



# Ovariecancer

–epidemiologi, arvelige faktorer, screening, sygdomsforløb, stadieinddeling og overlevelse

## Version 1.0

### **GODKENDT**

#### **Faglig godkendelse**

31. juni 2019 (DMCG)

#### **Administrativ godkendelse**

18. september 2020 (Sekretariatet for Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet)

### **REVISION**

Planlagt: 30. juni 2022

### **INDEKSERING**

DGCG, c. ovarii, epidemiologi

# Indholdsfortegnelse

Indholdsfortegnelse .....	1
1. Anbefalinger (Quick guide).....	2
Arvelige faktorer .....	2
Screening .....	2
2. Introduktion .....	3
Stadieinddeling.....	5
Overlevelse .....	6
3. Grundlag .....	7
Arvelige faktorer .....	7
Screening for ovariecancer.....	9
4. Referencer .....	11
5. Metode .....	14
6. Monitorering .....	15
7. Bilag .....	16
8. Om denne kliniske retningslinje.....	18

# 1. anbefalinger (Quick guide)

## Arvelige faktorer

1. **Kvinder, der er bærere af en BRCA1/2 mutation (kromosom 13 & 17) bør informeres om muligheden for profylaktisk salpingo-oophorectomi med hormonal substitution (B)**
2. **BRCA1/2-testning anbefales til alle patienter med epitelial ovariecancer enten ved diagnose eller recidiv (C)**
3. **Alle kvinder med ovariecancer kan tilbydes henvisning til genetisk rådgivning (C)**
4. **Kvinder fra familier med påvist Lynch syndrom eller mistænkt for at have HNPCC bør tilbydes gynækologisk screening (B)**
5. **Kvinder med MMR-genmutation bør tilbydes screening for endometriecancer i form af GU, transvaginal ultralydsskanning (ved patologisk fund af ovarier, også CA-125) og endometriebiopsi hvert 2. år fra 35 årsalderen (B)**

## Screening

6. **Screening for ovariecancer i baggrundsbefolkningen anbefales ikke (A)**

## 2. Introduktion

Denne retningslinje omfatter patienter med tuba-, ovarie- og primær peritonealcancer, der udgør ca. 450 nye tilfælde årligt. Herudover kommer ca. 150 tilfælde af borderline tumorer. Danmark har den næsthøjeste incidensrate af ovariecancer i verden (15 pr. 100.000 kvinder), og livstidsrisikoen er ca. 2 %. Medianalder for sygdomsdebut er 63 år, og 80 % er postmenopausale. Ovariecancer er den 4. hyppigste cancerdødsårsag hos kvinder.

### Formål

Det overordnede formål med retningslinjen er at understøtte en evidensbaseret kræftindsats af høj og ensartet kvalitet på tværs af Danmark.

### Patientgruppe

Patienter med epitelial tuba-, ovarie- og primær peritonealcancer.

### Målgruppe for brug af retningslinjen

Denne retningslinje skal primært understøtte det kliniske arbejde og udviklingen af den kliniske kvalitet, hvorfor den primære målgruppe er klinisk arbejdende sundhedsprofessionelle i det danske sundhedsvæsen.

Den kirurgiske behandling af patienter med gynækologiske kræftsygdomme varetages i Danmark på 4 højt specialiserede enheder i Odense, Århus, Ålborg og Rigshospitalet. Den ikke-kirurgiske behandling foregår på de onkologiske centre. Det overordnede mål for en centralisering af udredning og behandling af ovariecancerpatienter er forbedret overlevelse målt som langtidsoverlevelse/helbredelse og øget livskvalitet.

Behandlingen af gynækologiske cancerpatienter foregår i et tæt samarbejde mellem gynækologer, patologer og onkologer. Ligeledes er et formaliseret samarbejde med mange andre specialer herunder radiologi, nuklearmedicin, urologi, kirurgisk gastroenterologi og klinisk genetik vigtigt.

Uddannelse af eksperter i gynækologisk onkologi varetages tilsvarende på disse centre.

### Epidemiologi

Dette afsnit er baseret på 1 metaanalyse af kohortestudier, 2 metaanalyser af case-control studier, 3 reviews baseret på case-control studier, 1 databasestudie, 6 retrospektive kohortestudier, 2 case-control studier, 3 opgørelser og 1 katalog.

Langt størstedelen (over 90 %) af ovariecancertilfælde er af epitelial type (carcinomer). Talrige studier har gennem de senere år belyst, at "ovariecancer" er en heterogen gruppe med forskellig morfologi og biologisk forløb, hvor den største variation er relateret til histopatologien. Data fra blandt andet the Human Cancer Genome Atlas og fra Tothill et al understøtter en omfattende heterogenitet mellem individuelle high-grade serøse carcinomer (HGSC), men også, at der er en række subtyper inddelt efter genskspresion (3, 4) [2b hhv 5]. High-grade serøs tubar intraepitelial carcinom (STIC) i fimbriae, vurderes nu at være udgangspunktet for

high-grade serøs ovariecancer (type II) og primær peritoneal cancer navnlig blandt BRCA positive, men også hos ca. 50 % af kvinder med HGSC uden famililær disposition (5-7)[2b].

Ved salpingektomi af anden årsag end serøst carcinom i pelvis, findes hyppig forekomst af mutationer i p53 i fimbriae også hos kvinder uden BRCA/II mutation eller anden ovariecancer i familien (19-33 %) (8, 9) [3b-4].

