



# Ovariecancer

- Kirurgisk behandling af epiteliale ovarietumorer

## Version 3.2

### **GODKENDT**

#### **Faglig godkendelse**

25. januar 2024 (DGCG)

#### **Administrativ godkendelse**

19. juni 2024 (Sekretariatet for Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet)

### **REVISION**

Planlagt: 31. august 2025

### **INDEKSERING**

DGCG, c. ovarii, kirurgi, epiteliale ovarietumor

## Nyt siden sidst (ændringslog)

### Nyt siden version 3.1

<b>Retningslinjeafsnit</b>	<b>Beskrivelse af ændring</b>
Anbefalinger	Anbefaling 7 vedr. lymfeknudefjernelse er blevet opdelt i to anbefalinger mhb på at lette forståelsen og anvendeligheden heraf.

### Nyt siden version 3.0

<b>Retningslinjeafsnit</b>	<b>Beskrivelse af ændring</b>
Anbefalinger	Væsentligste ændring er specificering af indikation for lymfadenektomi ved st. I ved anbefaling 5

# Indholdsfortegnelse

Nyt siden sidst (ændringslog).....	1
1. Anbefalinger (Quick guide).....	2
Kirurgisk behandling – primær debulking .....	2
Lymfeknudefjernelse .....	2
Laparoskopi.....	3
Intervaldebulking .....	3
2. Introduktion .....	4
3. Grundlag .....	5
Kirurgisk behandling – primær debulking .....	5
Lymfeknudefjernelse .....	9
Laparoskopi.....	13
Intervaldebulking .....	17
4. Referencer .....	21
5. Metode .....	25
6. Monitorering .....	26
7. Bilag .....	27
8. Om denne kliniske retningslinje.....	28

# 1. Anbefalinger (Quick guide)

## Kirurgisk behandling – primær debulking

1. **Primær debulking til makroskopisk tumorfrihed skal tilbydes som standardbehandling for ovariecancer, hvis almentilstanden tillader det (A)**
2. **Neoadjuverende kemoterapi efterfulgt af vurdering mhp. eventuel intervalekirurgi udføres, hvis det ikke er muligt at udføre primært radikal kirurgi pga. tumorlokalisering eller patientens almentilstand (A)**
3. **Standard operation st IIB-IVB indebærer bilateral salpingooforektomi, hysterektomi, suprakolisk omentektomi, fjernelse af forstørrede pelvine og paraaortale lymfeknuder, appendektomi ved mucinøs tumor, samt fjernelse af alt synligt tumorbvæv (A)**
4. **Standard operation st I-IIA indebærer bilateral salpingooforektomi, hysterektomi, infrakolisk omentektomi evt. appendektomi ved mucinøse tumores, samt fjernelse af alt synligt tumorbvæv. Ved stadie I-IIA high og low grade serøst adenocarcinom foretages tillige radikal fjernelse af pelvine og paraaortale lymfeknuder (A)**
5. **Ved stadie I-IIA biopteres fra peritoneale overflader på højre og venstre bækkenvæg, højre og venstre parakoliske rum, blæreperitoneum, peritoneum i fossa Douglasi og peritoneum på diafragma. Der biopteres fra fibrøse adhærencer (A)**

## Lymfeknudefjernelse

6. **Systematisk lymfadenektomi skal ikke tilbydes ved FIGO IIB-IV ovariecancer og klinisk/radiologisk ikke-suspekterte lymfeknuder, mens denne fortsat bør tilbydes i staging øjemed hos patienter med klinisk/radiologisk st. I - IIA sygdom high og low grade serøst adenocarcinom (A)**
7. **Ved st. IA serøst adenocarcinoma low-grade, st. IA endometrioidt adenocarcinoma grad 1-2, samt st. IA mucinøst adenocarcinom, expansil og infiltrativ type, er lymfeknude-staging ikke en anbefaling, for at undgå kemoterapi (C)**

