164(5):1511-8.
358. Singer G, Stohr R, Cope L, Dehari R, Hartmann A, Cao DF, et al. Patterns of p53 mutations separate ovarian serous borderline tumors and low- and high-grade carcinomas and provide support for a new model of ovarian carcinogenesis: a mutational analysis with immunohistochemical correlation. *The American journal of surgical pathology.* 2005;29(2):218-24.
359. Skirnisdottir I, Garmo H, Wilander E, Holmberg L. Borderline ovarian tumors in Sweden 1960-2005: trends in incidence and age at diagnosis compared to ovarian cancer. *International journal of cancer Journal international du cancer.* 2008;123(8):1897-901.
360. Yarandi F, Eftekhari Z, Izadi-Mood N, Shojaei H. Accuracy of intraoperative frozen section in the diagnosis of ovarian tumors. *The Australian & New Zealand journal of obstetrics & gynaecology.* 2008;48(4):438-41.
361. Akeson M, Zetterqvist BM, Dahllof K, Jakobsen AM, Brannstrom M, Horvath G. Population-based cohort follow-up study of all patients operated for borderline ovarian tumor in western Sweden during an 11-year period. *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society.* 2008;18(3):453-9.
362. du Bois A, Ewald-Riegler N, de Gregorio N, Reuss A, Mahner S, Fotopoulou C, et al. Borderline tumours of the ovary: A cohort study of the Arbeitsgemeinschaft Gynakologische Onkologie (AGO) Study Group. *European journal of cancer.* 2013;49(8):1905-14.
363. Lenhard MS, Mitterer S, Kumper C, Stieber P, Mayr D, Ditsch N, et al. Long-term follow-up after ovarian borderline tumor: relapse and survival in a large patient cohort. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology.* 2009;145(2):189-94.
364. Ren J, Peng Z, Yang K. A clinicopathologic multivariate analysis affecting recurrence of borderline ovarian tumors. *Gynecologic oncology.* 2008;110(2):162-7.
365. Seidman JD, Kurman RJ. Ovarian serous borderline tumors: a critical review of the literature with emphasis on prognostic indicators. *Human pathology.* 2000;31(5):539-57.
366. du Bois A, Ewald-Riegler N, du Bois O, Harter P. Borderline tumors of the ovary – a systematic review [German]. *Geburtsh Frauenheilk.* 2009; :807-33.
367. Trillsch F, Mahner S, Ruetzel J, Harter P, Ewald-Riegler N, Jaenicke F, et al. Clinical management of borderline ovarian tumors. *Expert review of anticancer therapy.* 2010;10(7):1115-24.
368. Zanetta G, Rota S, Chiari S, Bonazzi C, Bratina G, Mangioni C. Behavior of borderline tumors with particular interest to persistence, recurrence, and progression to invasive carcinoma: a prospective study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology.* 2001;19(10):2658-64.

369. Cadron I, Leunen K, Van Gorp T, Amant F, Neven P, Vergote I. Management of borderline ovarian neoplasms. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2007;25(20):2928-37.
370. Cosyns S, De Sutter P, Tournaye H, Polyzos NP. Necessity of appendectomy for mucinous borderline ovarian tumors. Systematic review. *Archives of gynecology and obstetrics*. 2016;294(6):1283-9.
371. Song T, Kim MK, Jung YW, Yun BS, Seong SJ, Choi CH, et al. The role of appendectomy in patients with mucinous borderline ovarian tumors. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*. 2018;229:112-6.
372. Cheng A, Li M, Kanis MJ, Xu Y, Zhang Q, Cui B, et al. Is it necessary to perform routine appendectomy for mucinous ovarian neoplasms? A retrospective study and meta-analysis. *Gynecologic oncology*. 2017;144(1):215-22.
373. Fischerova D, Zikan M, Dundr P, Cibula D. Diagnosis, treatment, and follow-up of borderline ovarian tumors. *The oncologist*. 2012;17(12):1515-33.
374. Faluyi O, Mackean M, Gourley C, Bryant A, Dickinson HO. Interventions for the treatment of borderline ovarian tumours. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2010(9):CD007696.
375. Sherman ME, Mink PJ, Curtis R, Cote TR, Brooks S, Hartge P, et al. Survival among women with borderline ovarian tumors and ovarian carcinoma: a population-based analysis. *Cancer*. 2004;100(5):1045-52.
376. Song T, Hun Choi C, Lee YY, Kim TJ, Lee JW, Bae DS, et al. Oncologic and reproductive outcomes of cystectomy compared with oophorectomy as a treatment for borderline ovarian tumours. *Human reproduction*. 2011;26(8):2008-14.
377. Fruscio R, de Haan J, Van Calsteren K, Verheecke M, Mhallem M, Amant F. Ovarian cancer in pregnancy. Best practice & research *Clinical obstetrics & gynaecology*. 2017;41:108-17.
378. Webb JA, Thomsen HS, Morcos SK, Members of Contrast Media Safety Committee of European Society of Urogenital R. The use of iodinated and gadolinium contrast media during pregnancy and lactation. *European radiology*. 2005;15(6):1234-40.
379. Pavlidis NA. Coexistence of pregnancy and malignancy. *The oncologist*. 2002;7(4):279-87.
380. Bernhard LM, Klebba PK, Gray DL, Mutch DG. Predictors of persistence of adnexal masses in pregnancy. *Obstetrics and gynecology*. 1999;93(4):585-9.
381. Giuntoli RL, 2nd, Vang RS, Bristow RE. Evaluation and management of adnexal masses during pregnancy. *Clinical obstetrics and gynecology*. 2006;49(3):492-505.
382. Han SN, Lotgerink A, Gziri MM, Van Calsteren K, Hanssens M, Amant F. Physiologic variations of serum tumor markers in gynecological malignancies during pregnancy: a systematic review. *BMC medicine*. 2012;10:86.
383. Peccatori FA, Azim HA, Jr., Orecchia R, Hoekstra HJ, Pavlidis N, Kesic V, et al. Cancer, pregnancy and fertility: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2013;24 Suppl 6:vi160-70.
384. Leiserowitz GS. Managing ovarian masses during pregnancy. *Obstetrical & gynecological survey*. 2006;61(7):463-70.
385. Surampudi K, Nirmalan PK, Gundabattula SR, Chandran JB. Management of adnexal masses in pregnancy: our experience from a tertiary referral perinatal centre in South India. *Archives of gynecology and obstetrics*. 2015;291(1):53-8.

386. Yen CF, Lin SL, Murk W, Wang CJ, Lee CL, Soong YK, et al. Risk analysis of torsion and malignancy for adnexal masses during pregnancy. *Fertility and sterility*. 2009;91(5):1895-902.
387. Amant F, Van Calsteren K, Halaska MJ, Beijnen J, Lagae L, Hanssens M, et al. Gynecologic cancers in pregnancy: guidelines of an international consensus meeting. *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society*. 2009;19 Suppl 1:S1-12.
388. Cohen-Kerem R, Railton C, Oren D, Lishner M, Koren G. Pregnancy outcome following non-obstetric surgical intervention. *American journal of surgery*. 2005;190(3):467-73.
389. Marret H, Lhomme C, Lecuru F, Canis M, Leveque J, Golfier F, et al. Guidelines for the management of ovarian cancer during pregnancy. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*. 2010;149(1):18-21.
390. Jansen FW, Kolkman W, Bakkum EA, de Kroon CD, Trimbos-Kemper TC, Trimbos JB. Complications of laparoscopy: an inquiry about closed- versus open-entry technique. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2004;190(3):634-8.
391. Childers JM, Brzechffa PR, Surwit EA. Laparoscopy using the left upper quadrant as the primary trocar site. *Gynecologic oncology*. 1993;50(2):221-5.
392. Ngu SF, Cheung VY, Pun TC. Left upper quadrant approach in gynecologic laparoscopic surgery. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*. 2011;90(12):1406-9.
393. Fauvet R, Brzakowski M, Morice P, Resch B, Marret H, Graesslin O, et al. Borderline ovarian tumors diagnosed during pregnancy exhibit a high incidence of aggressive features: results of a French multicenter study. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2012;23(6):1481-7.
394. Amant F, Halaska MJ, Fumagalli M, Dahl Steffensen K, Lok C, Van Calsteren K, et al. Gynecologic cancers in pregnancy: guidelines of a second international consensus meeting. *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society*. 2014;24(3):394-403.
395. Calsteren KV, Verbesselt R, Devlieger R, De Catte L, Chai DC, Van Bree R, et al. Transplacental transfer of paclitaxel, docetaxel, carboplatin, and trastuzumab in a baboon model. *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society*. 2010;20(9):1456-64.
396. Berveiller P, Veyrie N, Rouzier R, Carbonne B, Mir O. Anti-cancer agents for breast cancer treatment during pregnancy. *Journal of surgical oncology*. 2011;104(5):560; author reply 59.
397. Boere I, Lok C, Vandenbroucke T, Amant F. Cancer in pregnancy: safety and efficacy of systemic therapies. *Current opinion in oncology*. 2017;29(5):328-34.
398. Einhorn N. Kemoterapi och effekter på gonaderna; Hormonell ovarialstimulering för infertilitetsbehandling och risk för ovarialcancer. Högberg T., Larsson B (red.). *Cancer, graviditet och fertilitet*. . 1999. Report No.: ARG-rapport nr 41. .
399. Lindmark G. Läkemedelsbehandling under graviditet. I *Obstetrisk öppenvård*. Red. Marsal, Grennert Liber 2004; 91-101. 2004.
400. Tholander B. Cancer och graviditet. I *Obstetrisk öppenvård* Red. Marsal, Grennert Liber 2004; 91-101. 2004.
401. Ngu SF, Ngan HY. Chemotherapy in pregnancy. *Best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology*. 2016;33:86-101.
402. Raffles A, Williams J, Costeloe K, Clark P. Transplacental effects of maternal cancer chemotherapy. Case report. *British journal of obstetrics and gynaecology*. 1989;96(9):1099-100.

403. Mir O, Berveiller P, Goffinet F, Treluyer JM, Serreau R, Goldwasser F, et al. Taxanes for breast cancer during pregnancy: a systematic review. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2010;21(2):425-6.
404. de Haan J, Verheecke M, Van Calsteren K, Van Calster B, Shmakov RG, Mhallem Gziri M, et al. Oncological management and obstetric and neonatal outcomes for women diagnosed with cancer during pregnancy: a 20-year international cohort study of 1170 patients. *The Lancet Oncology*. 2018;19(3):337-46.
405. Van Calsteren K, Berteloot P, Hanssens M, Vergote I, Amant F, Ganame J, et al. In utero exposure to chemotherapy: effect on cardiac and neurologic outcome. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2006;24(12):e16-7.
406. Ring AE, Smith IE, Jones A, Shannon C, Galani E, Ellis PA. Chemotherapy for breast cancer during pregnancy: an 18-year experience from five London teaching hospitals. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2005;23(18):4192-7.
407. Amant F, Van Calsteren K, Halaska MJ, Gziri MM, Hui W, Lagae L, et al. Long-term cognitive and cardiac outcomes after prenatal exposure to chemotherapy in children aged 18 months or older: an observational study. *The Lancet Oncology*. 2012;13(3):256-64.
408. Tunca JC, Buchler DA, Mack EA, Ruzicka FF, Crowley JJ, Carr WF. The management of ovarian-cancer-caused bowel obstruction. *Gynecologic oncology*. 1981;12(2 Pt 1):186-92.
409. Sartori E, Chiudinelli F, Pasinetti B, Maggino T. Bowel obstruction and survival in patients with advanced ovarian cancer: analysis of prognostic variables. *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society*. 2009;19(1):54-7.
410. Pothuri B, Montemarano M, Gerardi M, Shike M, Ben-Porat L, Sabbatini P, et al. Percutaneous endoscopic gastrostomy tube placement in patients with malignant bowel obstruction due to ovarian carcinoma. *Gynecologic oncology*. 2005;96(2):330-4.
411. Dolan EA. Malignant bowel obstruction: a review of current treatment strategies. *The American journal of hospice & palliative care*. 2011;28(8):576-82.
412. Kucukmetin A, Naik R, Galaal K, Bryant A, Dickinson HO. Palliative surgery versus medical management for bowel obstruction in ovarian cancer. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2010(7):CD007792.
413. Krebs HB, Goplerud DR. Surgical management of bowel obstruction in advanced ovarian carcinoma. *Obstetrics and gynecology*. 1983;61(3):327-30.
414. Lundström S. Tema, Palliativ medicin. Farmakologisk smärtlindring har central roll i palliativ vård. *Lakartidningen*. 113.
415. Hope JM, Pothuri B. The role of palliative surgery in gynecologic cancer cases. *The oncologist*. 2013;18(1):73-9.
416. Woopen H, Sehouli J. Current and future options in the treatment of malignant ascites in ovarian cancer. *Anticancer research*. 2009;29(8):3353-9.
417. Caldwell J, Edriss H, Nugent K. Chronic peritoneal indwelling catheters for the management of malignant and nonmalignant ascites. *Proceedings (Baylor University Medical Center)*. 2018;31(3):297-302.
418. Rosenberg S, Courtney A, Nemcek AA, Jr., Omary RA. Comparison of percutaneous management techniques for recurrent malignant ascites. *Journal of vascular and interventional radiology : JVIR*. 2004;15(10):1129-31.

419. Link KH, Roitman M, Holtappels M, Runnebaum I, Urbanzyk H, Leder G, et al. Intraperitoneal chemotherapy with mitoxantrone in malignant ascites. *Surgical oncology clinics of North America*. 2003;12(3):865-72, xvi-xvii.
420. Marinaccio M, Mele E, De Marino E, Catacchio R, Pellegrino C, Sozzi F, et al. Intraperitoneal mitoxantrone in the treatment of recurrent ascites from progressive epithelial ovarian cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2010;28(15_suppl):5051-.
421. Socialdepartementet. En nationell cancerstrategi för framtiden. SOU 2009:11. In: Socialdepartementet, editor.: Regeringskansliet; 2009.
422. Jayde V, Boughton M, Blomfield P. The experience of chemotherapy-induced alopecia for Australian women with ovarian cancer. *European journal of cancer care*. 2013;22(4):503-12.
423. Statens beredning för medicinsk utvärdering. SBU. Nedkylning av hårbotten för att förhindra håravfall i samband med cytostatikabehandling. Stockholm: SBU Alert-rapport nr 2005-06. ISSN 1652-7151 2005.
424. Sekse RJ, Hufthammer KO, Vika ME. Fatigue and quality of life in women treated for various types of gynaecological cancers: a cross-sectional study. *Journal of clinical nursing*. 2014.
425. Janelins MC, Kohli S, Mohile SG, Usuki K, Ahles TA, Morrow GR. An update on cancer- and chemotherapy-related cognitive dysfunction: current status. *Seminars in oncology*. 2011;38(3):431-8.
426. Seruga B, Zhang H, Bernstein LJ, Tannock IF. Cytokines and their relationship to the symptoms and outcome of cancer. *Nature reviews Cancer*. 2008;8(11):887-99.
427. McLaughlin SA, Wright MJ, Morris KT, Sampson MR, Brockway JP, Hurley KE, et al. Prevalence of lymphedema in women with breast cancer 5 years after sentinel lymph node biopsy or axillary dissection: patient perceptions and precautionary behaviors. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2008;26(32):5220-6.
428. Speck RM, Courneya KS, Masse LC, Duval S, Schmitz KH. An update of controlled physical activity trials in cancer survivors: a systematic review and meta-analysis. *Journal of cancer survivorship : research and practice*. 2010;4(2):87-100.
429. Kwan ML, Cohn JC, Armer JM, Stewart BR, Cormier JN. Exercise in patients with lymphedema: a systematic review of the contemporary literature. *Journal of cancer survivorship : research and practice*. 2011;5(4):320-36.
430. Mijwel S, Backman M, Bolam KA, Olofsson E, Norrbom J, Bergh J, et al. Highly favorable physiological responses to concurrent resistance and high-intensity interval training during chemotherapy: the OptiTrain breast cancer trial. *Breast cancer research and treatment*. 2018;169(1):93-103.
431. Mijwel S, Backman M, Bolam KA, Jervaeus A, Sundberg CJ, Margolin S, et al. Adding high-intensity interval training to conventional training modalities: optimizing health-related outcomes during chemotherapy for breast cancer: the OptiTrain randomized controlled trial. *Breast cancer research and treatment*. 2018;168(1):79-93.
432. Wengstrom Y, Bolam KA, Mijwel S, Sundberg CJ, Backman M, Browall M, et al. Optitrain: a randomised controlled exercise trial for women with breast cancer undergoing chemotherapy. *BMC cancer*. 2017;17(1):100.
433. Backman M, Browall M, Sundberg CJ, Wengstrom Y. Experiencing health - Physical activity during adjuvant chemotherapy treatment for women with breast cancer. *European journal of oncology nursing : the official journal of European Oncology Nursing Society*. 2016;21:160-7.