Ætiologien til epitelial ovariecancer er multifaktoriel, og i langt hovedparten af tilfældene kan man i dag ikke angive nogen årsag. På baggrund af den nuværende viden menes ca. 25-40 % af ovariecancere at være genetisk betinget (10) [4]. En dansk undersøgelse har dog kun påvist BRCA I/II genmutation hos 5,8 % af kvinder med ovariecancer (11) [3a].

P-piller beskytter mod ovariecancer, så den relative risiko falder til omkring 0,5 ved brug i fem år (12, 13) [2a-3a]. Den beskyttende effekt, som vedvarer i mere end 15 år efter ophør med P-pillerne, synes at være størst, hvis brug påbegyndes inden 25-års alderen. Hvorvidt den beskyttende effekt også gælder for genetisk betinget ovariecancer, er ikke fuldt afklaret, men et enkelt studium taler herfor (14) [3b].

Flere fødsler og til dels også amning yder en vis beskyttelse mod udvikling af ovariecancer (2, 10, 15) [3b].

Såvel forudgående tubar ligation (1) [2b] som salpingektomi og hysterektomi synes at nedsætte risikoen for ovariecancer (2) [3b], specielt af endometrioid og clear cell type (16) [2b].

Væsentligste endogene risikofaktorer er paritet og infertilitet. Antallet af år med ovulation er positivt associeret med risikoen for at udvikle ovariecancer. Nulliparitet øger risikoen ca. 2 gange og infertilitet 2 - 2,5 gange (17, 18) [3a].

Flere eksogent relaterede risikofaktorer betydning er fortsat kontroversielle og kræver yderligere undersøgelser. Til de sidstnævnte hører brug af talkumpræparater på perineum og ren "unopposed" eksogen østrogenindtagelse. Ovulationsstimulerende behandling har tidligere været nævnt som en risikofaktor, men denne mistanke er frafaldet (19) [3a]. På trods af intens forskning er der ikke i de senere år fundet yderligere faktorer, der kan belyse ætiologien til epitelial ovariecancer.

### Sygdomsforløb

Afsnittet er baseret på 1 review, 1 case-control studie, 1 opgørelse, 1 observationelt studie og 1 international årsrapport (FIGO 2016)(41).

Ca. 70-80 % af patienter med epitelial ovariecancer har på diagnosetidspunktet lokal spredning eller avanceret sygdom (st. II-IV). Over halvdelen af disse patienter har haft symptomer i mindre end 6 måneder. På grund af ovariernes frie beliggenhed i det lille bækken kan en ovarietumor være af betydelig størrelse, før den bliver symptomgivende. Tidlige stadier af sygdommen er derfor praktisk taget asymptomatiske, og nogle ovarietumorer bliver opdaget tilfældigt ved rutinemæssig gynækologisk undersøgelse (42-45) [3a-4].

Epiteliale tumorer spredes hyppigst ved direkte vækst til peritoneum eller ved lymfogen spredning. Hæmatogen spredning er sjælden.

Symptomatologien ved epitelial ovariecancer er ukarakteristisk, men følgende symptomer forekommer ofte:

- Abdominal udspilethed, tyngdefornemmelse og spændthed
- Øget abdominalomfang
- Nedsat appetit/kvalme
- Obstipation/subileus/ileus

- Hyppig vandladning
- Træthed
- Dyspnoe
- Dyb venøs trombose i underekstremiteterne.
- Sjældent ses paraneoplastiske fænomener i form af symptomer fra hud (acanthosis nigrans, akut neutrofil dermatose mm.), bindevæv (dermatomyositis og fasciitis), CNS (akut cerebellar degeneration) eller hæmatologisk (DIC).

Den primære behandling af ovariecancer er kirurgisk, hvor målet er korrekt stadieinddeling og radikal operation. Langt de fleste patienter tilbydes adjuverende kemoterapi. Efter operation og evt. kemoterapi vil 60-80 % af patienterne opnå klinisk komplet eller partielt respons. Ca. 80 % af disse patienter vil dog få recidiv, de fleste inden for to år efter afsluttet kemoterapi. Langtidsoverlevelsen er afhængig af sygdomsstadiet på diagnosetidspunktet.

Prognostiske faktorer forbundet med dårlig prognose (41) [4]:

- High grade serøse karcinomer
- Avanceret stadium, navnlig non-serøse karcinomer
- Lavt og udifferentieret tumor
- Makroskopisk resttumor efter operation
- Dårlig performance status
- Høj alder
- Tilstedeværelse af ascites
- Høj postoperativ CA-125
- Udbredt karcinose.

## Stadieinddeling

FIGO klassifikationen 2013 (For detaljer, se venligst Bilag 1)

*St. I Tumor begrænset til ovarie ell tuba (fimbriae)*

IA = Tumor begrænset til et ovarie

IB = Tumor begrænset til ovarier

IC1= kirurgisk spild, inklusiv kontrolleret tømning

IC2 = spontan ruptur, overfladevækst

IC3 = tumorceller i skyllevæske/ascites

*St. II Tumor på et eller to ovarier med spredning i det lille bækken*

IIA= spredning til øvrige genitalier

IIB= anden peritoneal spredning i det lille bækken, incl sigmoideum\*

*St. III Tumor på et eller to ovarier med spredning uden for det lille bækken og/eller retroperitoneale lymfeknuder*

IIIA1= metastaser til retroperitoneale lymfeknuder

IIIA(i)  $\leq$  10 mm

IIIA (ii)  $>$  10mm

IIIA2= mikroskopisk tumor uden for det lille bækken, +/- lymfeknudemetastaser

IIIB= Makroskopisk tumor  $\leq$  2 cm, +/- lymfeknudemetastaser

IIIC= Makroskopisk tumor  $>$  2 cm, +/- lymfeknudemetastaser

*St. IV Tumor uden for abdominalhulen*

IVA= Pleuravæske med tumorceller.