8. Ved alle andre, dvs mucinøst adenokarcinom expansil stadie IB og IC, clear cell adenokarcinom stadie IA-IC, endometrioidt adenokarcinom, grad 1-2, stadie IB og IC, Low grade serøst adenokarcinom stadie IB og IC, anbefales lymfeknudestaging for at undgå kemoterapi. Fordele og ulemper må drøftes med patienten (C)

## Laparoskopi

9. Ved tvivl om resektabilitet på billeddiagnostik, bør patienten have foretaget laparoskopi/tomi, dels for at vurdere resektabiliteten, dels for at sikre tilstrækkeligt tumorvæv til diagnostik og genetisk udredning hos patienter, der tilbydes neoadjuverende kemoterapi (C)
10. Ved dissemineret sygdom, bør laparoskopi foretages ved åben adgang (B)

## Intervaldebulking

11. Neoadjuverende kemoterapi efterfulgt af vurdering mhp. eventuel intervalekirurgi kan tilbydes, hvis det ikke er muligt at udføre primært radikal kirurgi pga. tumorlokalisering eller patientens almentilstand (A)
12. Interval-debulking-kirurgi kan tilbydes patienter egnet til operation (PS 0-2), med respons eller stabil sygdom, hvor R0 kan forventes (A)
13. Interval-debulking-kirurgi kan tilbydes patienter egnet til operation (PS 0-2), med respons eller stabil sygdom, hvor resttumor < 10 mm kan forventes (B)
14. Er man i tvivl om sygdomsudbredningen, kan der foretages evaluering ved laparoskopi (B)
15. Patienter, som progredierer under neoadjuverende kemoterapi, bør ikke opereres (D)

## 2. Introduktion

Den primære behandling af ovariecancer er kirurgisk, hvor målet er korrekt stadieinddeling og radikal operation. Langt de fleste patienter skal efterfølgende tilbydes adjuverende kemoterapi. Patienter, hvor der er tvivl om, hvorvidt der er resektabel sygdom, kan udredes med laparoskopi for at vurdere resektabiliteten (se klinisk retningslinje for udredning). Patienter der på grund af inresektabilitet eller inoperabilitet behandles med neoadjuverende kemoterapi skal efterfølgende vurderes mhp intervalekirurgi.

### Formål

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

### Patientgruppe

Nydiagnosticerede patienter med ovarie-, tuba- og primær peritonealcancer, i det efterfølgende betegnet ovariecancer, samt patienter, der kan tilbydes intervalekirurgi.

### 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 onko-gynækologer, onkologer og patologer.

## 3. Grundlag

### Kirurgisk behandling – primær debulking

1. **Primær debulking til makroskopisk tumorfrihed skal tilbydes som standardbehandling for ovariecancer, hvis almentilstanden tillader det (A)**
2. **Neoadjuverende kemoterapi efterfulgt af vurdering mhp. eventuel intervalkirurgi udføres, hvis det ikke er muligt at udføre primært radikal kirurgi pga. tumorlokalisering eller patientens almentilstand (A)**
3. **Standard operation st IIB-IVB indebærer bilateral salpingooforektomi, hysterektomi, suprakolisk omentektomi, fjernelse af forstørrede pelvine og paraaortale lymfeknuder, appendektomi ved mucinøs tumor, samt fjernelse af alt synligt tumorbvæv (A)**
4. **Standard operation st I-IIA indebærer bilateral salpingooforektomi, hysterektomi, infrakolisk omentektomi evt. appendektomi ved mucinøse tumores, samt fjernelse af alt synligt tumorbvæv. Ved stadiet I-IIA high og low grade serøst adenocarcinom foretages tillige radikal fjernelse af pelvine og paraaortale lymfeknuder (A)**
5. **Ved stadiet I-IIA biopteres fra peritoneale overflader på højre og venstre bækkenvæg, højre og venstre parakoliske rum, blæreperitoneum, peritoneum i fossa Douglasi og peritoneum på diafragma. Der biopteres fra fibrøse adhærencer (A)**

#### Litteratur og evidensgennemgang

Anbefalingerne er baseret på 1 Cochranereview, 1 review, samt 1 ekspertmening, 1 debatartikel og 1 best practice artikel. Der foreligger ingen randomiserede studier om kirurgi og primær debulking.