434. Hershman DL, Lacchetti C, Dworkin RH, Lavoie Smith EM, Bleeker J, Cavaletti G, et al. Prevention and management of chemotherapy-induced peripheral neuropathy in survivors of adult cancers: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2014;32(18):1941-67.
435. Hanai A, Ishiguro H, Sozu T, Tsuda M, Yano I, Nakagawa T, et al. Effects of Cryotherapy on Objective and Subjective Symptoms of Paclitaxel-Induced Neuropathy: Prospective Self-Controlled Trial. *Journal of the National Cancer Institute*. 2018;110(2):141-8.
436. Smith EM, Pang H, Cirrincione C, Fleishman S, Paskett ED, Ahles T, et al. Effect of duloxetine on pain, function, and quality of life among patients with chemotherapy-induced painful peripheral neuropathy: a randomized clinical trial. *Jama*. 2013;309(13):1359-67.
437. von Moos R, Thuerlimann BJ, Aapro M, Rayson D, Harrold K, Schouli J, et al. Pegylated liposomal doxorubicin-associated hand-foot syndrome: recommendations of an international panel of experts. *European journal of cancer*. 2008;44(6):781-90.
438. Ibeanu O, Modesitt SC, Ducie J, von Gruenigen V, Agueh M, Fader AN. Hormone replacement therapy in gynecologic cancer survivors: why not? *Gynecologic oncology*. 2011;122(2):447-54.
439. King J, Wynne CH, Assersohn L, Jones A. Hormone replacement therapy and women with premature menopause--a cancer survivorship issue. *European journal of cancer*. 2011;47(11):1623-32.
440. Davison SL, Bell R, Donath S, Montalto JG, Davis SR. Androgen levels in adult females: changes with age, menopause, and oophorectomy. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2005;90(7):3847-53.
441. Nathorst-Boos J, von Schoultz B. Psychological reactions and sexual life after hysterectomy with and without oophorectomy. *Gynecologic and obstetric investigation*. 1992;34(2):97-101.
442. Davis SR. Androgen use for low sexual desire in midlife women. *Menopause*. 2013;20(7):795-7.
443. Bachmann G, Bancroft J, Braunstein G, Burger H, Davis S, Dennerstein L, et al. Female androgen insufficiency: the Princeton consensus statement on definition, classification, and assessment. *Fertility and sterility*. 2002;77(4):660-5.
444. Basson R. Sexual function of women with chronic illness and cancer. *Women's health*. 2010;6(3):407-29.
445. Ratner ES, Foran KA, Schwartz PE, Minkin MJ. Sexuality and intimacy after gynecological cancer. *Maturitas*. 2010;66(1):23-6.
446. Bloom JR, Petersen DM, Kang SH. Multi-dimensional quality of life among long-term (5+ years) adult cancer survivors. *Psycho-oncology*. 2007;16(8):691-706.
447. Pilger A, Richter R, Fotopoulou C, Beteta C, Klapp C, Schouli J. Quality of life and sexuality of patients after treatment for gynaecological malignancies: results of a prospective study in 55 patients. *Anticancer research*. 2012;32(11):5045-9.
448. Stewart DE, Wong F, Duff S, Melancon CH, Cheung AM. "What doesn't kill you makes you stronger": an ovarian cancer survivor survey. *Gynecologic oncology*. 2001;83(3):537-42.
449. Carmack Taylor CL, Basen-Engquist K, Shinn EH, Bodurka DC. Predictors of sexual functioning in ovarian cancer patients. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2004;22(5):881-9.

450. Liavaag AH, Dorum A, Bjoro T, Oksefjell H, Fossa SD, Trope C, et al. A controlled study of sexual activity and functioning in epithelial ovarian cancer survivors. A therapeutic approach. *Gynecologic oncology*. 2008;108(2):348-54.
451. Bodurka DC, Sun CC. Sexual function after gynecologic cancer. *Obstetrics and gynecology clinics of North America*. 2006;33(4):621-30, ix.
452. Stead ML, Brown JM, Fallowfield L, Selby P. Lack of communication between healthcare professionals and women with ovarian cancer about sexual issues. *British journal of cancer*. 2003;88(5):666-71.
453. Annon J. The PLISSIT model: a proposed conceptual scheme for the behavioural treatment of sexual problems. *J Sex Edu Ther*. 1976;1:1-15.
454. Audette C, Waterman J. The sexual health of women after gynecologic malignancy. *Journal of midwifery & women's health*. 2010;55(4):357-62.
455. 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 (Tokyo, Japan)*. 2006;13(3):300-7.
456. 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.
457. 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. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2008;26(3):392-8.
458. 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. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*. 2004;73(3):367-71.
459. Prochazka M, Granath F, Ekbom A, Shields PG, Hall P. Lung cancer risks in women with previous breast cancer. *European journal of cancer*. 2002;38(11):1520-5.
460. 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 (Edinburgh, Scotland)*. 2013;22(5):634-8.
461. 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. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*. 2004;73(2):153-62.
462. Malekzadeh F, et al. Naturläkemedel och hormonpreparat - potentiell risk för bröstcancerpatienter. . 2005:102.
463. Peterson C. Naturläkemedel - egenvård på egen risk! Fara för okända biverkningar och interaktioner med "vanliga" läkemedel. . *Lakartidningen*. 2005:102.
464. Tonnesen H, Nielsen PR, Lauritzen JB, Moller AM. Smoking and alcohol intervention before surgery: evidence for best practice. *British journal of anaesthesia*. 2009;102(3):297-306.
465. Nath B, Li Y, Carroll JE, Szabo G, Tseng JF, Shah SA. Alcohol exposure as a risk factor for adverse outcomes in elective surgery. *Journal of gastrointestinal surgery : official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract*. 2010;14(11):1732-41.
466. 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. *Journal of general internal medicine*. 2011;26(2):162-9.

467. Aebi S, Castiglione M. Newly and relapsed epithelial ovarian carcinoma: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2009;20 Suppl 4:21-3.
468. Clarke T, Galaal K, Bryant A, Naik R. Evaluation of follow-up strategies for patients with epithelial ovarian cancer following completion of primary treatment. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2014(9):Cd006119.
469. Rustin GJ, van der Burg ME, Griffin CL, Guthrie D, Lamont A, Jayson GC, et al. Early versus delayed treatment of relapsed ovarian cancer (MRC OV05/EORTC 55955): a randomised trial. *Lancet*. 2010;376(9747):1155-63.
470. Gadducci A, Fuso L, Cosio S, Landoni F, Maggino T, Perotto S, et al. Are surveillance procedures of clinical benefit for patients treated for ovarian cancer?: A retrospective Italian multicentric study. *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society*. 2009;19(3):367-74.
471. Geurts SM, van Altena AM, de Vegt F, Tjan-Heijnen VC, Massuger LF, van Dijck JA, et al. No supportive evidence for clinical benefit of routine follow-up in ovarian cancer: a Dutch multicenter study. *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society*. 2011;21(4):647-53.
472. Forstner R, Sala E, Kinkel K, Spencer JA. ESUR guidelines: ovarian cancer staging and follow-up. *European radiology*. 2010;20(12):2773-80.
473. Kew FM, Galaal K, Manderville H. Patients' views of follow-up after treatment for gynaecological cancer. *Journal of obstetrics and gynaecology : the journal of the Institute of Obstetrics and Gynaecology*. 2009;29(2):135-42.
474. Krell D, Said Battistino F, Benafif S, Ganegoda L, Hall M, Rustin GJS. Audit of CA125 Follow-Up After First-Line Therapy for Ovarian Cancer. *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society*. 2017;27(6):1118-22.
475. Parker PA, Kudelka A, Basen-Engquist K, Kavanagh J, de Moor J, Cohen L. The associations between knowledge, CA125 preoccupation, and distress in women with epithelial ovarian cancer. *Gynecologic oncology*. 2006;100(3):495-500.
476. Reid A, Ercolano E, Schwartz P, McCorkle R. The management of anxiety and knowledge of serum CA-125 after an ovarian cancer diagnosis. *Clinical journal of oncology nursing*. 2011;15(6):625-32.
477. Ozga M, Aghajanian C, Myers-Virtue S, McDonnell G, Jhanwar S, Hichenberg S, et al. A systematic review of ovarian cancer and fear of recurrence. *Palliative & supportive care*. 2015;13(6):1771-80.
478. Cox A, Bull E, Cockle-Hearne J, Knibb W, Potter C, Faithfull S. Nurse led telephone follow up in ovarian cancer: a psychosocial perspective. *European journal of oncology nursing : the official journal of European Oncology Nursing Society*. 2008;12(5):412-7.
479. Lanceley A, Berzuini C, Burnell M, Gessler S, Morris S, Ryan A, et al. Ovarian Cancer Follow-up: A Preliminary Comparison of 2 Approaches. *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society*. 2017;27(1):59-68.
480. Anchezar JP, Sardi J, Soderini A. Long-term follow-up results of fertility sparing surgery in patients with epithelial ovarian cancer. *Journal of surgical oncology*. 2009;100(1):55-8.
481. Borgfeldt C, Iosif C, Masback A. Fertility-sparing surgery and outcome in fertile women with ovarian borderline tumors and epithelial invasive ovarian cancer. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*. 2007;134(1):110-4.

482. Schlaerth AC, Chi DS, Poynor EA, Barakat RR, Brown CL. Long-term survival after fertility-sparing surgery for epithelial ovarian cancer. *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society*. 2009;19(7):1199-204.
483. Brynhilsen J, Wikström I. Preventivmedel och cancer. Information från Läkemedelsverket 2: 2014. : Läkemedelsverket; 2014 [Available from: www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp.
484. Sarrel PM, Sullivan SD, Nelson LM. Hormone replacement therapy in young women with surgical primary ovarian insufficiency. *Fertility and sterility*. 2016;106(7):1580-7.
485. Rivera CM, Grossardt BR, Rhodes DJ, Rocca WA. Increased mortality for neurological and mental diseases following early bilateral oophorectomy. *Neuroepidemiology*. 2009;33(1):32-40.
486. Rocca WA, Gazzuola-Rocca L, Smith CY, Grossardt BR, Faubion SS, Shuster LT, et al. Accelerated Accumulation of Multimorbidity After Bilateral Oophorectomy: A Population-Based Cohort Study. *Mayo Clinic proceedings*. 2016;91(11):1577-89.
487. Muka T, Oliver-Williams C, Kunutsor S, Laven JS, Fauser BC, Chowdhury R, et al. Association of Age at Onset of Menopause and Time Since Onset of Menopause With Cardiovascular Outcomes, Intermediate Vascular Traits, and All-Cause Mortality: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA cardiology*. 2016;1(7):767-76.
488. Li D, Ding CY, Qiu LH. Postoperative hormone replacement therapy for epithelial ovarian cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Gynecologic oncology*. 2015;139(2):355-62.
489. Guidozzi F, Daponte A. Estrogen replacement therapy for ovarian carcinoma survivors: A randomized controlled trial. *Cancer*. 1999;86(6):1013-8.
490. Eeles RA, Tan S, Wiltshaw E, Fryatt I, A'Hern RP, Shepherd JH, et al. Hormone replacement therapy and survival after surgery for ovarian cancer. *Bmj*. 1991;302(6771):259-62.
491. Mascarenhas C, Lambe M, Bellocco R, Bergfeldt K, Riman T, Persson I, et al. Use of hormone replacement therapy before and after ovarian cancer diagnosis and ovarian cancer survival. *International journal of cancer Journal international du cancer*. 2006;119(12):2907-15.
492. Leon-Ferre RA, Majithia N, Loprinzi CL. Management of hot flashes in women with breast cancer receiving ovarian function suppression. *Cancer treatment reviews*. 2017;52:82-90.
493. Dodin S, Blanchet C, Marc I, Ernst E, Wu T, Vaillancourt C, et al. Acupuncture for menopausal hot flushes. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2013;7:CD007410.
494. Chiu HY, Shyu YK, Chang PC, Tsai PS. Effects of Acupuncture on Menopause-Related Symptoms in Breast Cancer Survivors: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Cancer nursing*. 2016;39(3):228-37.
495. Daley AJ, Thomas A, Roalfe AK, Stokes-Lampard H, Coleman S, Rees M, et al. The effectiveness of exercise as treatment for vasomotor menopausal symptoms: randomised controlled trial. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*. 2015;122(4):565-75.
496. Svensk förening för Obstetrik och Gynekologi. Preliminära SFOG-råd för menopausal hormonbehandling 2019: Svensk förening för Obstetrik och Gynekologi (SFOG); 2019 [Available from: <https://www.sfog.se/media/336474/mht-sfog-raad-preliminar-hemsida.pdf>.

497. Eisen A, Lubinski J, Gronwald J, Moller P, Lynch HT, Klijn J, et al. Hormone therapy and the risk of breast cancer in BRCA1 mutation carriers. *Journal of the National Cancer Institute*. 2008;100(19):1361-7.
498. Rebbeck TR, Friebel T, Wagner T, Lynch HT, Garber JE, Daly MB, et al. Effect of short-term hormone replacement therapy on breast cancer risk reduction after bilateral prophylactic oophorectomy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: the PROSE Study Group. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2005;23(31):7804-10.
499. Kotsopoulos J, Huzarski T, Gronwald J, Moller P, Lynch HT, Neuhausen SL, et al. Hormone replacement therapy after menopause and risk of breast cancer in BRCA1 mutation carriers: a case-control study. *Breast cancer research and treatment*. 2016;155(2):365-73.
500. Kotsopoulos J, Gronwald J, Karlan BY, Huzarski T, Tung N, Moller P, et al. Hormone Replacement Therapy After Oophorectomy and Breast Cancer Risk Among BRCA1 Mutation Carriers. *JAMA oncology*. 2018;4(8):1059-65.
501. Fleming CA, Heneghan HM, O'Brien D, McCartan DP, McDermott EW, Prichard RS. Meta-analysis of the cumulative risk of endometrial malignancy and systematic review of endometrial surveillance in extended tamoxifen therapy. *The British journal of surgery*. 2018;105(9):1098-106.
502. Billfeldt NK, Borgfeldt C, Lindkvist H, Stjerndahl JH, Ankardal M. A Swedish population-based evaluation of benign hysterectomy, comparing minimally invasive and abdominal surgery. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*. 2018;222:113-8.
503. Jareid M, Thalabard JC, Aarflot M, Bovelstad HM, Lund E, Braaten T. Levonorgestrel-releasing intrauterine system use is associated with a decreased risk of ovarian and endometrial cancer, without increased risk of breast cancer. Results from the NOWAC Study. *Gynecologic oncology*. 2018;149(1):127-32.
504. Whittemore AS, Balise RR, Pharoah PD, Dicioccio RA, Oakley-Girvan I, Ramus SJ, et al. Oral contraceptive use and ovarian cancer risk among carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations. *British journal of cancer*. 2004;91(11):1911-5.
505. Dashti SG, Chau R, Ouakrim DA, Buchanan DD, Clendenning M, Young JP, et al. Female Hormonal Factors and the Risk of Endometrial Cancer in Lynch Syndrome. *Jama*. 2015;314(1):61-71.