IVB= Parenkymatøse metastaser og metastaser til extraabdominale organer, ingvinale eller andre extraabdominale

lymfeknuder, transmural tarminvolvering, dvs. indvækst i mucosa, evt. til lumen, lungemetastaser, knoglemetastaser og umbilikal eller anden hud-metastase.

## Overlevelse

*Fem-års overlevelse for patienter med epitelial ovariecancer i henhold til stadium:*

Internationale opgørelser      DGCD 2005-2014

Stadium I ca. 85 %	86 %
Stadium II ca. 65 %	68 %
Stadium III ca. 40 %	36 %
Stadium IV ca. 20 %	25 %

Overlevelsestallene er ikke umiddelbart sammenlignelige, da internationale undersøgelser er baseret på selekterede patientgrupper, mens DGCD tal repræsenterer populationsresultater i Danmark.

## 3. Grundlag

### Arvelige faktorer

1. **Kvinder, der er bærere af en BRCA1/2 mutation (kromosom 13 & 17) bør informeres om muligheden for profylaktisk salpingo-oophorectomi med hormonal substitution (B)**
2. **BRCA1/2-testning bør tilbydes til alle patienter med epitelial ovariecancer enten ved diagnose eller recidiv (C)**
3. **Alle kvinder med ovariecancer kan tilbydes henvisning til genetisk rådgivning (C)**
4. **Kvinder fra familier med påvist Lynch syndrom eller mistænkt for at have HNPCC bør tilbydes gynækologisk screening (B)**
5. **Kvinder med MMR-genmutation bør tilbydes screening for endometriecancer i form af GU, transvaginal ultralydsskanning (ved patologisk fund af ovarier, også CA-125) og endometriebiopsi hvert 2. år fra 35 årsalderen (B)**

### Litteratur og evidensgennemgang

Dette afsnit er baseret på 2 reviews baseret på kohortestudier, 2 nationale guidelines, 3 databasestudier, 5 retrospektive kohortestudier, 2 opgørelser og 2 ekspertvurderinger.

Bryst-ovarie cancer syndrom (BRCA1/2; kromosom 13 & 17). Ved dette syndrom, som er langt den hyppigste form for arvelig ovariecancer, er livstidsrisikoen for brystkræft 56 - 87 % ved BRCA-1 mutation og 28 - 85 % ved BRCA-2 mutation. Livstidsrisikoen for ovariecancer er 20 - 60 % ved BRCA1 mutation og 10 - 27 % ved BRCA-2 mutation (20) [2b]. Gennemsnitsalderen på diagnosetidspunktet for ovariecancer er 52 år for kvinder med BRCA-1 mutation og 61 år for kvinder med BRCA-2 mutation, hvilket er yngre end i normalbefolkningen (21) [2c]. BRCA1/2 bærere har muligvis en øget risiko for andre kræftsygdomme, herunder pancreascancer, prostatacancer og malignt melanom (22) [5]. Kvinder med mutationer har også højere risiko for tuba- og peritonealt HGSC, mens det ikke synes at gælde for mucinøse tumorer og borderline tumorer (23). Stort set alle ovariecarcinomer er associeret med BRCA mutation er HGSC, som oftest diagnosticeres i et avanceret stadium (24) [4].

Effekten af denne behandling er baseret på case kontrol undersøgelser [3b]. Det optimale tidspunkt for et eventuelt profylaktisk indgreb er ikke velbelyst. Indtil 40-års alderen er risikoen for ovariecancer lav, også hos såkaldte høj-risiko kvinder. Hvis kvinden samtidigt ønsker en optimal risikoreduktion for at udvikle mamma cancer skal indgrebet formentlig udføres inden 35-års alderen. Der foreligger ikke en international konsensus om indgrebets omfang, men det bør som minimum omfatte fjernelse af både tubae og ovarier. Det er en



gynækologisk specialstopgave sammen med kvinden at vurdere, om den mest optimale behandling vil være en hystero- salpingo-oophorectomi. Det kan hos nogle være mest hensigtsmæssigt også at fjerne uterus af hensyn til mulighed for hormonal substitutionsbehandling med rent østrogen. På baggrund af STIC-teorien kunne man hos præmenopausale, familiært disponerede kvinder, der ikke ønsker flere børn, overveje profylaktisk bilateral salpingectomi, fulgt af oohorectomi ved 40 årsalderen, men der foreligger ikke randomiserede studier, der underbygger en sådan anbefaling.

Alle kvinder med ovariecancer kan tilbydes henvisning til genetisk rådgivning. Evidencen omkring dette og hvordan genetisk rådgivning og germline/somatisk BRCA-test foretages er beskrevet i en separat RKKP guideline.