#### *Primær kirurgisk behandling*

Den kirurgiske behandling har flere formål:

- Kirurgisk resektion af alt synligt intraabdominalt tumorvæv ("debulking", "cytoreduktion", "R0"), idet komplet cytoreduktion er den stærkeste prognostiske faktor for langtidsoverlevelse. I tilfælde, hvor komplet cytoreduktion ikke kan opnås, tilstræbes reduktion til tumorelementer < 1 cm, da opgørelser viser en signifikant men mindre overlevelsesgevinst sammenlignet efterladt tumorbyrde > 1cm (1).

- Korrekt kirurgisk og histopatologisk stadietinddeling på diagnosetidspunktet med henblik på prognose og evt postoperativ adjuverende behandling.
- Pallierende kirurgi med henblik på sikring af den histopatologiske diagnose og ophævnning af symptomer som ileus, tryksymptomer fra store tumores og nedsat ascitesproduktion.

#### *Definitioner:*

Makroskopisk radikal operation (Komplet cytoreduktion): ingen synlig tumor - kun mikroskopisk sygdom.

Hvis der ved operationens afslutning efterlades synligt tumorvæv, bruges følgende betegnelse:

Optimal debulking (optimal cytoreduktion): Efterladte tumorelementer < 1cm ved afsluttet kirurgisk procedure.

Ikke radikal operation (Suboptimal cytoreduktion): Efterladte tumor elementer >1 cm ved operationens afslutning.

Ovenstående definitioner er udarbejdet af Gynecologic Oncology Group (GOG). Et Cochrane review af den eksisterende litteratur støtter brugen af disse definitioner, da patienter med komplet cytoreduktion har den bedste totale og progressionsfrie overlevelse. Endvidere kan der påvises en signifikant overlevelsesgevinst ved reduktion til tumordiameter < 1cm sammenlignet med efterladt tumorvolumen > 1cm (1) [2a].

#### *Selektion af patienter til primær kirurgisk behandling*

De danske gyn-onkologiske centre er enige om følgende vedr. præoperativ selektion til operation for formodet ovariecancer.

- Billeddiagnostik i form af PET-CT og/eller MR af thorax og abdomen bør foretages præoperativt
- Billeddiagnostik drøftes på MDT-konference
- I tvivlstilfælde kan laparoskopi, evt –tomi foretages.

Internationalt er følgende kontraindikationer til primær cytoreduktiv kirurgi: tumorudbredning omkring mesenterica superior karrene og bag porta hepatis, parenkymatøse levermetastase (-r ), ekstra-abdominale metastaser (eksklusiv metastaser til lymfeknuder i ingvinae eller supraklavikulært) og direkte indvækst i vena cava eller aorta (2) [5].

Hos patienter med st. IIC og IV sygdom med tumor elementer < 5 cm er der a priori gode muligheder for radikal kirurgi, mens patienter med stor extraovariel tumorbyrde (>10 cm) generelt har begrænsede muligheder for primær komplet cytoreduktion (EORTC).

Der er mellem de danske centre opnået enighed om følgende kriterier for inresektabilitet ved ovariecancer

#### *Abdominale metastaser:*

- Involvering af a. mesenterica superior, i et omfang, så denne ikke kan skånes
- Dyb infiltration af tyndtarmskrøs (radix mesenterii)
- Diffus og konfluerende karcinose på ventrikel og/eller tyndtarm, i en grad så resektion vil medføre korttarmssyndrom (behov for mere end 1 meter resektion tyndtarm) og/eller en total gastrectomi.
- Multiple parenkymatøse levermetastaser i flere leverlapper
- Involvering af store dele af pancreas (ikke kun cauda pancreatis) og/eller duodenum
- Infiltrering af karrene i lig. hepatoduodenale ell truncus coeliacus
- Dyb infiltration i porta hepatis.