KAPITEL 23

Länkar, definitioner, förkortningar

23.1 Internationella vårdprogram

www.esgo.org

23.2 Definitioner och statistiska begrepp

Accuracy	Hur nära ett uppmätt värde är det sanna värdet.
Negativt prediktivt värde	Andelen av dem som testats negativt som verkligen är friska.
Positivt prediktivt värde	Andelen av dem som testats positivt som verkligen har en sjukdom.
Precision	Hur nära upprepade mätningar under oförändrade förhållanden är.
Sensitivitet	Andelen sjuka som identifieras med ett test (positivt test).
Specificitet	Andelen friska som friskförklaras med ett test (negativt test). Ett test med hög specificitet friskförklarar den individ som är frisk.
Relativ överlevnad	Kvoten mellan den observerade överlevnaden för cancerpatienterna och den förväntade överlevnaden hos en jämförbar grupp i den allmänna befolkningen.

23.3 Förkortningar

BEV	Bevacizumab
BMI	Body mass index
BRCA1	Bröstcancerigen 1
BRCA2	Bröstcancerigen 2
CA 125	Cancerassocierat antigen 125
CCC	Clear Cell Cancer (klarcellig cancer)
CEA	Carcinoembryonalt antigen
DT	Datortomografi
DWI	Diffusionsviktad imaging
EC	Endometrioid cancer
ERAS	Enhanced Recovery After Surgery
ERT	Estrogen replacement therapy, östrogenerättning
EOC	Epitelial ovarialcancer

ER	Östrogenreceptor
ESGO	European Society of Gynaecological Oncology
FIGO	Federation Internationale de Gynecologie et d'Obstetrique
FSH	Follikelstimulerande hormon
GCIG	Gynecologic Cancer Intergroup
GFR	Glomerulär filtrationshastighet
HBOC	Hereditär bröst- och ovarialcancer
HGSC	Höggradig serös cancer
HNPCC	Hereditär nonpolyposis kolorektal cancer
HR	Hazard ratio
HRD	Homolog rekombinationsbrist
IHC	Immunhistokemi
IVA	Intensivvårdsavdelning
IVF	In vitro-fertilisering
LGSC	Låggradig serös cancer
LH	Luteinzing hormon
MC	Mucinös cancer
MHT	Menopausal hormonterapi
MMR	Mismatch repair
MRT	Magnetresonanstomografi
MSI	Mikrosatellitinstabilitet
NPV	Negativt prediktivt värde
OR	Oddsratio
OS	Overall survival, total överlevnad
PAD	Patologisk anatomisk diagnos
PET	Positronemissionstomografi
PFI	Platinumfritt intervall
PFS	Progressionsfri överlevnad
PMP	Pseudomyxoma peritonei
PPV	Positivt prediktivt värde
PR	Partiell respons
RCC	Regionalt cancercentrum
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumor
RMI	Risk of Malignancy Index
ROCA	Risk of ovarian cancer algorithm
ROC	Receiver-operator-characteristics
RR	Relationer mellan riskkvoter



RRSO	Riskreducerande salpingooforektomi
SIR	Standardiserad incidensratio
SFOG	Svensk Förening för Obstetrik och Gynekologi
SOEB	Bilateral salpingooforektomi
STIC	Seröst tubar-intraepitelialt karcinom
TVS	Transvaginal ultrasonografi, transvaginalt ultraljud
VEGF	Vaskulär endotelcellstillväxtfaktor

KAPITEL 24

Vårdprogramgruppen

24.1 Vårdprogramgruppens sammansättning

Den nationella arbetsgruppen består av en representant per regionalt cancercentrum samt en ordförande som utsetts av RCC i samverkan. Gruppen har eftersträvat multiprofessionalitet med representanter för de olika vårdnivåer som är engagerade i patientens vårdflöde. Utöver detta har patientföreträdare deltagit.

24.2 Vårdprogramgruppens medlemmar

Christer Borgfeldt, ordförande, professor, överläkare, kvinnokliniken, Skånes Universitetssjukhus

Norrlands Universitetssjukhus

Ulrika Ottander, lektor, docent, överläkare, Klinisk vetenskap/ Obstetrik & Gynekologi

Kristina Aglund, överläkare, Cancercentrum

Malin Båtsman, specialistläkare, klinisk patologi

Akademiska sjukhuset, Uppsala

Ilvars Silins, medicine doktor, överläkare

Maria Dimoula, biträdande överläkare, onkologiska kliniken

Marta Lomnytska, medicine doktor, kvinnokliniken

Universitetssjukhuset Örebro

Håkan Geijer, professor, överläkare, bild- och funktionsmedicin

Karolinska Universitetssjukhuset, Stockholm

Sahar Salehi, medicine doktor, överläkare och biträdande lektor. Medicinsk Enhet bäckencancer, Tema Cancer

Josefin Fernebro, medicine doktor, biträdande överläkare

Angelique Flöter Rådestad, Docent, överläkare, patientområde ärftlig cancer, Tema cancer

Hanna Dahlstrand, docent, överläkare, gynekologisk onkologi, ME Bäckencancer, Tema cancer

***Universitetssjukhuset i Linköping***

Gabriel Lindahl, medicine doktor, överläkare, onkologiska kliniken

Elisabeth Åvall Lundqvist, överläkare, professor onkologiska kliniken

Peter Lukas, överläkare, kvinnokliniken

Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg

Pernilla Dahm-Kähler, docent, överläkare, kvinnokliniken

Emma Mangelus, onkolog, Onkologiska kliniken

Henrik Leonhardt, medicine doktor, överläkare, radiologiska kliniken

Skånes Universitetssjukhus, Lund

Susanne Malander, medicine doktor, överläkare, VO Hematologi, onkologi och strålningsfysik

Anna Måsbäck, medicine doktor, överläkare, Laboratoriemedicin, patologi

Omvårdnadsrepresentanter:

Carina Rundström, Samordnande kontaktsjuksköterska och processledare gynekologisk cancer
Regionalt cancercentrum Stockholm Gotland, Specialistsjuksköterska i cancervård
Karolinska Universitetssjukhuset

Cecilia Kamstad, Kontaktsjuksköterska gynonkologen, specialistsjuksköterska i cancervård, VO
Hematologi, onkologi och strålningsfysik, Skånes Universitetssjukhus, Lund

Patient- och närstående-representanter:

Margaretha Sundsten

Alexandra Andersson, Nätverket mot gynekologisk cancer

Petra Dahlberg, Gyncancerförbundet

Stödjande RCC - RCC Väst

Charlotta Briggman, administrativ koordinator

Lena Nilsson, administrativ koordinator

Christian Staf, statistiker

Tim Säll, statistiker

Malin Samuelsson, nationell vårdprogramhandläggare/utvecklingsledare

24.3 Adjungerade författare

Ultraljud: Elisabeth Epstein, docent, överläkare, kvinnokliniken, Södersjukhuset, Stockholm

Fertilitet: Kenny Rodriguez-Wallberg, docent, överläkare, fertilitetsenheten, Karolinska Universitetssjukhuset Huddinge

ERAS: Lena Wijk, medicine doktor, överläkare, kvinnokliniken, Universitetssjukhuset Örebro

Ärftlighet: Hans Ehrencrona, docent, överläkare, klinisk genetik, Laboratoriemedicin, Skånes Universitetssjukhus

Anestesiolog: Thorir Sigmundsson, Anestesi, Karolinska Universitetssjukhuset

24.4 Jäv och andra bindningar

Inga medlemmar i den nationella vårdprogramgruppen har pågående uppdrag som skulle kunna innebära jäv. Kopior av hela gruppens jävsdeklarationer, inklusive föreläsaruppdrag, går att få från Regionalt cancercentrum Väst.

24.5 Vårdprogrammets förankring

Vårdprogrammet har utarbetats på uppdrag av RCC:s samverkansgrupp, vilken utsett professor och överläkare Christer Borgfeldt till vårdprogramgruppens ordförande.

I en remissrunda har nedanstående organisationer lämnat synpunkter på vårdprogrammets innehåll:

- Svenska barnmorskeförbundet
- NPO perioperativ vård, intensivvård och transplantation
- Gillebergets hälsocentral
- GSK - GlaxoSmithKline
- Fysioterapeuterna - sektionen för onkologisk och palliativ fysioterapi
- Sveriges arbetsterapeuter
- Astra Zeneca
- SWEDPOS – Svensk Förening för Psykosocial Onkologi och Rehabilitering
- DIO – Dietisternas riksförbund
- Region Dalarna
- Region Östergötland
- NAC – Nationella Arbetsgruppen Cancerläkemedel
- Region Kronoberg
- Region Värmland
- NPO Norra sjukvårdsregionen
- Region Stockholm
- VGR – Västra Götalandsregionen
- Region Halland
- RCC Mellansverige
- Roche AB



- Region Örebro län
- Närhälsan och Primärvårdsrådet VGR
- Nätverket mot gynekologisk cancer
- Patient- och närståenderådet RCC Norr
- Program- och prioriteringsrådet VGR
- Region Skåne
- Patient- och närståenderådet RCC Väst
- Svensk sjuksköterskeförening
- Region Jönköpings län
- TLV _ Tand- och läkemedelsförmånsverket

Efter sammanställning av de inkomna synpunkterna och revidering som följd av remissrundan, kommer vårdprogrammet att bearbetas och godkännas av vårdprogramgruppen samt fastställas av RCC:s samverkansnämnd.

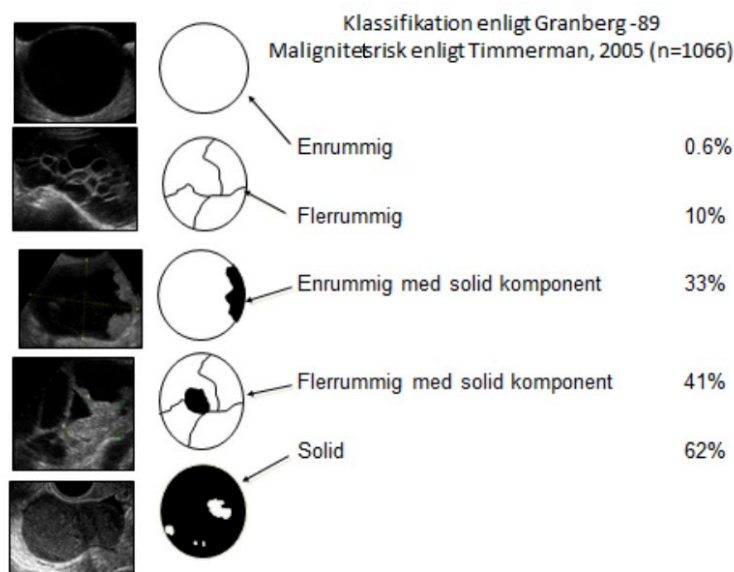
BILAGA 1

Bilddiagnostik

Diagnostik vid adnexexpansivitet

Högspecialiserat ultraljud

Man bör ha en ultraljudsapparat av hög kvalitet med mycket god upplösning och känslig färgdoppler hos både den vaginala och den abdominella proben. Undersökningen bör utföras såväl transvaginalt som transabdominellt. Målet är att både beskriva själva tumören noggrant och leta efter tecken till metastasering och ascites. Undersökningen bör utföras av läkare med hög kompetens i gynekologiskt ultraljud och helst med specifik kompetens i gynekologisk tumördiagnostik. Adnexexpansiviteter kan indelas i 5 kategorier, se bild:



- **Enrummig:** Inga septa, solida partier eller papillära projektioner. Risk för cancer: 0,6 %.
- **Flerrummig utan solid komponent:** Expansivitet med minst ett septum, det vill säga minst två hålrum, utan solida partier. Risk för cancer: 10 %.
- **Enrummig med solid komponent:** Enkelrummig, med ett solitt parti eller en papillär projektion. Risk för cancer: 33 %.
- **Flerrummig med solid komponent:** Flerrummig expansivitet med minst ett solitt parti eller en papillär projektion. Risk för cancer: 41 %.
- **Solid:** Om den solida komponenten utgör minst 80 % av expansiviteten. Risk för cancer: 62 %.



Således är risken för malignitet tydligt ökad vid förekomst av solida komponenter. Det är viktigt att avgöra om det som man uppfattar som en solid komponent, d.v.s. vävnadskomponent, verkligen utgörs av vävnad och inte av amorft material. Med hjälp av högkänslig power/färgdoppler (PRF 0,3–0,6) underlättas denna bedömning.

Vid beskrivning av adnextumörer bör man använda sig av etablerade kriterier och definitioner enligt IOTA (International Ovarian Tumor Analysis) [1, 2].

Man bör ange:

- Tumörens storlek i tre mot varandra vinkelräta plan. Spara stillbilder och videoklipp i digital form, via bildlagringssystem.
- Tumörens sannolika ursprung (äggstock, tuba, peritoneum etc.).
- Är expansiviteten enrummig eller flerrummig? Ange antalet hålrum.
- Är expansiviteten solid eller finns det solida partier eller papillära projektioner (ska vara > 3 mm för att räknas)? Hur stort är det största solida partiet? Hur många papillära projektioner finns?
- Förekommer oregelbundenheter i cystväggen (cystiska expansiviteter) eller konturen (solida expansiviteter)?
- Cystvätskans utseende: anekoisk (till exempel follikelcysta), lågekogen (till exempel mucinöst cystadenom), ekogen (till exempel endometriom), blandad (till exempel dermoid).
- Skatta vaskulariseringen i septa/solida partier/papillära projektioner: inget, litet, måttligt, rikligt blodflöde.
- Beskriv om tumören är mobil eller fixerad mot omgivningen.
- Förekomst av vätska i fossa Douglasi, ascites upptill, nedtill i buken. Mät vätskans anterioposteriora diameter i fossa Douglasi.
- Förekomst av peritoneal karcinos i bäckenet, omentkaka, hydronefros eller andra tecken till spridd tumör.

Rutinerad undersökare i second opinion-funktion anger malignitetspotentialen som: benign, sannolikt benign, oklar malignitetspotential/malignitet kan ej uteslutas, sannolikt malign, med största sannolikhet malign.