HNPCC (hereditær non-polyposis colorectal cancer / Lynch Syndrome, LS) er en autosomal dominant arvelig tilstand, forårsaget af mutationer i DNA-reparationsgener, de såkaldte mismatch repair gener (MMR) lokaliseret på kromosomerne 2, 3, 5 og 7. Tilstanden øger risikoen for udvikling af multiple cancers, primært colorektal cancer (CRC) og endometriecancer (EC) (samt cancers i en række andre organer: ovarier, ventrikel, tyndtarm, øvre urinveje, lever-galdeveje, hjernen og huden). Tilstanden er et af de hyppigste arvelige cancersyndromer. Kvinder med mutationer i MMR-gener har en 30–60% livstidsrisiko for EC (afhængig af den specifikke gendefekt) mod 3% i baggrundsbefolkningen, og op til 40% livstidsrisiko for kolorektal cancer (mod 3% i baggrundsbefolkning). Medianalderen ved EC-diagnosen er 48–54 år hos kvinder med Lynch syndrom mod 62 år ved sporadisk cancer. Ovariecancer (OC) optræder med en livstidsrisiko på 7–12 % hos kvinder med Lynch syndrom (1-2 % i baggrundsbefolkningen), og medianalderen ved diagnosen er lav; 48 år mod 65 år ved sporadisk OC (25-28) [2c-4] LS-relaterede OC er langt overvejende non-serøse typer (clear celle og endometrioid karcinom) (29) [2b].

Alle kvinder med påvist Lynch syndrom eller mistænkt for at have HNPCC har pga. den øgede risiko for EC været anbefalet gynækologisk screening siden 1991 i Danmark og internationalt (30) [2a].

Resultaterne af de danske gynækologiske HNPCC-screeningsundersøgelser fra 1991-2013 viste, at forekomsten af EC var 10 gange højere hos MMR-mutationsbærere sammenlignet med kvinder fra familier mistænkt for HNPCC. Den yngste kvinde med EC var 39 år gammel, og den yngste kvinde med OC var 37 år gammel på diagnosetidspunktet (31) [2c].

I øjeblikket er der ingen effektive undersøgelser for screening af ovariecancer i LS-familier. Et enkelt multinationalt studie viser, at patienter med LS-relateret ovariecancer har en bedre prognose sammenlignet med både patienter med BRCA1/2 mutation og patienter med sporadisk ovariecancer, dette formentlig fordi, LS ovariecancer typisk er endometrioid karcinomer og clear cell – begge langt oftere diagnosticeret i stadium I.

Forfatterne konkluderede, at livstidsrisikoen for at dø af OC er omkring 2 % for MMR-mutationsbærere (32) [2a]. I flere arbejder pointeres det, at der aldrig er påvist en overlevelsesgevinst ved screening for ovariecancer med måling af CA-125 og TVU, ej heller i en risikopopulation. De fleste nationale selskaber, anbefaler årlige GU og TVU til risikokvinder i Lynch familier (33, 34).

HNPCC-guideline anbefaler alle kvinder med MMR-genmutation screening for EC i form af GU, transvaginal

ultralydsskanning (ved patologisk fund af ovarier, også CA-125) og endometriebiopsi hvert 2. år fra 35 årsalderen (35).

### Patientværdier og – præferencer

Anbefalingerne om gentest formodes at være præferencefølsomme, fordi bevidstheden om en iboende gendefekt får konsekvenser for de fleste og for deres familie. Der vil derfor være både til- og fra- valg af gentest. Da gentest nu har fået en behandlingsmæssig konsekvens, vil flere patienter forventes at tage imod tilbuddet om genetisk rådgivning og test fremover.

Anbefalingerne om screening af disponerede kvinder er præferencefølsomme, idet det kræver god compliance at deltage i et screeningsprogram. Screening kan være forbundet med angst både ved at deltage og ved at fravælge screeningstilbuddet.

Anbefalingerne om profylaktisk fjernelse af æggestokke/ledere er præferencefølsomme, da det har betydning for kvindes opfattelse af sin krop, medfører følgevirkninger (hormontab) og indebærer en operationsrisiko. Der vil derfor være både til- og fra- valg af denne profylakse afhængig af alder, familær erfaring og andre personlige forhold.

### Rationale

Overordnet har anbefalingerne til sigte at forebygge udvikling af ovariecancer hos disponerede kvinder, samt optimere behandlingen.

Der blev i formuleringen af anbefaling 1 lagt vægt på, at evidensen fra case-control studier viser, at kvinder, der er bærere af en BRCA1/2 mutation, bør informeres om muligheden for profylaktisk salpingo-oophorectomi med hormonal substitution. Evidensen tager udgangspunkt i den høje livstidsrisiko for udvikling af ovariecancer samt gennemsnitsalderen for diagnose.

### Bemærkninger og overvejelser

Den genetisk test og rådgivning kræver ensartede landsdækkende tilbud. Anbefalingen vil medføre et øget behov for ressourcer hos onkologer, genetikere og patologer.

## Screening for ovariecancer

### 6. Screening for ovariecancer i baggrundsbefolkningen anbefales ikke (A)

#### Litteratur og evidensgennemgang

Anbefalingerne i dette afsnit er baseret på 3 randomiserede studier, 1 testvalideringsstudie og 1 systematisk review.