*Ekstraabdominale metastaser:*

Alle ikke-komplet resektable metastaser, dvs multiple lungemetastaser, hjernemetastaser og ikke-resektable lymfeknudemetastaser > 10 mm. Der er ikke tilstrækkelig evidens vedrørende betydningen ikke-resektable af større retrocrural eller pericardielle lymfeknudemetastaser, der ikke er tilgængelig for kirurgisk resektion. Ingvinale, solitære retrocrurale eller paracardielle lymfeknudemetastaser mindre end 10 mm og/eller pleuravæske med positiv cytologi, er ikke i sig selv kontraindikation for operation (3) [2b].

Ved st. IV må man vurdere, om makroradikal operation i abdomen og extra-abdominalt kan opnås.

*Særlige patientgrupper**Ældre kvinder:*

Et betragteligt antal patienter med ovariecancer er >75-år. Ifølge Aletti (3) bør

- Stadium IV
- Stor tumor byrde
- Alder >75-år
- PS lig med eller over 3

tillægges stor vægt i den præoperative vurdering af disse patienter [2b].

I et dansk studie er komorbiditet hos ældre ovariecancer patienter en uafhængig signifikant negativ prognostisk faktor (4) [5].

*Operation*

Det operative standardindgreb udføres som åben operation gennem laparatomia mediana.

Hvis diagnosen ikke præoperativt er histologisk sikret ved biopsi eller cytologi udføres peroperativ frysemikroskopi.

Ved alle operative indgreb på mistanke om ovariecancer sendes væv ufikseret til patologisk afdeling med henblik på udtagning af væv til Dansk Cancer Biobank.

Ifølge FIGO omfatter operation for ovariecancer følgende procedurer ved lokaliseret sygdom begrænset til ovariet eller ovarierne (5) [5]:

- Skyllevæske/ascites væske til cytologisk undersøgelse
- Bilateral salpingooforektomi
- Hysterektomi
- Infrakolik omentektomi
- Appendektomi ved mucinøse tumores
- Biopsier fra peritoneale overflader på højre og venstre bækkenvæg, højre og venstre parakoliske rum, blæreperitoneum, peritoneum i fossa Douglasi samt peritoneum på diafragma. Der biopteres ligeledes fra fibrøse adhærencer samt fra suspekterede foci
- Pelvin og paraaortal systematisk lymfadenektomi. (se afsnit 2. lymfeknudefjernelse)

Det er vigtigt, at operatøren nøje beskriver den anatomiske lokalisering af samtlige biopsier.

Ved synlig avanceret sygdom suppleres ovenstående med resektion af alt synligt tumorvæv intraabdominalt.

Operationsbeskrivelsen bør være standardiseret og gerne følge ESGOs opbygning

(<https://www.esgo.org/media/2016/10/ESGO-Operative-Report.pdf>)

### *Teknik*

Abdomen åbnes gennem laparotomi mediana. Der udføres en systematisk gennemgang med inspektion og palpation af abdomen og intraperitoneale organer samt vurdering af retroperitoneale lymfeknuder. Ved adhærencer løsnes disse, så alle peritoneale overflader kan inspiceres. Herefter foretages hos operable patienter:

- Bilateral salpingooforektomi, idet ovariestilken kuperes så proximalt som muligt efter at ureteres er identificeret.
- Hysterektomi udføres som total hysterektomi.
- Omentektomi kan ved st. I-IIIa udføres som infrakolik omentektomi, mens man ved avanceret sygdom udfører total omentektomi. Herunder åbnes til bursa omentalis, så man også kan inspicere og palpere denne del af peritoneum.

Peritoneal resektion udføres ved karcinose, idet samtlige intraabdominale makroskopiske tumorelementer søges fjernet. Spredte tumorelementer på peritoneum kan fjernes kirurgisk eller evaporeres. Ved udbredt karcinose i bækkenet kan man med fordel udføre den pelvine del af indgrebet som en-bloc resektion, idet man extraperitonealt løsner og fjerner bækkenperitoneum, uterus, adnexae og rectum i ét, efter at blæren og ureteres er frilagt.