Subjektiv bedömning av malignitetspotentialen med hjälp av s.k. pattern recognition, fungerar mycket bra i händerna på vana undersökare. Till sin hjälp kan man också ha simple rules som tidigare beskrivits eller ADNEX-modellen. Simple rules kan hjälpa till att sortera vilka patienter som behöver remitteras för högspecialiserat ultraljud (inikonklusiva, sannolikt maligna). ADNEX kräver att man tar CA 125 och kan hjälpa att differentiera malignitetspotentialen i följande grupper (borderline, invasiv stadium I, invasiv stadium II–IV, ovariell metastas av annan cancer).

Datortomografi

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

Magnetresonanstomografi

Mer detaljerade nationella rekommendationer på hur MRT-undersökningar bör utföras vid gynekologiska tumörsjukdomar finner man på [Svensk urologisk förening hemsida under Metodböcker](#).

Av de olika modaliteterna inom bild- och funktionsmedicin är magnetresonanstomografi (MRT) den metod som med högst vävnadsdistinktion och specificitet avbildar lilla bäckenets organ. Exempelvis kan man med MRT oftast avgöra om en adnexexpansivitet utgörs av teratom, endometriom, fibrom, stjälskat myom eller en malignitet. Däremot kan metoden inte med säkerhet differentiera olika histologiska typer av äggstockscancer.

Flera studier har visat att man med MRT har en god förmåga att differentiera benigna från maligna adnexexpansiviteter, med rapporterad sensitivitet på 67–100 % och specificitet på 77–100 % [3, 4]. Enligt en metaanalys från 2011 [4], inkluderande 1 267 ovariella expansiviteter, uppnås med MRT en hög tillförlitlighet (sensitivitet 92 %, specificitet 85 %, AUC 0,95) att identifiera borderlinetumörer eller invasiva ovariella tumörer. En metaanalys från 2013 konkluderar att MRT med kontrast är bästa avancerade sekundära bildgivande metod att detektera cancer hos gruppen av oklara adnexexpansiviteter efter primär ultraljudsundersökning, p.g.a. förmågan att med hög tillförlitlighet ställa specifik benign diagnos [5]. De metoder som MRT jämfördes med var DT, FDG-PET-DT och Doppler-ultraljud ("advanced secondary ultrasound").

Diffusionsviktade sekvenser (DWI) kan i kombination med morfologiska MRT-bilder öka den diagnostiska tillförlitligheten ytterligare [6, 7]. Genom att addera dynamiska sekvenser under gadoliniumkontrasttillförsel och DWI till konventionella MRT-sekvenser kunde man öka tillförlitligheten i en diagnostisk beslutsalgoritm (accuracy 95 %).

Ett internationellt arbete pågår för att ta fram ett poängsystem för systematisk bedömning av adnexexpansiviteter med MRT: The ADNEx MR scoring system (<https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00261-017-1272-7>) [6, 8-10]. Det är en 5-gradig poängskala som anger sannolikheten för om en lesion är benign eller malign i analogi med de poängsystem som finns för MRT av andra tumörtyper. I systemet bedöms borderlinetumörer som malignitetsmisstänkta. Algoritmen kan karaktärisera adnexexpansiviteter med en sensitivitet på 93,5 % och en specificitet på 97 %, AUC 0,95, oavsett granskarens erfarenhet ($R > 0,85$) [9]. Systemet är mycket tillförlitligt för att bekräfta benignitet, med PPV nära noll om lesionen inte kontrastuppladdad i någon del. The ADNEx MR scoring system bygger på multiparametrisk MRT-teknik, d.v.s. inklusive funktionell bedömning med DWI och dynamiska kontrastmedelssekvenser. Det kräver maskinprestanda och kompetens för att utföra mätningar av kontrastuppladdning över tid i en solid del av expansiviteten jämfört med myometriets kontrastuppladdning under drygt 4 minuter (15 sekunders fas) och att signalförändring över tid grafiskt studeras med tid-signalintensitetskurvor [9, 11]. Om inte den dynamiska kontrastserien kan utföras optimalt kan poängsystemet fortfarande användas med något lägre tillförlitlighet [6, 9, 12]. En enskild ADNEx MR scoring system-studie av 237 adnexexpansiviteter med en förenklad dynamisk kontrastteknik har bekräftat goda resultat med accuracy 97 % och hög interobserver-agreement ($K = 0,91$) [8]. En prospektiv multicenterstudie med 1 340 inkluderade kvinnor har visat att ADNExMR scoring system (O-RADS MRI) är applicerbart på flera centra och tillförlitligt (sensitivitet 93 % och specificitet 91 %) [13].

I de fall den initiala ultraljudsbedömningen inte lyckas karaktärisera adnexexpansiviteten som benigna eller misstänkt maligna betecknas dessa som "indeterminate", oklara. MRT av lilla bäckenet kan komplettera TVS vid oklara adnexexpansiviteter för att säkrare avgöra om de är benigna eller maligna och därmed undvika onödig eller felaktigt utförd kirurgi, med potentiellt påskyndad handläggning. MRT utfört enligt The ADNEx MR scoring system har jämförbart hög sensitivitet och specificitet som högspecialiserat TVS baserat på pattern recognition enligt ovan [12].

Enligt vårdprogramgruppens uppfattning är The ADNEx MR scoring system ännu inte tillräckligt validerat för att allmänt tillämpas på röntgenkliniker i landet. På de centrum som bedriver multidisciplinär handläggning av patientgruppen kan systemet övervägas att användas. Annars har visuell bedömning av kontrastuppladdning i solida partier i adnexexpansiviteter under parenkymfas jämfört med myometriets kontrastuppladdning acceptabelt hög diagnostisk tillförlitlighet.

Ett MRT-grundprotokoll av lilla bäckenet bör innefatta:

- T2-viktade sekvenser i transaxialt (3 - 5 mm tjocka snitt), sagittalt och koronalt plan.
- T1-viktade sekvenser transaxialt utan respektive med fettsundertryckning, den senare före och efter intravenös gadolinium-kontrasttillförsel (helst dynamiskt, annars i parenkymfas).
- Transaxiala DWI-sekvenser (som riktlinje b 100 - 1 000 s/mm²) med ADC-karta.

Malignitetskriterier

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

- Oregelbunden solid expansivitet
- Oregelbunden flerrummig expansivitet med solid komponent, med en största diameter > 10 cm
- > 4 papillära vegetationer
- Förekomst av tumörkärl med kraftigt flöde/ökad perfusion i solid vävnad (kraftig kontrastuppladdning jämförbar med myometriets)
- Nekros
- Ascites

Samtidig förekomst av förstörade lymfkörtlar, peritoneala lesioner, överväxt på bäckenväggar eller pleuravätska ökar sannolikheten för malignitet. Förtjockade väggar eller septeringar (> 3 mm) är mindre pålitliga tecken på malignitet, eftersom det även kan förekomma vid tubo-ovariell abscess, endometriom och en del ovanliga benigna neoplasmer.

En enkelrummig cysta utan solida partier som understiger 5 cm i storlek kan betraktas som benign oavsett ålder [2]. För MRT gäller att en låg signal på T2-viktade bilder och låg signal på DWI med högt b-värde (b 1 000 s/mm²) i en solid komponent är de bästa kriterierna tillsammans med ingen/måttlig kontrastuppladdning för att prediktera att en adnexexpansivitet är benign [7].

Bildfynd måste alltid tolkas tillsammans med klinisk information, såsom pågående infektion/inflammation.

Bild- och funktionsmedicinsk preoperativ utredning vid misstänkt äggstockscancer

Målen för preoperativ bilddiagnostik av äggstockscancer är att

1. bekräfta hög malignitetsmisstanke för adnexexpansivitet
2. få information om tumörbörda och lokalisation, kartlägga metastaser och diagnostisera möjliga komplikationer såsom tarmobstruktion, hydronefros eller venös trombos
3. exkludera primärtumör i gastrointestinalkanalen eller pankreas vars metastatiska spridning kan imitera primär äggstockscancer.

I första hand utförs ultraljud och DT torax-buk för att besvara dessa frågeställningar.

Den radiologiska kartläggningen är en viktig del i den preoperativa bedömningen av operabilitet och planering av kirurgin vid en multidisciplinär konferens. Den specialiserade bedömningen av radiologin bör ske på enheter som har rond/direktkontakt med behandlande kliniker. DT-undersökningen kan genomföras på hemorten och det är då en fördel om utlåtandet besvarar frågeställningarna listade nedan (se under rubriken Utlåtande) för optimal primär handläggning.

Datortomografi

Teknik

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

Bedömning

Äggstockscancer stadielindas kirurgiskt enligt FIGO-systemet, men preoperativ DT genomförs för att identifiera patienter med avancerad sjukdom. Kunskap om lokalisation och utbredning av metastaser används för att rikta peroperativa åtgärder. Med bildgivande metoder kan kirurgen också informeras om eventuell spridning till mindre vanliga och kirurgiskt svåråtkomliga platser, såsom i leverhilus och kring vena porta, i mesenteriet eller retroperitoneum/mediastinum.

Med DT påvisas intraperitoneal spridning och metastaser, eftersom metoden ger god överblick av hela buken och torax. Patologisk kontrastuppladdning med eventuella tumörknötror i peritoneum talar för peritoneal metastasering. DT kan påvisa peritoneala metastaser med sensitivitet 92 % och specificitet 82 %. Det bör dock poängteras att små peritoneala metastaser (< 1 cm) kan vara svåra att detektera, och sensitiviteten för DT sjunker då till 25–50 % [14]. De vanligaste lokalerna för äggstockscancermetastaser är oment, fossa Douglasi/pelvis, parakoliska rännor, leveryta och diafragmaytor (vanligast på höger sida). Tidig omentmetastasering kan visualiseras som en diskret ökad retikulonodulär teckning, medan mer avancerad sjukdom ger ökad täthet och volym, resulterande i en "omentkaka". Med avbildning i multipla plan går det i regel att avgöra om en metastas befinner sig på leverytan, subkapsulärt eller i leverparenkymet. Patologiskt förstörade lymfkörtlar (korta axeln i transversalplanet > 1 cm) eller lymfkörtlar med

patologiskt utseende kan visualiseras. Även små mängder ascites eller pleuravätska kan påvisas. Metastaser kan även upptäckas i exempelvis binjurar, pleura, lungor eller skelett.

Tumörgenomväxt i tarmen kan i viss mån påvisas med DT men vid mer oklarhet eller specifik frågeställning om tjocktarmsengagemang bör i första hand MRT utföras.

Magnetresonanstomografi

Teknik

Sensitiviteten för att påvisa peritoneala metastaser med MRT har rapporterats så hög som 78–95 % och kan sannolikt höjas ytterligare när DWI inkluderas [15-18]. Det är emellertid något tidskrävande att visualisera hela buken med optimal teknik.

Bedömning

Med sin goda vävnadsdistinktion är MRT överlägsen DT för att kartlägga lokal tumörväxt av pelvina tumörer. MRT kan därför användas som problemlösare om tumörens ursprung och karaktär är osäkert, eller om information om överväxt på angränsande organ/strukturer behövs preoperativt. MRT utförs när DT med kontrastmedel inte kan utföras på grund av kontraindikationer, såsom tidigare anafylaktisk reaktion på jodkontrastmedel, njursvikt eller graviditet. Vid gravt nedsatt njurfunktion ($GFR < 30 \text{ ml/1,73 m}^2$) och vid graviditet bör MRT helst utföras utan intravenöst kontrastmedel.

¹⁸FDG-PET-DT

Vid undersökning med PET-kamera är ¹⁸FDG den vanligaste spårsubstanten då den tas upp i metabolt aktiv tumörvävnad. PET kombinerad med datortomografi (PET-DT) möjliggör både funktionell och anatomisk kartläggning och kan öka den diagnostiska tillförlitligheten för att bedöma adnexexpansiviteter samt kartlägga spridningen av äggstockscancer, jämfört med enbart DT. Emellertid är sensitiviteten låg för små lesioner ($< 0,5 \text{ cm}$) liksom specificiteten (benigna lesioner, såsom corpus luteum och endometrios, kan ta upp isotopen).

I en metaanalys av 882 patienter konkluderades att PET eller PET-DT har en högre accuracy jämfört med DT respektive MRT i att detektera lymfkörtelmetastaser vid äggstockscancer, med sensitivitet 73 % för PET-DT, 43 % för DT, 55 % för MRT, och specificitet 97 % för PET-DT, 95 % för DT och 88 % för MRT [19]. En av fördelarna med PET-DT är att den kan påvisa metastasväxt i normalstora lymfkörtlar. I en senare metaanalys rapporteras sensitivitet 87 % och specificitet 68–98 % [20] och i en översikt anses PET-DT vara värdefull och bättre än DT eller MRT [21].

Om PET-DT används i den preoperativa utredningen vid avancerad äggstockscancer, så ökar andelen patienter som diagnostiseras med stadium IV. Metoden kan således medföra stadiemigration [22].

PET-kapaciteten är under utbyggnad i Sverige och PET-DT bör därför inte uteslutas av kapacitetsskäl. Någon hälsoekonomisk analys vid äggstockscancer har hittills inte genomförts.

DT-delen av undersökningen ska i dessa sammanhang vara utförd med diagnostisk kvalitet likvärdig med motsvarande enskild DT och med intravenöst kontrastmedel, vilket betyder att separat DT torax-buk då inte behöver utföras.

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

PET-DT kan övervägas vid oklara fall.

Utlåtande

Mätning av förändringar i tumörbördan är viktigt för att kliniskt kunna utvärdera effekten av den antitumoral behandling, avseende både minskning av tumörstorlek (objektiv respons) och sjukdomsprogress. Standardiserade svarsutlåtanden som bygger på RECIST 1.1 [23] kan med fördel användas.

Följande bör anges:

- Tumörernas lokalisation samt längsta diameter i transaxiella planet. Misstanke om överväxt på intilliggande organ.
- Förekomst och läge (iliakalt, infra-/suprarenalt, paraaortalt etc.) av lymfkörtlar överstigande 1 cm i kort axel.
- Nyttillkomna förändringar eller förändringar som försvunnit.
- Vätska i buken (om mer än fysiologiskt) eller torax med lokalisation.
- Bekräfta eller negra tecken på peritoneal karcinomas.
- Bekräfta eller negra metastaser till parenkymatösa organ (t.ex. lever, lunga, mjälte) respektive skelett.

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

- Beskrivning av karcinosutbredning på diafragma, pleura, tunntarmar, kolon, oment samt ascites och pleuravätska.
- Subkapsulära eller parenkymatösa levermetastaser.
- Tumör vid a. mesenterica superior, porta hepatis, infiltrativ tumörväxt i tunntarmsmesenterium, ventrikel, duodenum, pankreas, mjälte.
- Förstorade lymfkörtlar ovan njurhilusnivå.
- Retroperitoneal presakral tumörväxt.
- Förekomst eller avsaknad av hydronefros och nivå för eventuellt hinder.
- Inväxt i bukvägg.
- Extraabdominella metastaser.

Referenser

1. Timmerman D, Ameye L, Fischerova D, Epstein E, Melis GB, Guerriero S, et al. Simple ultrasound rules to distinguish between benign and malignant adnexal masses before surgery: prospective validation by IOTA group. *Bmj*. 2010;341:c6839.
2. Timmerman D, Testa AC, Bourne T, Ferrazzi E, Ameye L, Konstantinovic ML, et al. Logistic regression model to distinguish between the benign and malignant adnexal mass before surgery: a multicenter study by the International Ovarian Tumor Analysis Group. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2005;23(34):8794-801.