På grund af den generelt dårlige prognose for patienter med epitelial ovariecancer har man fra flere sider arbejdet med screening for ovariecancer. Dette vanskeliggøres af ovariernes placering i det lille bækken, den lave hyppighed af sygdommen og mangel på nøjagtige og følsomme screeningsmetoder.

Der er i løbet af de seneste år lavet flere store screeningsundersøgelser, hvor det gennemgående stadig er en kombineret anvendelse af tumormarkøren CA 125 og en ultralydsscanning, som synes at være den mest brugbare metode til at screene for ovariecancer (36) [1b], men andre modaliteter har også været forsøgt (37) [2a]. Ved screening af ikke-disponerede kvinder med CA-125 og ultralydsscanning kan man dog risikere at operere mindst 10 kvinder med benigne ovarietumorer for hvert tilfælde af ovariecancer, man finder, og screening for ovariecancer foretages ikke rutinemæssigt i Danmark, da man savner evidens for, om dette påvirker overlevelsen. Den engelske UKCTOCS undersøgelse, kunne efter 14 år follow up påvise en ikke-signifikant øget overlevelse ved årlig multimodal screening, når prevalent cases blev ekskluderet (38) [1b]. En speciel undergruppe udgøres af kvinder med familiær disposition til ovariecancer. I denne højrisikogruppe vil antallet af falsk positive screeningsresultater være mindre, end hvis der screenes blandt ikke-disponerede (37, 39) [2a,1b]. Ved at screene kvinder med udtalt familiær disposition til ovariecancer, kan man således forvente, at der skal opereres ca. fire raske kvinder for hver ovariecancer, der diagnosticeres (således højere positiv prædiktiv værdi) (40) [1b]. Ingen undersøgelser har påvist en overlevelsesegevinst ved screening [1b].

### Patientværdier og – præferencer

Se afsnittet tidligere side 9.

### Rationale

Der blev i formulering af anbefalingen lagt vægt på, at der ikke foreligger velgennemførte randomiserede studier, hvor screening i baggrundspopulationen kan anbefales. Screening vil således på nuværende, indtil en mere præcis diagnostisk test foreligger, være forbundet med høj risiko for både overdiagnostik og overbehandling.

## 4. Referencer

1. Falconer H, Yin L, Gronberg H, Altman D. Ovarian cancer risk after salpingectomy: a nationwide population-based study. *J Natl Cancer Inst.* 2015;107(2).
2. Look KY. Epidemiology, etiology and screening of ovarian cancer. In: Wilkins LW, editor. *Ovarian Cancer*: Lipincott Williams & Wilkins; 2001. p. 167-80.
3. Rosenblatt KA, Thomas DB. Reduced risk of ovarian cancer in women with a tubal ligation or hysterectomy. The World Health Organization Collaborative Study of Neoplasia and Steroid Contraceptives. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1996;5(11):933-5.
4. Tothill RW, Tinker AV, George J, Brown R, Fox SB, Lade S, et al. Novel molecular subtypes of serous and endometrioid ovarian cancer linked to clinical outcome. *Clin Cancer Res.* 2008;14(16):5198-208.
5. Cancer Genome Atlas Research N. Integrated genomic analyses of ovarian carcinoma. *Nature.* 2011;474(7353):609-15.
6. Piek JM, van Diest PJ, Zweemer RP, Jansen JW, Poort-Keesom RJ, Menko FH, et al. Dysplastic changes in prophylactically removed Fallopian tubes of women predisposed to developing ovarian cancer. *J Pathol.* 2001;195(4):451-6.
7. 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. *J Clin Oncol.* 2007;25(25):3985-90.
8. Kindelberger DW, Lee Y, Miron A, Hirsch MS, Feltmate C, Medeiros F, et al. Intraepithelial carcinoma of the fimbria and pelvic serous carcinoma: Evidence for a causal relationship. *Am J Surg Pathol.* 2007;31(2):161-9.
9. Shaw PA, Rouzbahman M, Pizer ES, Pintilie M, Begley H. Candidate serous cancer precursors in fallopian tube epithelium of BRCA1/2 mutation carriers. *Mod Pathol.* 2009;22(9):1133-8.
10. Lee Y, Miron A, Drapkin R, Nucci MR, Medeiros F, Saleemuddin A, et al. A candidate precursor to serous carcinoma that originates in the distal fallopian tube. *J Pathol.* 2007;211(1):26-35.
11. Pearce CL, Stram DO, Ness RB, Stram DA, Roman LD, Templeman C, et al. Population distribution of lifetime risk of ovarian cancer in the United States. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2015;24(4):671-6.
12. Sogaard M, Kjaer SK, Gayther S. Ovarian cancer and genetic susceptibility in relation to the BRCA1 and BRCA2 genes. Occurrence, clinical importance and intervention. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2006;85(1):93-105.
13. Hatzipetros I, Gocze PM, Farkas B. Oral contraceptive pills as primary prevention for ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 2013;122(5):1114.
14. Franceschi S, Parazzini F, Negri E, Booth M, La Vecchia C, Beral V, et al. Pooled analysis of 3 European case-control studies of epithelial ovarian cancer: III. Oral contraceptive use. *Int J Cancer.* 1991;49(1):61-5.
15. Narod SA, Risch H, Moslehi R, Dorum A, Neuhausen S, Olsson H, et al. Oral contraceptives and the risk of hereditary ovarian cancer. Hereditary Ovarian Cancer Clinical Study Group. *N Engl J Med.* 1998;339(7):424-8.
16. Hunn J, Rodriguez GC. Ovarian cancer: etiology, risk factors, and epidemiology. *Clin Obstet Gynecol.* 2012;55(1):3-23.
17. Diergaarde B, Kurta ML. Use of fertility drugs and risk of ovarian cancer. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2014;26(3):125-9.
18. Vlahos NF, Economopoulos KP, Creatsas G. Fertility drugs and ovarian cancer risk: a critical review of the literature. *Ann N Y Acad Sci.* 2010;1205:214-9.
19. Ness RB, Cramer DW, Goodman MT, Kjaer SK, Mallin K, Mosgaard BJ, et al. Infertility, fertility drugs, and ovarian cancer: a pooled analysis of case-control studies. *Am J Epidemiol.* 2002;155(3):217-24.