Ifølge litteraturen kan man som oftest udføre primær anastomose på sigmoideum med en lækagefrekvens i størrelsesordenen < 5 %.

Karcinose på diafragma el-koaguleres, hvis der er tale om enkelte karcinoseelementer. Ved mere massive forandringer foretages peritonektomi eller diafragmaresektion.

Tarm-resektioner, resektion af overfladiske levermetastaser og splenektomi ved miltmetastaser eller omentinvolvering sv.t. milthilus udføres på indikation.

Ved operationens afslutning gennemgås abdomen igen systematisk med henblik på indgrebets radikalitet og beskrivelse af evt. resttumors beliggenhed og størrelse. Dette journalføres.

Ved suboptimal debulking vurderer operatøren, om der evt. vil være indikation for intervalekirurgi, hvilket ligeledes noteres.

### *Terminologi:*

Hvis man ved explorativ laparotomi erkender, at patienten er inresektabel, kodes: Eksplorativ lap med biopsi (LAP 0).

Følgende procedure kan foretages:

- Billeddiagnostik
- Diagnostisk laparoskopi
- Diagnostisk laparotomi\*
- Unilateral salpingoophorectomi
- Oment- og/eller peritoneal biopsi på max 2 x 2 cm

Foretages yderligere operative indgreb end ovenstående, kodes indgrebet jf. kodevejledninger som primær operation.

### *Samlet evidensgrundlag:*

- Makroskopisk radikal operation er den stærkeste prognostiske faktor efter sygdomsstadie [1a]

- Komorbiditet og høj PS-score er negative prognostiske faktorer. Patienter med avanceret sygdom med extraovarielle tumorelementer < 5 cm har størst chance for radikal operation [3a]
- Patienter med avanceret sygdom og tumorelementer >10 cm har mindst chance for radikal operation [1b]

### Patientværdier og – præferencer

Anbefalingerne om kirurgisk behandling ved nydiagnosticeret ovariecancer er præferencefølsomt. Nogle patienter ønsker intuitivt at kræftknoten” fjernes hurtigt ved en radikal operation, hvorimod andre er bange for et ekstensivt indgreb, bl.a. for risikoen for en kolostomi. Dertil kommer, at et ekstensivt indgreb kræver en relativ god almentilstand, dvs. ingen væsentlig komorbiditet eller påvirkning af aktuelle sygdom. Ligeledes kan høj alder indebære, at patienten er inoperabel.

### Rationale

Der er tale om mange års erfaring som grundlag for den stadig mere omfattende radikalitet i den kirurgiske behandling. Der foreligger en enkelt Cochrane analyse, men derudover er der sparsom evidens for anbefalingerne.

### Bemærkninger og overvejelser

Kirurgiske randomiserede studier er vanskelige, og først i det seneste årti er der opstået et internationalt samarbejde, der muliggør gennemførelse af denne type studier, der vil danne fremtidigt grundlag for behandlingen. Visse delelementer af den standardiserede kirurgiske behandling egner sig ikke til at efterprøve i et randomiseret studie.

## Lymfeknudefjernelse

6. **Systematisk lymfadenektomi skal ikke tilbydes ved FIGO IIB-IV ovariecancer og klinisk/radiologisk ikke-suspekter lymfeknuder, mens denne fortsat bør tilbydes i staging øjemed hos patienter med klinisk/radiologisk st. I - IIA sygdom high og low grade serøst adenocarcinom (A)**
7. **Ved st. IA serøst adenocarcinoma low-grade, st. IA endometrioidt adenocarcinoma grad 1-2, samt st. IA mucinøst adenocarcinom, expansil og infiltrativ type, er lymfeknude-staging ikke en anbefaling, for at undgå kemoterapi (C)**
8. **Ved alle andre, dvs mucinøst adenokarcinom expansil stadie IB og IC, clear cell adenokarcinom stadie IA-IC, endometrioidt adenokarcinom, grad 1-2, stadie IB og IC, Low grade serøst adenokarcinom stadie IB og IC, anbefales lymfeknudestaging for at undgå kemoterapi. Fordele og ulemper må drøftes med patienten (C)**

## Litteratur og evidensgennemgang

Anbefalingerne er baseret på 3 randomiserede studier, 3 metaanalyser, 6 retrospektive kohortestudier og 2 database studier.