3. Griffin N, Grant LA, Sala E. Adnexal masses: characterization and imaging strategies. *Seminars in ultrasound, CT, and MR*. 2010;31(5):330-46.
4. Medeiros LR, Freitas LB, Rosa DD, Silva FR, Silva LS, Birtencourt LT, et al. Accuracy of magnetic resonance imaging in ovarian tumor: a systematic quantitative review. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2011;204(1):67 e1-10.
5. Anthoulakis C, Nikoloudis N. Pelvic MRI as the "gold standard" in the subsequent evaluation of ultrasound-indeterminate adnexal lesions: a systematic review. *Gynecologic oncology*. 2014;132(3):661-8.
6. Thomassin-Naggara I, Aubert E, Rockall A, Jalaguier-Coudray A, Rouzier R, Darai E, et al. Adnexal masses: development and preliminary validation of an MR imaging scoring system. *Radiology*. 2013;267(2):432-43.
7. Thomassin-Naggara I, Darai E, Cuenod CA, Fournier L, Toussaint I, Marsault C, et al. Contribution of diffusion-weighted MR imaging for predicting benignity of complex adnexal masses. *European radiology*. 2009;19(6):1544-52.
8. Pereira PN, Sarian LO, Yoshida A, Araujo KG, Barros RHO, Baiao AC, et al. Accuracy of the ADNEX MR scoring system based on a simplified MRI protocol for the assessment of adnexal masses. *Diagnostic and interventional radiology (Ankara, Turkey)*. 2018;24(2):63-71.
9. Sadowski EA, Rockall AG, Maturen KE, Robbins JB, Thomassin-Naggara I. Adnexal lesions: Imaging strategies for ultrasound and MR imaging. *Diagnostic and interventional imaging*. 2018.
10. Ruiz M, Labauge P, Louboutin A, Limot O, Fauconnier A, Huchon C. External validation of the MR imaging scoring system for the management of adnexal masses. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*. 2016;205:115-9.
11. 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. *European radiology*. 2017;27(6):2248-57.
12. Sadowski EA, Robbins JB, Rockall AG, Thomassin-Naggara I. A systematic approach to adnexal masses discovered on ultrasound: the ADNEX MR scoring system. *Abdominal radiology (New York)*. 2018;43(3):679-95.
13. Thomassin-Naggara I, Poncelet E, Jalaguier-Coudray A, Guerra A, Fournier LS, Stojanovic S, et al. Ovarian-Adnexal Reporting Data System Magnetic Resonance Imaging (O-RADS MRI) Score for Risk Stratification of Sonographically Indeterminate Adnexal Masses. *JAMA Netw Open*. 2020;3(1):e1919896.
14. Moyle P, Addley HC, Sala E. Radiological staging of ovarian carcinoma. *Seminars in ultrasound, CT, and MR*. 2010;31(5):388-98.
15. Michielsen K, Dresen R, Vanslembrouck R, De Keyzer F, Amant F, Mussen E, et al. Diagnostic value of whole body diffusion-weighted MRI compared to computed tomography for pre-operative assessment of patients suspected for ovarian cancer. *European journal of cancer*. 2017;83:88-98.
16. Michielsen K, Vergote I, Op de Beeck K, Amant F, Leunen K, Moerman P, et al. Whole-body MRI with diffusion-weighted sequence for staging of patients with suspected ovarian cancer: a clinical feasibility study in comparison to CT and FDG-PET/CT. *European radiology*. 2014;24(4):889-901.
17. Fischerova D, Burgetova A. Imaging techniques for the evaluation of ovarian cancer. *Best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology*. 2014;28(5):697-720.
18. Kyriazi S, Collins DJ, Messiou C, Pennert K, Davidson RL, Giles SL, et al. Metastatic ovarian and primary peritoneal cancer: assessing chemotherapy response with diffusion-

- weighted MR imaging--value of histogram analysis of apparent diffusion coefficients. *Radiology*. 2011;261(1):182-92.
19. Yuan Y, Gu ZX, Tao XF, Liu SY. Computer tomography, magnetic resonance imaging, and positron emission tomography or positron emission tomography/computer tomography for detection of metastatic lymph nodes in patients with ovarian cancer: a meta-analysis. *European journal of radiology*. 2012;81(5):1002-6.
 20. Suppiah S, Chang WL, Hassan HA, Kaewput C, Asri AAA, Saad FFA, et al. Systematic Review on the Accuracy of Positron Emission Tomography/Computed Tomography and Positron Emission Tomography/Magnetic Resonance Imaging in the Management of Ovarian Cancer: Is Functional Information Really Needed? *World journal of nuclear medicine*. 2017;16(3):176-85.
 21. Kumar Dhingra V, Kand P, Basu S. Impact of FDG-PET and -PET/CT imaging in the clinical decision-making of ovarian carcinoma: an evidence-based approach. *Women's health (London, England)*. 2012;8(2):191-203.
 22. Risum S, Hogdall C, Loft A, Berthelsen AK, Hogdall E, Nedergaard L, et al. Does the use of diagnostic PET/CT cause stage migration in patients with primary advanced ovarian cancer? *Gynecologic oncology*. 2010;116(3):395-8.
 23. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *European journal of cancer*. 2009;45(2):228-47.

BILAGA 2

Biomarkörer BT

CA 125 vid epitelial äggstockscancer

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

CA 125 är inte specifikt för äggstockscancer. Antigenet kan påvisas i små mängder i normal vävnad från foster och vuxna. Det förekommer i celler som härstammar från det primitiva coelom-epitelet, det vill säga i mesotelceller som utkläder peritoneum, pleura och perikardium, särskilt i områden med inflammation och adherenser. Dessutom påvisas CA 125 normalt i det Müllerska epitelet i tuba, endometriekörtlar och endocervix. Paradoxalt nog uttrycks inte CA 125 normalt i äggstockens ytepitel, men däremot i inklusionscystor och benigna papillära exkrescenser på äggstockens yta. Det finns många tillstånd där en CA 125-nivå över det normala inte beror på en malign tumörsjukdom. Tillstånd med förhöjda CA 125-nivåer redovisas i bilaga 2.

Provtagningsvariation och felkällor vid tolkning av analysresultat

Provtagningsvariation och metodfel orsakar variation i analysresultaten, som kan uppgå till 15–25 % av mätvärdet vid upprepad analys. Dessutom tillkommer intraindividuell variation om 15–25 % [1]. En förändring av mätvärdet med ≥ 50 % är kliniskt signifikant. En förändring av mätvärdet med < 50 % kan däremot inte anses säker, förrän den verifierats i ett nytt prov. I övre delen av mätområdet, > 500 enh/ml, är osäkerheten så stor att en fördubbling respektive halvering av mätvärdet krävs för att betraktas som säkerställd. Detta gäller även i normalområdet, < 35 enh/ml.

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

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

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

Beräkning av risk of malignancy index (RMI)

Vid adnexexpansivitet är det viktigt att skilja mellan malign och benign expansivitet. En av de prediktiva metoder som används mest i klinisk rutin för att bedöma malignitetsrisk vid adnexexpansivitet är RMI, som använder produkten av serum CA 125-värde, menopausstatus och ultraljudsfynd [2]. Tingulstad och medarbetare har föreslagit en utveckling av RMI, kallad RMI II, och skillnaden består av ändrad poängsättning [3]. Därefter har RMI III och IV utvecklats och andra prediktiva modeller föreslagits. För att jämföra accuracyn mellan olika prediktiva modeller utfördes en systematisk översikt med god kvalitet [4]. De 109 studierna omfattade 83 validerade olika prediktiva modeller avseende risken för malignitet vid adnexexpansivitet. När data sammanställdes konkluderade författarna att RMI I enligt Jacobs och medarbetare [2] var överlägsen i sensitivitet och specificitet jämfört med övriga modeller. Vid brytpunkt på RMI = 200 var sensitiviteten 78 % (95 % CI 71–85 %) och specificiteten 87 % (95 % CI 83–91 %).

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

Beräkningsmodell

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

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

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

Uppföljning med CA 125

CA 125 under pågående cytostatikabehandling

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

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

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

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

CA 125-kriterier för objektiv respons vid cytostatika enligt GCIG

Det räcker inte att använda enbart en sjunkande trend i serum av CA 125 för att definiera respons. Rustin och medarbetare har utarbetat specifika CA 125-kriterier, som definierar såväl tumörrespons vid cytostatika som återfall eller progress, se [kapitel 18 Uppföljning](#). Dessa kriterier har jämförts med kliniska responskriterier enligt WHO, och har accepterats av GCIG, den internationella samarbetsorganisationen för kliniska prövningar vid gynekologisk cancer. GCIG-kriterierna för CA 125 rekommenderas i kliniska prövningar och rutinpraxis, för responsevalivering. I definitionerna ska alla värden < 15 enh/ml betraktas som 15 enh/ml, för att inte förändringar i normalområdet ska tolkas som ”respons” eller ”progress”. Hos patienter som först opereras och sedan får cytostatika speglar markörtrenden i serum den sammanlagda effekten av kirurgi och cytostatika. Operation mellan cytostatikakurer kan orsaka en temporär markörförhöjning.

CA 125 vid uppföljning efter behandling

Stigande CA 125-nivå efter avslutad behandling indikerar oftast sjukdomsåterfall eller progress, om benigna tillstånd såsom akuta inflammationer och hjärtsvikt utesluts som orsak. Rustin och medarbetare har utarbetat specifika CA 125-kriterier, som även definierar återfall eller progress efter primärbehandlingen (se [bilaga 6 Tumörutvärdering enligt GCIG: CA 125 och RECIST](#)).

Handläggning vid påvisad förhöjd CA 125-nivå i plasma

Se avsnitt [18.1 Hitta återfall](#).

CA 125-nivåer vid mucinös äggstockscancer eller suspekt tidig äggstockscancer

Mucinös äggstockscancer

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

Lokaliserad äggstockscancer, stadium I

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

CA 125 vid borderlinetumörer

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

CA 125 vid tubarcancer eller primär peritonealcancer

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

Kompletterande tumörmarkörer i preoperativ differentialdiagnostik

HE4

Humant epididymisprotein 4 (HE4) är en prekursor till humant epididymisprotein. HE4 är en lovande tumörmarkör med högre sensitivitet för äggstockscancer än CA 125, särskilt i tidigt stadium. Även specificiteten är bättre, det vill säga färre falskt förhöjda HE4-nivåer ses vid benign sjukdom jämfört med CA 125. Det visar färskare resultat i fem studier av 434 kvinnor med benign bäckenexpansivitet och 583 kvinnor med äggstockscancer [5-9]. I Moores studie var sensitiviteten för HE4 77,6 % och för CA 125 61,2 % vid given specificitet av 90 % i en logistisk regressionsmodell med ROC-analys för diagnos av äggstockscancer. Det var i den premenopausala gruppen skillnaden mellan markörerna var signifikant. Kombinationen HE4 och CA 125 hade högst sensitivitet (91,4 %). Motsvarande sensitivitet för äggstockscancer i stadium I var för HE4 46,2 %, för CA 125 23,1 % och kombinationen HE4 och CA 125 75,1 %, vid 90 % specificitet i samma studie. Fyra andra markörer eller kombinationer visade sämre resultat.

Ytterligare studier har undersökt kombinationen av HE4 och CA 125 i serum. Den största var en multicenterstudie som inkluderade 583 patienter varav 352 hade benign adnexexpansivitet, 129 epitelial äggstockscancer, 22 borderlinetumör, 6 annan äggstocksmalignitet samt 22 annan form av cancer [10]. I Moores studie användes en kombination av CA 125, HE4 och menopausstatus för att beräkna risken för malign äggstockstumör (Risk of Ovarian Malignancy Algorithm, ROMA). ROMA klassificerar patienter i hög respektive låg risk för äggstockscancer. Sensitiviteten för äggstockscancer var för kombinationen HE4 och CA 125 88,7 % och specificiteten 74,7 % i hela populationen. I den postmenopausala gruppen var sensitiviteten för HE4 och CA 125 92,3 % och specificiteten 74,7 %. I den premenopausala gruppen var motsvarande sensitivitet 76,5 %. Av alla 129 kvinnor med invasiv äggstockscancer missades 8 fall (6,2 %). Negativt prediktivt värde (NPV) var 93,9 %. Dessa studier talar för att kombinationen HE4 och CA 125 i serum har högre accuracy för att diagnostisera äggstockscancer än endera markören ensam, på grund av dels att fler patienter i tidigt stadium upptäcks, dels färre falskt positiva resultat vid benign sjukdom.

I syfte att prospektivt validera ROMA genomfördes en studie som inkluderade 389 kvinnor med adnexexpansivitet [11]. Prestandan för respektive markör, HE4 och CA 125, jämfördes med ROMA. Resultaten visade att varken ROMA eller HE4 var signifikant bättre än enbart CA 125 i serum.

Kombinationen HE4 och CA 125 i jämförelse med RMI-index

Kombinationen av HE4 och CA 125 i algoritmen ROMA har i en ytterligare studie av 457 patienter med adnexexpansivitet visat högre sensitivitet (94,3 %) jämfört med RMI (84,6 %) och högre träffsäkerhet (ROMA accuracy 80,5 %, RMI accuracy 77,5 %) vid specificitet bestämd till 75 %. Negativt prediktivt värde för ROMA var 97,1 %, och för RMI 92,5 % [12].

Data för HE4- och CA 125-kombinationen behöver valideras i oberoende prospektiva studier med blind utvärdering innan de införs i klinisk rutin. Dessa båda markörer är dock godkända av amerikanska FDA för rutinbruk vid äggstockscancer [12].

CA 72-4

Tio studier inkluderande 933 kvinnor med äggstockscancer och 1 300 med benign sjukdom jämförde CA 72-4 och CA 125 i serum. Aggregerade resultat visade att CA 72-4 och CA 125 hade tämligen likvärdig sensitivitet, 77–78 %, och specificitet vid optimal cut-off enligt ROC-kurvor. CA 72-4 hade dock något lägre sensitivitet men högre specificitet än CA 125. Evidens från ytterligare sex studier visar att kombination av dessa två markörer leder till ökad specificitet på bekostnad av sensitiviteten [\[13\]](#).

CA 19-9

Åtta studier inkluderande 576 kvinnor med malign sjukdom och 1 432 med benign sjukdom jämförde den diagnostiska precisionen av CA 19-9 och CA 125 i serum hos kvinnor med bäckenexpansivitet. CA 19-9 hade relativt låg sensitivitet för äggstockscancer. Dock kan denna markör påvisa äggstockscancer av mucinös typ. Störst användning har man av CA 19-9 vid pankreascancer och gastrointestinal cancer. Vid förhöjda värden rekommenderas ytterligare differentialdiagnostisk utredning [\[13\]](#).

CEA

Åtta studier inkluderande 1 172 kvinnor rapporterar den diagnostiska precisionen av CEA för att diagnostisera äggstockscancer. Serum CEA var förhöjt hos cirka 26 % av kvinnorna med äggstockscancer, framför allt vid de mucinösa formerna, men specificiteten varierade mycket mellan studierna. CEA är en markör för gastrointestinal cancer [\[13\]](#).

CA 15-3

CA 15-3 är ett membranbundet glykoprotein med flera olika epitoper som definieras av monoklonala antikroppar. CA 15-3 kallas även MUC-1 eller bröstcancerassocierat mucin och används som bröstcancermarkör. Det förekommer på ytan av epiteliala celler i flera organ som bröst, mage, tarmar och lungor. Flera olika serumtest finns. Det kan även påvisas vid cancer i tjocktarm, äggstockar, lunga och pankreas. Förhöjda serumnivåer av CA 15-3 kan motivera utredning av misstanke om bröstcancer, men denna markör har dock inget större värde i differentialdiagnostiken av adnexexpansiviteter [\[14\]](#).