20. Chen S, Iversen ES, Friebel T, Finkelstein D, Weber BL, Eisen A, et al. Characterization of BRCA1 and BRCA2 mutations in a large United States sample. *J Clin Oncol*. 2006;24(6):863-71.
21. 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.
22. Mersch J, Jackson MA, Park M, Nebgen D, Peterson SK, Singletary C, et al. Cancers associated with BRCA1 and BRCA2 mutations other than breast and ovarian. *Cancer*. 2015;121(2):269-75.
23. Lakhani SR, Manek S, Penault-Llorca F, Flanagan A, Arnout L, Merrett S, et al. Pathology of ovarian cancers in BRCA1 and BRCA2 carriers. *Clin Cancer Res*. 2004;10(7):2473-81.
24. Prat J, Ribe A, Gallardo A. Hereditary ovarian cancer. *Hum Pathol*. 2005;36(8):861-70.
25. Lynch HT, Lynch PM, Lanspa SJ, Snyder CL, Lynch JF, Boland CR. Review of the Lynch syndrome: history, molecular genetics, screening, differential diagnosis, and medicolegal ramifications. *Clin Genet*. 2009;76(1):1-18.
26. Baglietto L, Lindor NM, Dowty JG, White DM, Wagner A, Gomez Garcia EB, et al. Risks of Lynch syndrome cancers for MSH6 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst*. 2010;102(3):193-201.
27. Bonadona V, Bonaiti B, Olschwang S, Grandjouan S, Huiart L, Longy M, et al. Cancer risks associated with germline mutations in MLH1, MSH2, and MSH6 genes in Lynch syndrome. *JAMA*. 2011;305(22):2304-10.
28. Quehenberger F, Vasen HF, van Houtwelingen HC. Risk of colorectal and endometrial cancer for carriers of mutations of the hMLH1 and hMSH2 gene: correction for ascertainment. *J Med Genet*. 2005;42(6):491-6.
29. Ketabi Z, Bartuma K, Bernstein I, Malander S, Gronberg H, Bjorck E, et al. Ovarian cancer linked to Lynch syndrome typically presents as early-onset, non-serous epithelial tumors. *Gynecol Oncol*. 2011;121(3):462-5.
30. Vasen HF, Blanco I, Aktan-Collan K, Gopie JP, Alonso A, Aretz S, et al. Revised guidelines for the clinical management of Lynch syndrome (HNPCC): recommendations by a group of European experts. *Gut*. 2013;62(6):812-23.
31. Ketabi Z, Gerdes AM, Mosgaard B, Ladelund S, Bernstein I. The results of gynecologic surveillance in families with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Gynecologic oncology*. 2014;133(3):526-30.
32. Grindedal EM, Renkonen-Sinisalo L, Vasen H, Evans G, Sala P, Blanco I, et al. Survival in women with MMR mutations and ovarian cancer: a multicentre study in Lynch syndrome kindreds. *J Med Genet*. 2010;47(2):99-102.
33. Russo A, Calo V, Bruno L, Rizzo S, Bazan V, Di Fede G. Hereditary ovarian cancer. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2009;69(1):28-44.
34. Evans DG, Gaarenstroom KN, Stirling D, Shenton A, Maehle L, Dorum A, et al. Screening for familial ovarian cancer: poor survival of BRCA1/2 related cancers. *J Med Genet*. 2009;46(9):593-7.
35. Benny Andreasson IBJSCTCA-MGUJKJHJKZKJSDS. Lynch syndrom og gynækologisk cancer. 2015.
36. 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.
37. Bell R, Petticrew M, Luengo S, Sheldon TA. Screening for ovarian cancer: a systematic review. *Health Technol Assess*. 1998;2(2):i-iv, 1-84.
38. 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.
39. Menon U, Ryan A, Kalsi J, Gentry-Maharaj A, Dawney A, Habib M, et al. Risk Algorithm Using Serial Biomarker Measurements Doubles the Number of Screen-Detected Cancers Compared With a Single-Threshold Rule in the United Kingdom Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening. *J Clin Oncol*. 2015;33(18):2062-71.
40. Jacobs IJ, Skates SJ, MacDonald N, Menon U, Rosenthal AN, Davies AP, et al. Screening for ovarian cancer: a pilot randomised controlled trial. *Lancet*. 1999;353(9160):1207-10.