Pelvin og paraaortal lymfeknudefjernelse har til formål at stage patienter med formodet stadium I. Ved avanceret sygdom, hvor komplet cytoreduktion er mulig, kan foretages pelvin og paraaortal lymfeknudefjernelse til nyrearterieniveau som led i debulking proceduren. Det er uafklaret, om radikal fjernelse af lymfeknuder pelvint og paraaortalt øger patientens samlede overlevelse.

### *Problemets omfang*

Risiko for lymfeknudemetastaser afhænger af tumor histologi og FIGO-stadiet. Metastaser til lymfeknuder påvises hos op til 20 % af patienter med klinisk stadium I, 40 % af stadium II og 55-81 % patienter med stadium III/IV sygdom (6, 7) [3b]. Metastaserne er hyppigst lokaliseret paraaortalt (63-89 %) - oftest i området mellem arteria mesenterica inferior og nyrevenen på venstre side samt mellem aorta og vena cava inferior (6, 7) [3b]. Hverken fund af negative lymfeknuder i pelvis eller intraoperativ vurdering kunne forudsige lymfeknudestatus paraaortalt (7) [3b]. PET-CT-scanning, som nu udføres rutinemæssigt på alle danske centre, er bedre end både CT og MR scanning med hensyn til diagnostik af lymfeknudemetastaser – også ved ikke-forstørrede lymfeknuder. Et nyligt publiceret review angiver, at PET-CT-scanning har en sensitivitet, specificitet og diagnostisk sikkerhed med hensyn til lymfeknudemetastaser på henholdsvis 83, 98 og 95% (8) [3b].

### *Staging - Lymfadenektomi ved formodet stadium I sygdom*

Et retrospektivt studie af kvinder behandlet for formodet stadium I ovariecancer viste meget lav risiko for lymfeknudemetastaser ved mucinøse og endometrioidt tumorer. Blandt 1.602 kvinder med mucinøst og 2.307 kvinder med endometrioidt adenocarcinom, som fik foretaget lymfadenektomi, fandt man metastaser hos henholdsvis 1,7% og 2,1% (9) [2b].

Et retrospektivt studie af 762 patienter med ovariecancer, der fik foretaget komplet pelvin- og para-aortal lymfadenektomi, viste, at blandt 82 kvinder med formodet stadium I sygdom, fandtes lymfeknudemetastaser hos 17,4 % med high-grade serøst adenocarcinom, 16,7 % med low-grade serøst adenocarcinom, 14,3 % med clear celle carcinom og 10 % med high-grade endometrioidt adenocarcinom (Grad 3), hvilket medførte upstaging til FIGO IIIA. Der blev ikke påvist lymfeknudemetastaser blandt kvinder med mucinøst adenocarcinom i formodet FIGO stadie IA-IIA, hvilket er i overensstemmelse med tidligere studier (6, 7).

Der fandtes ingen med lymfeknudemetastaser blandt 27 kvinder med low-grade endometrioidt adenocarcinom uanset FIGO stadiet (10) [2b].

I et retrospektivt studie af 163 patienter med low grade ovariecancer (75% i stadium I) fandtes ingen lymfeknudemetastaser blandt 39 patienter med mucinøst og 1 metastase blandt 68 (1,4%) patienter med endometrioidt adenocarcinom sammenlignet med 10% blandt kvinder med serøse low grade tumorer. I dette studie førte systematisk lymfadenektomi kun til up-staging hos 4,3% af patienterne (11) [2b]. En meta-analyse fra 2017 viste lav incidens af lymfeknudemetastaser hos kvinder med mucinøst adenocarcinom i formodet stadie I-II (0,8 %) (12) [2a].