AFP och beta-hCG

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

Inhibin

Inhibin är en viktig signalpeptid i den ovariella-hypofysära feedbackregleringen. Inhibin produceras av granulosa-cellerna i ovarialfollikeln. Efter befruktning hämmar inhibin hypofysens FSH-sekretion, vilket hindrar nya folliklar att utvecklas och menstruationscykeln hämmas och bryts vid graviditet. Inhibin uttrycks i granulosa-cellstumörer och påvisas i serum hos patienter med denna tumörform och kan användas som tumörmarkör i dessa fall. Förhöjda nivåer av inhibin i serum påvisas ofta även vid mucinös äggstockscancer.



Paneler med multipla tumörmarkörer

Tre studier [5, 7, 8] undersökte paneler med tre eller flera tumörmarkörer. Resultaten i dessa studier ger inget stöd för att en analys av multipla tumörmarkörer i serum är bättre än kombinationen av markörerna CA 125 och HE4.

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

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

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

Fördjupningslitteratur

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

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

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

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

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

Referenser

1. Tuxen MK, Soletormos G, Rustin GJ, Nelstrop AE, Dombernowsky P. Biological variation and analytical imprecision of CA 125 in patients with ovarian cancer. *Scandinavian journal of clinical and laboratory investigation*. 2000;60(8):713-21.
2. Jacobs I, Oram D, Fairbanks J, Turner J, Frost C, Grudzinskas JG. A risk of malignancy index incorporating CA 125, ultrasound and menopausal status for the accurate

- preoperative diagnosis of ovarian cancer. *British journal of obstetrics and gynaecology*. 1990;97(10):922-9.
3. Tingulstad S, Hagen B, Skjeldestad FE, Onsrud M, Kiserud T, Halvorsen T, et al. Evaluation of a risk of malignancy index based on serum CA125, ultrasound findings and menopausal status in the pre-operative diagnosis of pelvic masses. *British journal of obstetrics and gynaecology*. 1996;103(8):826-31.
 4. Geomini P, Kruitwagen R, Bremer GL, Cnossen J, Mol BW. The accuracy of risk scores in predicting ovarian malignancy: a systematic review. *Obstetrics and gynecology*. 2009;113(2 Pt 1):384-94.
 5. Abdel-Azeez HA, Labib HA, Sharaf SM, Refai AN. HE4 and mesothelin: novel biomarkers of ovarian carcinoma in patients with pelvic masses. *Asian Pacific journal of cancer prevention : APJCP*. 2010;11(1):111-6.
 6. Huhtinen K, Suviö P, Hüssa J, Junnila J, Huvila J, Kujari H, et al. Serum HE4 concentration differentiates malignant ovarian tumours from ovarian endometriotic cysts. *British journal of cancer*. 2009;100(8):1315-9.
 7. Moore RG, Brown AK, Miller MC, Skates S, Allard WJ, Verch T, et al. The use of multiple novel tumor biomarkers for the detection of ovarian carcinoma in patients with a pelvic mass. *Gynecologic oncology*. 2008;108(2):402-8.
 8. Nolen B, Velikokhatnaya L, Marrangoni A, De Geest K, Lomakin A, Bast RC, Jr., et al. Serum biomarker panels for the discrimination of benign from malignant cases in patients with an adnexal mass. *Gynecologic oncology*. 2010;117(3):440-5.
 9. Shah CA, Lowe KA, Paley P, Wallace E, Anderson GL, McIntosh MW, et al. Influence of ovarian cancer risk status on the diagnostic performance of the serum biomarkers mesothelin, HE4, and CA125. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*. 2009;18(5):1365-72.
 10. Moore RG, McMeekin DS, Brown AK, DiSilvestro P, Miller MC, Allard WJ, et al. A novel multiple marker bioassay utilizing HE4 and CA125 for the prediction of ovarian cancer in patients with a pelvic mass. *Gynecologic oncology*. 2009;112(1):40-6.
 11. Van Gorp T, Cadron I, Despierre E, Daemen A, Leunen K, Amant F, et al. HE4 and CA125 as a diagnostic test in ovarian cancer: prospective validation of the Risk of Ovarian Malignancy Algorithm. *British journal of cancer*. 2011;104(5):863-70.
 12. Moore RG, Jabre-Raughley M, Brown AK, Robison KM, Miller MC, Allard WJ, et al. Comparison of a novel multiple marker assay vs the Risk of Malignancy Index for the prediction of epithelial ovarian cancer in patients with a pelvic mass. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2010;203(3):228 e1-6.
 13. National Collaborating Centre for Cancer. National Institute for Health and Care Excellence: Guidelines. The Recognition and Initial Management of Ovarian Cancer. Cardiff (UK): National Collaborating Centre for Cancer (UK)

Copyright © 2011, National Collaborating Centre for Cancer.; 2011.

14. Keshaviah A, Dellapasqua S, Rotmensz N, Lindtner J, Crivellari D, Collins J, et al. CA15-3 and alkaline phosphatase as predictors for breast cancer recurrence: a combined analysis of seven International Breast Cancer Study Group trials. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2007;18(4):701-8.

BILAGA 3

Infertilitet efter cytostatikabehandling

Rekommendationer

- Risken för permanent ovariell insufficiens och infertilitet efter cytostatikabehandling ökar med åldern. Detta på grund av att den förbestämda reserven av äggen minskar kontinuerligt sedan födelsen. Därför är risken lägre hos yngre kvinnor och högre hos de som är äldre. Risken är också beroende av typen av cytostatika som ges. De så kallade alkylerande ämnena (cyklofosfamid) i hög kumulativ dos är klart associerade till högre risk för infertilitet, särskilt hos kvinnor som är äldre än 30 år.
- Platinumbaserad cytostatikabehandling betraktas som av medelrisk för infertilitet. Unga kvinnor < 30 år som får platinumbaserad cytostatikabehandling får vanligen temporär amenorré, men kan bli fertila därefter.
- Normal äggstocksfunction med regelbundna menstruationer och fertilitet återkommer hos de flesta kvinnor yngre än 30 år. Även om kvinnan menstruerar är det inte säkert att hon har ägglossningar. Vid intresse av fertilitet bör detta undersökas av gynekolog/reproduktionsmedicinspecialist.
- Efter cancerbehandling med cytostatika kan graviditeter åstadkommas spontant eller med fertilitetsbehandling, t.ex. IVF.
- Profylax mot ovariell insufficiens med gonadotropinstimulerande GnRH-agonister före och under cytostatikabehandling av fertila kvinnor bör övervägas.
- Antikonception rekommenderas under och i 6–12 månader efter avslutad cytostatikabehandling.
- I vissa fall kan akuta fertilitetsbevarande åtgärder genomföras. Nedfrysning av obefruktade ägg eller befruktade ägg (embryon) är i dag den etablerade fertilitetsbevarande tekniken. Denna åtgärd kräver en hormonell stimulationsbehandling med gonadotropiner och cirka 2 veckors tid tills follikelutveckling resulterar i äggen som kan mogna och hämtas ut för nedfrysning.
- Nedfrysning av äggstocksvävnad är i dag en experimentell metod. Vävnaden kan i dag endast återfå funktionalitet genom återtransplantation i kroppen. Patienter med äggstockscancer och misstänkta maligna celler i vävnaden är inte lämpliga för återtransplantation. Forskning av metoden för att mogna ut äggen i laboratoriemiljön pågår på flera centrum i världen.
- Patienter som har risk för infertilitet i samband med den planerade behandlingen bör erbjudas denna information och eventuella fertilitetsbevarande åtgärder.

Frågan om huruvida behandling för malign sjukdom påverkar fertiliteten är av stor betydelse. Det är sedan länge känt att cytostatikabehandling kan försämra äggstocksfunctionen temporärt eller permanent. Det sker genom follikeldestruktion, nedsatt östrogenproduktion och utveckling av

stromafibros, vilket resulterar i dysfunktionella blödningar, amenorré och klimakteriella bortfallssymtom av varierande grad. Förhöjda nivåer av LH och FSH kan då påvisas i blodet på grund av bristande ovariell feedback. Under senare år har analys av anti-Müllerskt hormon i serum använts för att få en skattning på den ovariella reserven, eftersom detta hormon produceras i småväxande folliklar.

Litteraturen om gonadskada orsakad av cytostatika har varit sparsam, och effekten på äggstocksfunktionen är dåligt undersökt för flera av våra vanliga cytostatika. Bäst undersökta är de klassiska alkylerarna vars negativa effekter på äggstockarna är väl säkerställda. Ålder vid behandling och kumulativ dos av alkylerare är de viktigaste faktorerna för risken att utveckla ovariell insufficiens [1, 2]. Behandling av kvinnor äldre än 40 år med cyklofosamid, melfalan, ifosamid eller andra äldre alkylerare medför högst risk (> 80 %) för permanent amenorré [2, 3]. En kumulativ cyklofosamid dos av 5,2 gram i denna åldersgrupp medförde amenorré hos alla kvinnor över 40 år. Hos kvinnor i åldern 30–39 år blev > 80 % amenorroiska efter 9,3 gram cyklofosamid, men 50 % av dessa återfick sin menstruation. Av kvinnor i åldern 20–29 år som fått en kumulativ dos av 20,4 gram cyklofosamid fick 60 % permanent amenorré. Behandling i åldersgruppen över 40 år med 6 kurer av någon av kombinationerna CMF (cyklofosamid, fluorouracil, metotrexat), FAC (fluorouracil, doxorubicin, cyklofosamid) eller FEC (fluorouracil, epirubicin, cyklofosamid) i konventionella doser mot bröstcancer medför också > 80 % risk för permanent amenorré, medan samma behandling i åldersgruppen < 30 år medför låg risk för amenorré, < 20 %. Motsvarande risk i åldern 30–39 år är intermediär, liksom efter 4 kurer med dessa regimer givna till kvinnor över 40 år. Behandling av kvinnor > 30 år med regimer mot lymfom, Hodgkins sjukdom och leukemier i konventionell dosering medför låg risk för permanent amenorré, < 20 %, medan högdosregimer ökar risken [2].

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

Profylax mot ovariell insufficiens

Profylax mot ovariell insufficiens genom ovulationshämmande p-piller av kombinationstyp eller gonadotropinstimulerande GnRH-agonister under cytostatikabehandling har visat positiva resultat i observationsstudier, men resultaten är kontroversiella [4]. Några prospektiva randomiserade och kontrollerade studier har nyligen publicerats, där kvinnor med bröstcancer eller lymfom har behandlats med GnRH-agonister under liknande cytostatikabehandlingar. Hos kvinnor med bröstcancer har man rapporterat ett ökat antal som har återfått menstruation och möjligtvis fertilitet, dock har studierna som har undersökt hormonella markörer av äggstocksreserven inte kunnat visa något skydd [5]. Samtliga studier på kvinnor med bröstcancer som har fått GnRH-agonister har rapporterats efter korttidsuppföljning. Den enda randomiserade studien som har rapporterats efter långtidsuppföljning inkluderade kvinnor med lymfom [6]. I denna studie kunde ingen skyddande effekt på fertilitet påvisas, genom vare sig hormonella markörer eller skillnad i antal graviditeter/födda barn mellan gruppen som fick GnRH-agonister under cytostatikabehandling versus gruppen som inte fick GnRH-agonister.

Läkemedelsverket utgav 2014 behandlingsrekommendationer för antikonception. I dessa rekommenderas inte kombinerade p-piller under pågående cancerbehandling samt under 6 månader efter avslutad behandling på grund av ökad risk för venösa tromboemboliska komplikationer [7].

Därför rekommenderar vårdprogramgruppen i första hand GnRH-agonist som profylax mot ovariell insufficiens under cytostatikabehandling, och någon annan metod än kombinerade p-piller för antikonception under 6 månader efter cytostatikabehandling. En GnRH-agonist som kan användas är goserelin (Zoladex) 3,6 mg subkutant 1 gång var 28:e dag med start inom 14 dagar före den första cytostatikabehandlingen, och den sista injektionen administrerad 2–3 veckor efter den sista cytostatikabehandlingen [8].

Fertilitetsbevarande tekniker

Tekniker för att bevara kvinnans fertilitet är i dag i snabb utveckling och forskningen är intensiv på området. Nedfrysning av obefruktade ägg med hjälp av vitrifieringsteknik och befruktade ägg eller embryon ger i dag lika stor chans till senare graviditet, och båda är etablerade tekniker. För att få ett optimalt antal ägg behövs en ovariell stimulering, vilken kan påbörjas oavsett menscykelfas. Stimuleringen kräver cirka 2 veckor och den kan genomföras om patienten är intresserad, om patientens allmänstatus tillåter denna hormonella stimulationsbehandling för att plocka ut äggen och om ingen framskjutning av den planerade cancerbehandlingens start sker. En ökad risk för tillväxt av hormonkänsliga tumörer under den tiden kan inte uteslutas. Alternativa stimulationsprotokoll med aromatashämmare, som inte ökar östrogenproduktionen, är att föredra i dessa fall [9].

Nedfrysning av äggstocksvävnad kan också genomföras i ett försök att bevara fertilitetspotentialen där ovariell stimulering är inte möjligt eller hos mycket unga patienter. Äggstocksvävnadens nedfrysning betraktas i dag som en experimentell åtgärd och praktiseras på flera universitetssjukhus i Sverige och Norden [10].

Återtransplantation av äggstocksvävnad har rapporterats av många grupper i Europa, USA och Israel, och barn har fötts i Sverige efter denna åtgärd. Återtransplantation av nedfrost upptinad vävnad kan endast genomföras om risken för återintroduktion av maligna celler är osannolik, det vill säga om risken för metastaser i den bevarade vävnaden är obefintlig [2].

I Sverige finns utvecklade program för fertilitetsbevarande åtgärder för patienter med cancer på samtliga universitetssjukhus som har reproduktionsmedicinska enheter. Denna vård erbjuds offentligt finansierad och har liknande åldersgränser som fertilitetsbehandlingar för kvinnor som ska genomgå fertilitetsbevarande åtgärder (< 39 år) i de flesta regioner.

Referenser

1. Einhorn N. Kemoterapi och effekter på gonaderna; Hormonell ovarialstimulering för infertilitetsbehandling och risk för ovarialcancer. Högberg T., Larsson B (red.). Cancer, graviditet och fertilitet. . 1999. Report No.: ARG-rapport nr 41. .
2. Pentheroudakis G, Orecchia R, Hoekstra HJ, Pavlidis N, Group EGW. Cancer, fertility and pregnancy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO. 2010;21 Suppl 5:v266-73.