41. Heintz AP, Odicino F, Maisonneuve P, Quinn MA, Benedet JL, Creasman WT, et al. Carcinoma of the ovary. FIGO 26th Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer. *Int J Gynaecol Obstet.* 2006;95 Suppl 1:S161-92.
42. Brain KE, Smits S, Simon AE, Forbes LJ, Roberts C, Robbe IJ, et al. Ovarian cancer symptom awareness and anticipated delayed presentation in a population sample. *BMC Cancer.* 2014;14:171.
43. Seibaek L, Petersen LK, Blaakaer J, Hounsgaard L. Symptom interpretation and health care seeking in ovarian cancer. *BMC Womens Health.* 2011;11:31.
44. Nagle CM, Francis JE, Nelson AE, Zorbas H, Luxford K, de Fazio A, et al. Reducing time to diagnosis does not improve outcomes for women with symptomatic ovarian cancer: a report from the Australian Ovarian Cancer Study Group. *J Clin Oncol.* 2011;29(16):2253-8.
45. Jayde V, White K, Blomfield P. Symptoms and diagnostic delay in ovarian cancer: a summary of the literature. *Contemp Nurse.* 2009;34(1):55-65.

## 5. Metode

### Litteratursøgning

Ovenstående anbefalinger er opnået ved en gennemgang af den eksisterende litteratur ved forfatterne. Alle studietyper blev inkluderet i søgningen. Den systematiske søgning er foretaget i PubMed (Keywords: ovarian cancer, epidemiologi, risc factor, screening, BRCA, HNPCC, survival). Referencer er tilføjet ad hoc, når ny viden publiceres.

### Litteraturgennemgang

Ovariecancerarbejdsgruppen har gennemgået litteraturen, vægtet publikationerne, syntetiseret resultaterne og vurderet evidensen i forhold til Oxford hierarkiet.

### Formulering af anbefalinger

Anbefalingerne er formuleret på baggrund af en diskussion i gruppen, og herefter skrevet af en enkelt person med særlig interesse for og størst fagligt kendskab til det pågældende emne. Oplægget, rundsendes til gruppens øvrige medlemmer, hvorefter der tilrettes med indkomne konstruktive forslag og litteratur.

### Interessentinvolvering

Patientorganisationer har ikke været inddraget i denne anbefaling.

### Høring og godkendelse

Anbefalingerne har herefter været til høring i DGCGs bestyrelse og på DGCGs hjemmeside i en måned, hvor efter anbefalingerne revideres i forhold til indkomne forslag. Herefter vedtages anbefalingerne endeligt.

### Anbefalinger, der udløser betydelig merudgift

Ikke aktuelt for denne kliniske retningslinje.

### Behov for yderligere forskning

Det er vigtigt fortsat at forske i muligheder for screening og udredning, og være opmærksom på navnlig sensitivitet, specificitet, PPV og NPV af undersøgelsesmetoder og biomarkører.

### Forfattere

På vegne af DGCG:

- Gynækolog. Overlæge, ph.d. Berit Jul Mosgaard, Gynækologisk afd., Rigshospitalet
- Gynækolog. Overlæge, dr. med. Lone Kjeld Pedersen, Gynækologisk afd., Odense Universitetshospital
- Gynækolog. Overlæge, ph.d. Signe Frahm Bjørn, Gynækologisk afd. Rigshospitalet
- Gynækolog. Overlæge Thora Christiansen, Gynækologisk afd., Rigshospitalet

- Gynækolog, Professor, dr.med Ole Mogensen, Gynækologisk afd., Aarhus Universitetshospital, Skejby
- Onkolog. Overlæge Bente Lund. Onkologisk afd., Aalborg Universitets Hospital
- Onkolog. Professor, Overlæge, ph. d. Karina Dahl Steffensen. Onkologisk afd., Vejle Sygehus
- Onkolog. Afdelingslæge Mette Hæe, Onkolog afd., Aarhus Universitetshospital, Skejby
- Patolog. Overlæge Else Mejlgaard, Patologi afd., Aarhus Universitetshospital, Skejby
- Patolog. Overlæge Iben Joensen, Patologi afd., Odense Universitetshospital
- Patolog Afdelingslæge Julie Brask, Patologi afd. Rigshospitalet
- Nuklearmediciner. Overlæge, ph.d, Malene Hildebrandt, Nuklearmedicinsk afd., Odense Universitetshospital

## 6. Monitorering

Ikke aktuelt for denne kliniske retningslinje.



## 7. Bilag

### Bilag 1 – Stadienddeling

#### **FIGO klassifikationen 2013**

##### **St. I Tumor begrænset til ovarie ell tuba**

IA = Tumor begrænset til et ovarie

IB = Tumor begrænset til ovarier

IC1= kirurgisk spild, inklusiv kontrolleret tømning

IC2 = spontan ruptur, overfladevækst (c. tuba)\*

IC3 = tumorceller i skyllevæske/ascites

\*Da tubacancer pr. def er exponeret på overfladen, er tubacancer minimum st IC2.

I tilfælde, hvor tumor er adherent til bækkenvæggen, skal der kun opgraderes til st II, når der foreligger histologisk verificeret tumor på peritoneale flade eller tumor i adherencen.

##### **St II Tumor på et ell to ovarier med spredning i det lille bækken**

IIA= spredning til øvrige genitalier

IIB= anden peritoneal spredning i det lille bækken, incl sigmoideum\*

\*Involvering af colon sigmoideum, til og med indvækst i tunica submucosa, men ikke ind i tunica mucosa/lumen.