*Samlet evidensgrundlag:*

- Korrekt staging/restaging procedure medfører et højere stadium hos op til 20 % af patienter med klinisk stadium I sygdom [2b]
- Restaging før kemoterapi bør foretages hos patienter, hvor almentilstanden tillader endnu et operativt indgreb, og hvor dette skønnes af betydning for den samlede behandlingsplan (se også under kapitel 5.2).
- Der anbefales radikal lymfeknudestaging (pelvin og para-aortal til nyreveneniveau) til alle andre ovariecancer end mucinøse og endometrioid, grad 1-2 i formodet FIGO st. I [2b]
- Staging proceduren bør diskuteres individuelt med den enkelte patient set i lyset af de nye retningslinjer for adjuverende behandling af stadium I, mucinøse, ekspansil invasion og endometrioid, grad 1-2 ovariecancer (se retningslinjer for medicinsk behandling af primær ovariecancer stadie I-IIA)
- Det kan være en udfordring peroperativt at kende den eksakte histologiske diagnose og FIGO stadiet, men anbefalingerne kan anvendes i kliniske situationer, hvor re-staging overvejes [4]
- Incidensen af lymfeknudemetastaser er meget lav hos patienter med mucinøst adenocarcinom og low-grade (grad 1) endometrioidt adenocarcinom ved formodet FIGO st. I [3b]
- Patienter i stadium I med low-grade serøse adenocarcinomer har samme risiko for lymfeknudemetastaser som patienter med high grade tumore[r] [3b]

Indikationen for lymfeknudefjernelse ved tidligt stadie af c.ovarii er et tilbagevendende dilemma, når patienter med c.ovarii, st I skal vejledes vedrørende operationsomfang i forhold til anbefalinger om eventuel kemoterapi.

Evidens på området er relativ god, hvad angår forekomsten af lymfeknudemetastaser, som er sjældne ved serøst adenocarcinoma low-grade, endometrioidt adenocarcinoma grad 1-2, samt mucinøst adenocarcinom, expansil type. Derimod er der ikke studier, der viser, hvorvidt disse patientgrupper har gavn af kemoterapi. Man har derfor traditionelt udført systematisk pelvin og paraaortal lymfadenektomi for at sikre, at der ikke var tale om st. IIIA-sygdom, så onkologisk behandling kan undlades.

Ved st. IA serøst adenocarcinoma low-grade, st. IA endometrioidt adenocarcinoma grad 1-2, samt st. IA mucinøst adenocarcinom, expansil og infiltrativ type, er lymfeknude-staging ikke en anbefaling, for at undgå kemoterapi.

Ved alle andre, dvs mucinøst adenokarcinom expansil stadie IB og IC, clear cell adenokarcinom stadie IA-IC, endometrioidt adenokarcinom, grad 1-2, stadie IB og IC, Low grade serøst adenokarcinom stadie IB og IC, anbefales lymfeknudestaging for at undgå kemoterapi. Fordele og ulemper må drøftes med patienten

Ovariecancerarbejdsgruppen arbejder på en pjece, der som oplæg til et eventuelt senere beslutningsstøtte værktøj, kan hjælpe patienten med at træffe sit valg.

*Lymfadenektomi ved avanceret ovariecancer*

Giver fjernelse af retroperitoneale lymfeknuder øget overlevelse hos ovariecancer patienter?

LION studiet randomiserede 647 patienter med FIGO stadium IIB-IV sygdom. Inklusionkriterier var makroskopisk radikal operation samt præ- og peroperative ikke suspekter lymfeknuder. Der blev randomiseret mellem systematisk lymfadenektomi og ingen fjernelse af lymfeknuder. Studiet fandt ingen overlevelsesgevinst

- hverken hvad angår PFS eller OS ved systematisk lymfadenektomi på trods af, at mikrometastaser blev påvist hos 56% af de patienter, som fik fjernet lymfeknuder. Risikoen for død inden for 60 dage postoperativt var højst blandt patienter med lymfadenektomi; 3,1 vs 0.9 % ( $p=0.049$ ) (13) [1b].