3. Koyama H, Wada T, Nishizawa Y, Iwanaga T, Aoki Y. Cyclophosphamide-induced ovarian failure and its therapeutic significance in patients with breast cancer. *Cancer*. 1977;39(4):1403-9.
4. Rodriguez-Wallberg K, Turan V, Munster P, Oktay K. Can ovarian suppression with gonadotropin-releasing hormone analogs (GnRHa) preserve fertility in cancer patients? *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2016;27(2):357.
5. Elgindy E, Sibai H, Abdelghani A, Mostafa M. Protecting Ovaries During Chemotherapy Through Gonad Suppression: A Systematic Review and Meta-analysis. *Obstetrics and gynecology*. 2015;126(1):187-95.
6. Demeestere I, Brice P, Peccatori FA, Kentos A, Dupuis J, Zachee P, et al. No Evidence for the Benefit of Gonadotropin-Releasing Hormone Agonist in Preserving Ovarian Function and Fertility in Lymphoma Survivors Treated With Chemotherapy: Final Long-Term Report of a Prospective Randomized Trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2016;34(22):2568-74.
7. Brynhilsen J, Wikström I. Preventivmedel och cancer. Information från Läkemedelsverket 2: 2014. : Läkemedelsverket; 2014 [Available from: www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp.
8. Wong M, O'Neill S, Walsh G, Smith IE. Goserelin with chemotherapy to preserve ovarian function in pre-menopausal women with early breast cancer: menstruation and pregnancy outcomes. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2013;24(1):133-8.
9. Oktay K, Turkcuoglu I, Rodriguez-Wallberg KA. GnRH agonist trigger for women with breast cancer undergoing fertility preservation by aromatase inhibitor/FSH stimulation. *Reproductive biomedicine online*. 2010;20(6):783-8.
10. Rodriguez-Wallberg KA, Tanbo T, Tinkanen H, Thurin-Kjellberg A, Nedstrand E, Kitlinski ML, et al. Ovarian tissue cryopreservation and transplantation among alternatives for fertility preservation in the Nordic countries - compilation of 20 years of multicenter experience. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*. 2016;95(9):1015-26.



BILAGA 4

Performance status enligt ECOG/WHO/Zubrod

- 0 – Asymtomatisk (fullt aktiv, kan utföra alla aktiviteter som innan sjukdomen debuterade, utan restriktioner).
- 1 – Symtomatisk men fullt rörlig (begränsningar i fysiskt krävande aktiviteter men rörlig och kan utföra lättare arbeten, till exempel lättare hushållsarbete, kontorsarbete).
- 2 – Symtomatisk, tillbringar mindre än 50 % av tiden i sängen under dagtid (rörlig och kan ta hand om sig själv men inte utföra något arbete, är uppegående mer än 50 % under dagtid).
- 3 – Symtomatisk, är inte sängbunden men tillbringar mer än 50 % av tiden till sängs (kapabel till begränsad självskötsel, ligger till sängs eller sitter i stol 50 % eller mer under dagtid).
- 4 – Sängbunden (kan inte utföra någon självskötsel).
- 5 – Avliden.

BILAGA 5

RECIST version 1.1

I regel används DT torax-buk som underlag för tumörutvärdering av respons. DT torax-buk bör därför ha utförts före start av antitumoral behandling, och tumörlesioner/lymfkörtlar kategoriseras som mätbara eller icke-mätbara enligt följande:

Mätbara

Tumörlesioner (längsta diametern) med ett minimimått på

- 10 mm vid DT-undersökning
- 20 mm vid lungröntgen
- 10 mm vid klinisk undersökning.

Maligna lymfkörtlar:

- Lymfkörtlar med korta axeln ≥ 15 mm vid DT-undersökning (lymfkörtlar vars korta axel krymper till < 10 mm anses normala).

Icke-mätbara

Alla andra lesioner inkluderande patologiska lymfkörtlar med korta axeln ≥ 10 till < 15 mm.

Därutöver kategoriseras ascites, pleural eller perikardiell vätska och karcinos som icke-mätbara lesioner.

Dokumentation av mätbara (target lesions) och icke-mätbara (non-target lesions) mållesioner

För att bedöma objektiv respons eller progress är det nödvändigt att uppskatta den totala tumörbördan före start av antitumoral behandling och använda denna för jämförelse vid uppföljande undersökningar. RECIST 1.1 anger att dokumentation av maximalt totalt 5 lesioner och maximalt 2 lesioner per organ selektas (target lesions) före start av antitumoral behandling, och att dessa bedöms vid uppföljande undersökningar. Selektionen görs på basen av tumörstorlek, representation av alla involverade organ och bör vara de som bäst kan följas vid upprepade mätningar. Summan av alla diametrar av de mätbara lesionerna beräknas och denna summa används som referensvärde. Dokumentation ska även göras av icke-mätbara lesioner och anges om de finns eller inte finns vid uppföljning. Numrering av mätningarna underlättar för mottagaren.



Definition av responskriterier enligt RECIST 1.1

Utvärdering av mätbara lesioner

- Komplett respons (CR) = Alla lesioner har försvunnit. Alla lymfkörtlar har kort axis < 10 mm.
- Partiell respons (PR) = Minst 30 % minskning av summan av diametern av mätbara lesioner (target lesions) jämfört med referensvärdet (före start av behandling).
- Stabil sjukdom (SD) = Minskningen eller ökningen är för liten för att kvalificera som PR eller PD, jämfört med referensvärdet.
- Sjukdomsprogress (PD) = Minst 20 % ökning av diametern av mätbara lesioner (target lesions) jämfört med referensvärdet (före start av behandling). Därutöver måste det föreligga en absolut ökning på 5 mm. Tillkomsten av en eller flera nya lesioner betraktas också som progress.

Utvärdering av icke-mätbara lesioner

- Komplett respons (CR) = Alla icke-mätbara lesioner har försvunnit och tumörmarkörnivåer normaliserats. Alla lymfkörtlar har kort axis < 10 mm.
- Icke-CR/Icke-PD = Persisterande icke-mätbara lesioner, en eller flera. Icke-normaliserade nivåer av tumörmarkörer.
- Sjukdomsprogress (PD) = entydig progress av icke-mätbara lesioner.

Tumörutvärdering enligt ovanstående definition av responskriterier görs av klinikern.

[\[1\]](#)

Referenser

1. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). European journal of cancer. 2009;45(2):228-47.

BILAGA 6

Tumörutvärdering enligt GCIG: CA 125 och RECIST

Biokemisk komplett CA 125-respons enligt GCIG (kräver 3 prov):

Prov 1 ≥ 70 enh/ml och taget inom 2 veckor före cytostatikabehandling. Referensvärde.

Prov 2 < 35 enh/ml.

Prov 3 ≤ 110 % av prov 2 och taget ≥ 28 dagar efter prov 2.

Eventuella prover tagna mellan prov 2 och 3 får inte överstiga föregående prov med mer än 10 %.

Biokemisk partiell CA 125-respons enligt GCIG-kriterier (kräver 3 prov):

Prov 1 ≥ 70 enh/ml och taget inom 2 veckor före cytostatikabehandling. Referensvärde.

Prov 2 ≤ 50 % av prov 1.

Prov 3 ≤ 110 % av prov 2 och taget ≥ 28 dagar efter prov 2.

Eventuella prover tagna mellan prov 2 och 3 får inte överstiga föregående prov med mer än 10 %.

Provtagning för CA 125 inom 28 dagar från kirurgiskt ingrepp av pleura eller peritoneum är otillförlitligt [1].

Biokemisk progress/återfall enligt CA 125 för patienter med förhöjt CA 125
(≥ 70 enh/ml) före start av cytostatikabehandling som därefter normaliserats:

Prov 1 < 35 enh/ml (normalisering efter förhöjt värde).

Prov 2 ≥ 70 enh/ml, dvs. prov 2 är \geq dubbla värdet för övre normalgräns.

Prov 3 ≥ 70 enh/ml och helst \geq prov 2 (minst 1 vecka mellan provtagningarna).

Biokemisk progress enligt CA 125 för patienter med förhöjt CA 125 (≥ 70 enh/ml) före start av cytostatikabehandling som aldrig normaliserats:

Prov 1 = nadir-värdet.

Prov 2 \geq fördubbling av nadir-värdet.

Prov 3 ≥ 90 % av prov 2 (minst 1 vecka mellan provtagningarna).

Biokemisk progress enligt CA 125 för patienter med CA 125 inom normalgräns före start av cytostatikabehandling måste vid förnyad provtagning ha minst fördubbling av övre normalgräns (≥ 70 enh/ml) vid två provtagningstillfällen, med minst 1 vecka mellan.

Tumörutvärdering med både RECIST 1.1 och CA 125

Bästa totala respons för patienter med initialt mätbar sjukdom och som är evaluerbara med CA 125 i serum.

Target lesion	Nontarget lesion	Ny lesion	CA 125	Bästa totala respons
CR	CR	Nej	Normal	CR
CR	Kvarvarande, ej PD	Nej	Ej PD	PR
CR	CR	Nej	PR	PR
CR	Ej evaluerad	Nej	PR	PR
PR	Ej evaluerad/Ej PD	Nej	Ej PD	PR
Ej evaluerad	Ej PD	Nej	PR	PR
PD enl. RECIST men med CA 125-respons > 28 dgr efter*				PR
SD	Ej PD	Nej	PR	PR
SD	Ej evaluerad/Ej PD	Nej	Ej PR/Ej PD	SD
PD enl. RECIST men med CA 125-respons ≤ 28 dgr efter*				PD
PD	Oavsett	Oavsett	Oavsett	PD
Oavsett	PD	Oavsett	Oavsett	PD
Oavsett	Oavsett	Ja	Oavsett	PD
Oavsett	Oavsett	Oavsett	PD	PD

Target lesion = mätbar lesion; Nontarget lesion = icke-mätbar lesion; CR = komplett respons; PR = partiell respons; SD = stabil sjukdom; PD = sjukdomsprogress

*PD enl. RECIST men med CA 125-respons > 28 dgr efter PD enligt RECIST 1.1 betraktas som PR enligt bästa respons, men om PD enligt RECIST är inom 28 dagar efter provtagningen för CA 125-respons bedöms bästa respons som PD.

Bästa totala respons för patienter utan initialt mätbar sjukdom och som är evaluerbara med CA 125 i serum.

CA 125	Nontarget lesion**	Ny lesion	Bästa totala respons
Respons och normalt CA 125	CR	Nej	CR
PR	Ej PD	Nej	PR
CA 125 < 35, men ej respons	Kvarvarande/Ej PD	Nej	SD
Ej PR/Ej PD	Ej PD	Nej	SD
PD	Oavsett	Oavsett	PD
Oavsett	Otvetydig PD	Oavsett	PD
Oavsett	Oavsett	Ja	PD

**Icke-mätbara lesioner inkluderar ascites och peritoneala förtjockningar.

Definition av tumörprogression efter primärbehandling vid äggstockscancer enligt förslag från GCIG [2].

GCIG-subgrupp	RECIST Mätbar/icke-mätbar sjukdom		CA 125-DEFINITION PROGRESS/ÅTERFALL
A. CA 125 förhöjt primärt, men normalt värde efter avslutad behandling	Jämfört med referensundersökningen, minst 20 % ökning av summan av diametrar (RECIST 1.1) <i>eller</i> ny lesion <i>eller</i> otvetydig progress av icke-mätbar lesion	O C H / E L L E R	CA 125 \geq 70 vid 2 provtagningstillfällen
B. CA 125 förhöjt primärt, men normaliserades INTE vid avslutad behandling	Som för ovan		CA 125 \geq nadir-värde vid 2 provtagningstillfällen
C. CA 125 normalt före start av primärbehandling	Som för ovan		CA 125 \geq 70 vid 2 provtagningstillfällen

Referenser:

1. Rustin GJ, Quinn M, Thigpen T, du Bois A, Pujade-Lauraine E, Jakobsen A, et al. Re: New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors (ovarian cancer). Journal of the National Cancer Institute. 2004;96(6):487-8.
2. Rustin GJ, Vergote I, Eisenhauer E, Pujade-Lauraine E, Quinn M, Thigpen T, et al. Definitions for response and progression in ovarian cancer clinical trials incorporating RECIST 1.1 and CA 125 agreed by the Gynecological Cancer Intergroup (GCIG). International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society. 2011;21(2):419-23.

BILAGA 7

ERAS-interventioner innefattar i korthet

ERAS-interventioner innefattar i korthet [1, 2]:

Preoperativt:

1. **Preoperativ information/utbildning** bör standardiseras och ges både skriftligt och muntligt och syftar till att förbereda patienten och närstående på det förväntade förloppet.
2. **Preoperativ optimering**
 - Alkohol: Alkoholmissbruk ökar risken 2–3 gånger för postoperativa komplikationer, och alkoholanvändning före operation ökar risken för infektioner, blödning och kardio-pulmonella problem. Fyra veckors uppehåll av alkoholintaget före operation förbättrar organfunktionen och kan minska komplikationsrisken [3].
 - Rökning: Rökning är associerat med högre risk för postoperativa komplikationer, men riskerna kan minskas vid ett rökstopp. Interventionen bör påbörjas 4–8 veckor före operation. Enbart ett enskilt informationstillfälle ökar chansen till rökstopp före operation, men sannolikheten stiger med intensiv upprepad rökstoppintervention. Intensiv intervention ger en mer hållbar effekt på lång sikt. Intensiv rökstoppintervention ger totalt 58 % lägre risk för postoperativa komplikationer och 69 % lägre risk specifikt för infektioner. Ett enskilt informationstillfälle har däremot inte visat sig påverka komplikationsrisken [4].
 - Anemi: Anemi är associerat med ökad risk för komplikationer. Patienter kan screenas och järnbrist korrigeras före planerad kirurgi för att minska riskerna med blödning peroperativt och behovet av transfusion. En metaanalys vid kolorektal kirurgi har påvisat ökad andel återfall hos patienter som fått transfusion [5]. För äggstockscancer finns studier som talar för denna risk, medan andra nyliga studier inte ser någon ökad risk för återfall eller ökad dödlighet [6].
3. **Undvikande av preoperativ laxering:** Laxering före planerad tarmkirurgi riskerar att ge ökad dehydrering och förlängd tid till återkomst av tarmrörelser. Statistiskt ses inte heller någon minskad infektionsrisk eller risker för anastomos-läckage. Vid planerad tarmkirurgi rekommenderas därför inte preoperativ tarmrengöring. Vid låg rektal kirurgi är evidensläget inte lika starkt, och vidare studier behövs [7]. Studier specifikt för äggstockscancerkirurgi saknas.

4. **Långverkande sedativa ska undvikas** 12 timmar innan operation då det kan påverka den postoperativa psyko-motoriska funktionen.
5. **Trombosprofylax:** Äggstockscancerpatienter har generellt en stor risk för djup ventrombos (DVT), med upp till 29 % risk vid metastatisk sjukdom och med betydande påverkan på överlevnaden. Vid kirurgi anges risken vara upp till 15 % efter kirurgi, trots profylax. Riskfaktorer är hög ålder, högt BMI, mer komplex kirurgi, längre vårdtid med förlängd immobilisering, hjärt-kärlkomplikationer och infektioner. Risken stiger ytterligare vid neoadjuvant cytostatikabehandling. Risken kvarstår även flera månader efter det initiala postoperativa förloppet, och 75 % av all DVT uppstår efter första veckan postoperativt. Alla patienter som genomgår äggstockscancerkirurgi ska därför behandlas med trombosprofylax. I dag rekommenderas förlängd profylax (28 dagar). Data talar för att vidare profylax även under fortsatt onkologisk behandling är indicerad men rekommenderas ännu inte generellt. Vid större kirurgi rekommenderas även kompressionsbehandling av vader eller hela benen [8, 9].
6. **Antibiotikaprofylax:** Äggstockscancerkirurgi innefattar bl.a. hysterektomi och i många fall även tarmkirurgi, vilket tillsammans ger en hög risk för postoperativa infektioner med agens från, utöver hud, även vaginal flora och tarmflora. Antibiotikaprofylax minskar risken betydligt och ska ges som bredspektrum. Enligt SBU (2010) kan ingen säker skillnad ses för oral eller intravenös administrering och ingen tydlig rekommendation ges för val av regim. Internationellt (ACOG) rekommenderas i första hand intravenös antibiotika med cefalosporiner. Tidpunkten vid intravenös administrering rekommenderas till 60 minuter, men är mer osäker vid oral administration. För obesa bör dosen ökas och vid stor blodförlust (> 1 500 ml) och vid långvariga operationer (3–4 timmar) rekommenderas upprepad dos. I Sverige innefattar regimen ofta alternativet Trimetoprim-sulfa + metronidazol som kan ges peroralt, och Trimetoprim-sulfa har också fördelen av en lång halveringstid [10].