##### **St III Tumor på et ell to ovarier med spredning uden for det lille bækken og/ell retroperitoneale lymfeknuder.**

IIIA1= metastaser til retroperitoneale lymfeknuder

IIIA(i) < 10 mm

IIIA (ii) > 10mm

IIIA2= mikroskopisk tumor øvre abd, +/- lymfeknudemetastaser

IIIB= Makroskopisk tumor < 2 cm, +/- lymfeknudemetastaser

IIIC= Makroskopisk tumor > 2 cm, +/- lymfeknudemetastaser

IIIC inklusiv spredning til lever- og/ell miltkapsel, der sv t peritoneal overflade.

For IIIA skal lymfeknude metastasering histologisk ell cytologisk verificeres. Ved PET-positiv lymfeknude > 10 mm, som ikke fjernes ved operationen, klassificeres pt som st IIIAii, uafhængig af at størrelsen på den histologisk verificerede lymfeknudemetatsase evt er < 10 mm. F.eks. store PET positive lymfeknuder over nyreveneniveau, men kun mindre lymfeknudemetaster i de lymfeknuder, man fjerner peroperativt.

#### **St IV Tumor ud over abdominalhulen**

IVA= Pleuravæske med tumorceller.

IVB= Parenkymatøse metastaser og metastaser til extraabdominale organer, ingvinale ell andre extraabdominale lymfeknuder, transmural tarminvolvering, dvs indvækst i mucosa, evt til lumen, lungemetastaser, knoglemetastaser og umbilical eller anden hud-metastase.

Der kræves cytologisk verificering af tumorceller i pleuravæske for at klassificeres til IVA.

Ovariecancergruppen finder behov for en subklassifikation for de tilfælde af extraperitoneal sygdom, der opstår som følge af ascitespunktur eller laparoskopi, hvor der foreligger portmetastase ved behandlingsstart; IVB1 = portmetastase efter indgreb.

I lighed med IC1, med iatrogen betingede tumorceller i bughulen ved operationsstart, vil patienter med iatrogen portmetastase ved start på neoadjuverende kemoterapi kunne subklassificeres som IVB1.

## 8. Om denne kliniske retningslinje

Denne version af retningslinjen har haft fokus på omlægning til den nye fælles DMCG-skabelon. Der er i denne forbindelse ikke foretaget opdaterende søgning eller ændring i indhold af retningslinjen i øvrigt.

Denne kliniske retningslinje er udarbejdet i et samarbejde mellem Danske Multidisciplinære Cancer Grupper (DMCG.dk) og Regionernes Kliniske Kvalitetsudviklingsprogram (RKKP). Indsatsen med retningslinjer er forstærket i forbindelse med Kræftplan IV og har til formål at understøtte en evidensbaseret kræftindsats af høj og ensartet kvalitet i Danmark. Det faglige indhold er udformet og godkendt af den for sygdommen relevante DMCG. Sekretariatet for Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet har foretaget en administrativ godkendelse af indholdet. Yderligere information om kliniske retningslinjer på kræftområdet kan findes på:

[www.dmcg.dk/kliniske-retningslinjer](http://www.dmcg.dk/kliniske-retningslinjer)

Retningslinjen er målrettet klinisk arbejdende sundhedsprofessionelle i det danske sundhedsvæsen og indeholder systematisk udarbejdede udsagn, der kan bruges som beslutningsstøtte af fagpersoner og patienter, når de skal træffe beslutning om passende og korrekt sundhedsfaglig ydelse i specifikke kliniske situationer.

De kliniske retningslinjer på kræftområdet har karakter af faglig rådgivning. Retningslinjerne er ikke juridisk bindende, og det vil altid være det faglige skøn i den konkrete kliniske situation, der er afgørende for beslutningen om passende og korrekt sundhedsfaglig ydelse. Der er ingen garanti for et succesfuldt behandlingsresultat, selvom sundhedspersoner følger anbefalingerne. I visse tilfælde kan en behandlingsmetode med lavere evidensstyrke være at foretrække, fordi den passer bedre til patientens situation.

Retningslinjen indeholder, udover de centrale anbefalinger (kapitel 1), en beskrivelse af grundlaget for anbefalingerne – herunder den tilgrundliggende evidens (kapitel 3+4). Anbefalinger mærket A er stærkest, Anbefalinger mærket D er svagest. Yderligere information om styrke- og evidensvurderingen, der er udarbejdet efter "Oxford Centre for Evidence-Based Medicine Levels of Evidence and Grades of Recommendations", findes her: [http://www.dmcg.dk/siteassets/kliniske-retningslinjer---skabeloner-og-vejledninger/oxford-levels-of-evidence-2009\\_dansk.pdf](http://www.dmcg.dk/siteassets/kliniske-retningslinjer---skabeloner-og-vejledninger/oxford-levels-of-evidence-2009_dansk.pdf)

Generelle oplysninger om bl.a. patientpopulationen (kapitel 2) og retningslinjens tilblivelse (kapitel 5) er også beskrevet i retningslinjen. Se indholdsfortegnelsen for sidehenvisning til de ønskede kapitler.

For information om Sundhedsstyrelsens kræftpakker – beskrivelse af hele standardpatientforløbet med angivelse af krav til tidspunkter og indhold – se for det relevante sygdomsområde:

<https://www.sst.dk/>

Denne retningslinje er udarbejdet med økonomisk støtte fra Sundhedsstyrelsen (Kræftplan IV) og RKKP.