Peroperativt:

7. **Ventrikelsond rekommenderas inte** rutinmässigt, med undantag för behovet vid laparoskopi eller av andra operationstekniska skäl och ska i så fall avlägsnas vid väckning.
8. **Peroperativ värmebehandling:** Hypotermi bör motverkas aktivt då det ökar risken för postoperativ sårinfektion och blödning och påverkar koagulationen. Detta kan ske genom värmemadrasser, varma täcken och varma intravenösa vätskor. Hyperpyrexia är också skadligt varför temperaturen bör monitoreras vid långa operationer.
9. **Euvolemi** för intravenösa vätskor eftersträvas. Kort fasta där patienten får dricka fram till 2 timmar innan operationsstart minskar risken för intorkning. Vätsketillförseln kan avslutas så fort patienten kan försörja sig peroralt.
10. **Motverka postoperativt illamående och kräkning (PONV):** Patienter som genomgår gynekologisk kirurgi har hög risk för postoperativt illamående och kräkningar. Multimodal profylax med > 2 typer av medel rekommenderas till alla (t.ex. ondansetron,

midazolam, eller haloperidol, Betapred eller armband mot illamående). Utöver det reduceras risken för PONV vid ökad användning av regional anestesi och propofol, samt med minskad opioidanvändning, neostigmin, lustgas och gasbaserad anestesi. Syrgas postoperativt kan minska risken för kräkning men inte för PONV generellt och rekommenderas inte.

11. **Riktlinjer för anestesi:** Kortverkande anestesi (sevofluran, desfluran) eller kontinuerlig propofol rekommenderas i kombination med kortverkande opioider som remifentanyl.

Postoperativt:

12. **Multimodal opioidsparande smärtlindring** rekommenderas med bl.a. paracetamol och NSAID. Olika former av regional anestesi (epidural, spinal, TAP-blockader, lokal anestetika i sårkanter eller intraabdominella katetrar) rekommenderas beroende på operationens art. Epidural anestesi minskar såväl utvecklingen av kirurgisk stress som behovet av orala opioider och har traditionellt rekommenderats inom ERAS-vård. En nyligen publicerad studie har visat en association mellan användning av epidural och längre PFS och OS [11]. Epidural används utbrett i Sverige vid större äggstockscancerkirurgi med god effekt. Epidural har också potentiella negativa effekter med ökad risk för övervätskning p.g.a. blodtrycksfall, förhindrande av mobilisering och urinretention. Internationellt är användningen inte uniform och är under diskussion inom gynekologisk onkologisk kirurgi [12].
13. **Tidig aktiv mobilisering** (< 24 timmar) rekommenderas med tydliga mål för mobiliseringen per dag. Hypotesen är att tidig mobilisering minskar pulmonella komplikationer, motverkar muskelatrofi och venösa trombosor, och stimulerar tarmrörelser.
14. **Förebyggande av ileus** i form av laxativa och/eller tuggummi.
15. **Undvika postoperativa drän:** Det finns ingen evidens för att postoperativa drän vid kolorektal kirurgi skyddar mot anastomosläckage eller leder till tidigare åtgärd vid postoperativ blödning, varför det inte rekommenderas. Det finns inga studier vid äggstockscancerkirurgi och det är oklart om dessa rekommendationer kan översättas direkt till denna patientgrupp med stor extensiv kirurgi av peritoneala ytor och ascitesbildning. Vidare studier behövs. Däremot visar studier att drän inte skyddar mot lymfocelen eller läckage vid lymfkörtelutrymning.
16. **Tidig dragning av urinkateter** (< 24 timmar) rekommenderas generellt, då det inte visat sig ge mer urinretention och ger färre infektioner. Undantaget är radikal hysterektomi.
17. **Perioperativ nutritionsbehandling** (pre- + postoperativt)
Nutrition är en central del i ERAS-konceptet [1, 2, 13] och mer utförliga rekommendationer finns publicerat av The European Society for Clinical Nutrition and Metabolism [14]:

Flertalet patienter med äggstockscancer diagnostiseras med spridd sjukdom och är i stor risk för malnutrition. Malnutrition är en oberoende riskfaktor för postoperativa komplikationer, förlängd vårdtid och dödlighet. Alla patienter bör därför bedömas avseende nutritionsstatus preoperativt. Malnutrition definieras som: BMI < 18,5, vikt förlust > 5–10 %, NRS > 5 (nutritional risk screening [\[15\]](#)) eller S-albumin < 30.

Både preoperativ och postoperativ nutritionsbehandling varierar i längd mellan olika studier, varför det är svårt att jämföra utfallet av nutritionsbehandling i studier men också att utvärdera utfallet av enbart preoperativ nutritionsbehandling.

Preoperativt rekommenderas oral/enteral nutrition i första hand, och näringsdrycker bör ges till alla med malnutrition. Parenteral nutrition har sin plats hos de mest malnutrierade när tillräcklig mängd kalorier inte kan intas oralt. Det är inte klarlagt hur länge behandlingen bör fortgå, men i dag rekommenderas minst 7–14 dagar. Dietist bör kopplas in tidigt.

Studier visar att intag av klara drycker fram till 2 timmar innan kirurgi varken ökar magsäcksinnehållet, sänker pH eller ökar aspirationsrisken i samband med sövning. De officiella riktlinjerna från European Society of Anaesthesiology, rekommenderar därför intag av klara drycker fram till 2 timmar och fast föda till 6 timmar innan induktion, vid planerad kirurgi, där patienten inte förväntas ha en klart fördröjd tömning av magsäcken [\[16\]](#).

Rutinmässigt intag av koncentrerad dryck av komplexa kolhydrater, vanligen kallat ”kolhydratladdning” (400 ml, 12,5 % maltodextrin) rekommenderas 2–3 timmar före anestesi. Detta har visat sig reducera preoperativ törst, hunger och ångest, minska postoperativ insulinresistens, och ge minskad förlust av kväve, protein och muskelstyrka. Vid svårighet att äta fullt rekommenderas även kolhydratladdning kvällen före operation. Nyttan för patienter med diabetes är mer oklar, men kolhydratladdning kan ges med viss försiktighet tillsammans med adekvat diabetesmedicinering.

Tidigt matintag efter operation (inom ett par timmar efter operation till < 24 timmar beroende av ingreppets art) eftersträvas då det visat sig ge snabbare återhämtning av tarmfunktion utan risk för anastomosläckage, färre infektioner, kortare vårdtider och lägre dödlighet. Mängden bör anpassas till patientens situation, ålder och ingreppets art.

Nutritionsbehandling postoperativt rekommenderas vid malnutrition preoperativt och för de med risk att utveckla malnutrition postoperativt (definierat som att inte förväntas kunna äta normalt under 5 dygn eller inta mindre än 50 % av önskat näringsintag under mer än 7 dagar postoperativt). I första hand rekommenderas oralt näringstillskott men om det inte är möjligt parenteralt.

Referenser

1. Nelson G, Altman AD, Nick A, Meyer LA, Ramirez PT, Ahtari C, et al. Guidelines for pre- and intra-operative care in gynecologic/oncology surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS(R)) Society recommendations--Part I. Gynecologic oncology. 2016;140(2):313-22.
2. Nelson G, Altman AD, Nick A, Meyer LA, Ramirez PT, Ahtari C, et al. Guidelines for postoperative care in gynecologic/oncology surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS(R)) Society recommendations--Part II. Gynecologic oncology. 2016;140(2):323-32.
3. Oppedal K, Moller AM, Pedersen B, Tonnesen H. Preoperative alcohol cessation prior to elective surgery. The Cochrane database of systematic reviews. 2012(7):Cd008343.
4. Thomsen T, Villebro N, Moller AM. Interventions for preoperative smoking cessation. The Cochrane database of systematic reviews. 2014(3):Cd002294.
5. Amato A, Pescatori M. Perioperative blood transfusions for the recurrence of colorectal cancer. The Cochrane database of systematic reviews. 2006(1):Cd005033.
6. Manning-Geist BL, Alimena S, Del Carmen MG, Goodman A, Clark RM, Growdon WB, et al. Infection, thrombosis, and oncologic outcome after interval debulking surgery: Does perioperative blood transfusion matter? Gynecologic oncology. 2019;153(1):63-7.
7. Gustafsson UO, Scott MJ, Hubner M, Nygren J, Demartines N, Francis N, et al. Guidelines for Perioperative Care in Elective Colorectal Surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS((R))) Society Recommendations: 2018. World journal of surgery. 2019;43(3):659-95.
8. Mokri B, Mariani A, Heit JA, Weaver AL, McGree ME, Martin JR, et al. Incidence and predictors of venous thromboembolism after debulking surgery for epithelial ovarian cancer. International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society. 2013;23(9):1684-91.
9. Wagner BE, Langstraat CL, McGree ME, Weaver AL, Sarangi S, Mokri B, et al. Beyond prophylaxis: Extended risk of venous thromboembolism following primary debulking surgery for ovarian cancer. Gynecologic oncology. 2019;152(2):286-92.
10. ACOG Practice Bulletin No. 195: Prevention of Infection After Gynecologic Procedures. Obstetrics and gynecology. 2018;131(6):e172-e89.
11. Tseng JH, Cowan RA, Afonso AM, Zhou Q, Iasonos A, Ali N, et al. Perioperative epidural use and survival outcomes in patients undergoing primary debulking surgery for advanced ovarian cancer. Gynecologic oncology. 2018;151(2):287-93.
12. Meyer LA, Lasala J, Iniesta MD, Nick AM, Munsell MF, Shi Q, et al. Effect of an Enhanced Recovery After Surgery Program on Opioid Use and Patient-Reported Outcomes. Obstetrics and gynecology. 2018;132(2):281-90.
13. Gustafsson UO, Scott MJ, Schwenk W, Demartines N, Roulin D, Francis N, et al. Guidelines for perioperative care in elective colonic surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS((R))) Society recommendations. World journal of surgery. 2013;37(2):259-84.
14. Weimann A, Braga M, Carli F, Higashiguchi T, Hubner M, Klek S, et al. ESPEN guideline: Clinical nutrition in surgery. Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland). 2017;36(3):623-50.
15. Kondrup J, Rasmussen HH, Hamberg O, Stanga Z. Nutritional risk screening (NRS 2002): a new method based on an analysis of controlled clinical trials. Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland). 2003;22(3):321-36.

16. Smith I, Kranke P, Murat I, Smith A, O'Sullivan G, Soreide E, et al. Perioperative fasting in adults and children: guidelines from the European Society of Anaesthesiology. *European journal of anaesthesiology*. 2011;28(8):556-69.

BILAGA 8

Tidigare revideringar

2022-01-11 Version 4.0

Uppdaterade rekommendationer vid avancerad äggstockscancer, se avsnitt [11.3.2 Medikamentell onkologisk primärbehandling vid stadium II–IV](#), där de viktigaste nyheterna är:

- Förutom BRCA-screening rekommenderas nu även HRD-test av tumören vid diagnos.
- Tydligare definition av låg- och högriskgrupp vid avancerad äggstockscancer (se avsnitt [11.3.2 Medikamentell onkologisk primärbehandling vid stadium II–IV](#)).
- För lågriskpatienter, BRCAwt/HRD-positiv eller BRCAwt/okänd HRD-status med höggradig histologi rekommenderas underhållsbehandling med K niraparib.
- För både låg- och högriskpatienter med BRCA-positiv höggradig äggstockscancer, stadium III–IV, rekommenderas, förutom underhållsbehandling med T olaparib, även alternativet med K niraparib.
- För högriskpatienter med BRCA-positiv eller BRCAwt/HRD-positiv höggradig äggstockscancer och som fått cytostatikabehandling i kombination med bevacizumab, är även ett alternativ underhållsbehandling med T olaparib i kombination med bevacizumab.
- För högriskpatienter med BRCAwt/HRD-positiv höggradig äggstockscancer som inte bedöms lämpliga för att få bevacizumab eller patienter med BRCAwt/okänd HRD-status höggradig äggstockscancer rekommenderas underhållsbehandling med K niraparib.

Nytt eget avsnitt om omvårdnad vid behandling med PARP-hämmare, se avsnitt [16.5.9 Perifer neuropati](#).

Smärre justeringar i avsnitten [6.2 Ärftlighet](#) och [6.3 Uppföljning och omhändertagande vid ärftlighet för äggstockscancer](#), där PALB2-mutationen inkluderats.

Avsnitt [12.4 Angiogeneshämmare](#) har uppdaterats.

2020-06-01

- PARP-hämmaren olaparib rekommenderas till kvinnor med BRCA-muterad höggradig epitelial äggstockscancer stadium III–IV som underhållsbehandling vid komplett remission eller partiell respons på platinumkombination som del av primärbehandlingen. Se avsnitt [11.3.4 PARP-hämmare](#) med underavsnitt.
- Mindre förtydliganden och korrigeringar.
- Texten 2.4 Lagstöd är tillagd (samma text i samtliga nationella vårdprogram).

2019-04-15

Nytt i reviderade version är följande:

- Att BRCA mutationsanalys på tumör rekommenderas vid all epitelial äggstockscancer (förutom mucinös och borderline) vid primärdiagnostik av äggstockscancer.

- Seröst tubar-intraepitelialt karcinom (STIC) är ett förstadium till höggradig serös cancer och ett avsnitt om handläggning av STIC är tillagt.
- Gällande primär lokalisation av höggradig serös cancer är tuban att betrakta som primärt ursprung om den är involverad i tumören eller innehåller STIC, medan äggstocken anses som primärt ursprung om tuban inte är involverad. Peritoneum bedöms som ursprung om varken tuban eller äggstocken är tumörens engagerad.
- Koppling till Standardiserat vårdförlopp är inlagt.
- Vid primärdiagnostik är "simple rules" och "pattern recognition" inlagt som tillägg till RMI.
- Patologiskrivningarna om höggradig serös cancer (HGSC) och låggradig serös cancer (LGSC) är förtydligade.
- Kirurgisk behandling är omskrivet: Vid låggradig serös cancer och vid högt differentierad endometrioid cancer stadium IC rekommenderas inte lymfkörtelutrymning. Vid spridd äggstockscancer stadium II–IV rekommenderas inte lymfkörtelutrymning om inte förstorade lymfkörtlar hittas. Ett avsnitt om ERAS är tillagt.
- Adjuvant cytostatikabehandling rekommenderas inte vid mucinös äggstockscancer stadium IC.
- Medicinsk behandling är omskrivet, där de väsentliga förändringarna är inlagda under angiogeneshämmare och PARP-hämmare.
- Underhållsbehandling med PARP-hämmare rekommenderas för patienter med platinumkänsligt återfall som svarat med partiell eller komplett remission på platinumbaserad cytostatikabehandling vid återfall (> 6 månader efter avslutad behandling) av höggradig äggstockscancer.
- Omvårdnad, Min vårdplan, egenvård och cancerrehabilitering är ytterligare utvecklat.



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