I et prospektivt randomiseret studie med i alt 427 optimalt debulkede patienter med stadium III og IV sygdom fandtes en signifikant øget PFS, men ingen forskel i OS blandt patienter med systematisk lymfadenektomi sammenlignet med resektion af forstørrede lymfeknuder (14) [1b].

Et prospektivt randomiseret studie sammenlignede systematisk lymfadenektomi med lymfeknudesampling hos patienter med sygdom afgrænset til bækkenet. Der fandtes ingen signifikant forskel mellem grupperne, hvad angår OS eller PFS, men man konkluderede, at studiet ikke havde tilstrækkelig styrke til besvarelse af spørgsmålet (15) [1b]. En metaanalyse foretaget før publikation af LION studiet vedr. effekten af systematisk lymfadenektomi på overlevelse hos ovariecancerpatienter konkluderer, at indgrebet muligvis øger OS, men på grund af mangel på RCT er effekten usikker (16) [2a].

Store databasestudier viser en øget 5-års overlevelse blandt patienter, som får fjernet lymfeknuder som led i operation for ovariecancer. Der er signifikant bedre overlevelse i alle stadier - I-IIIc - og 5-års overlevelsen viser positiv korrelation med antallet af fjernede lymfeknuder (17, 18) [2c]. Da der er tale om retrospektive studier, er der risiko for såvel selektionsbias som stage migration. En eksplorativ analyse af tre prospektivt randomiserede tyske studier viser signifikant øget 5-års overlevelse hos patienter uden makroskopisk resttumor og samtidig pelvin og paraaortal lymfadenektomi (67 % versus 59 %) (19) Der var kun signifikant effekt ved systematisk lymfadenektomi, mens inkomplet lymfadenektomi var uden effekt. Hos patienter med resttumor under én cm var effekten af lymfadenektomi minimal, mens fjernelse af bulky nodes øgede OS med 16 %. Da der er tale om en eksplorativ analyse, er der risiko for selektionsbias [2a].

Der foreligger ingen evidens for behandlingen af patienter med små PET-positive lymfeknuder som ikke er forstørrede. Ovariecancergruppen anbefaler, at man betragter ikke-forstørrede, PET-positive lymfeknuder som "makroskopisk abnorme" og at disse lymfeknuder fjernes. Det kan være vanskeligt at lokalisere små PET-positive lymfeknuder og i givet fald anbefales som minimum fjernelse af lymfeknuderne i det PET-positive område.

#### Samlet evidensgrundlag:

- PET-CT-scanning er bedst til vurdering af retroperitoneal affektion af lymfeknuder hos patienter med ovariecancer [3b]
- Systematisk lymfadenektomi undlades hos patienter med FIGO IIB-IV sygdom med makroskopisk normale (der skal exploreres retroperitonealt) og PET negative lymfeknuder [1b]
- Forstørrede/abnorme og/eller PET-positive lymfeknuder skal fjernes for at opnå T0.
- Indgrebet medfører øget 60 dages mortalitet, øget operationstid, øget peroperativ blødning (3) samt risiko for subileus, lymfocele, lymfødeme og DVT. Eksakte procentsatser kan ikke angives, men ovenstående bør ligge til grund for en individuel vurdering [4]
- Fjernelse af forstørrede lymfeknuder ved radikal operation øger overlevelsen [2a]
- Systematisk lymfadenektomi øger PFS men ikke OS sammenlignet med fjernelse af "bulky nodes" [1b]
- Hos patienter med FIGO IIB-IV ovariecancer der er ingen overlevelsesgevinst ved systematisk lymfadenektomi, når der klinisk og radiologisk ikke er påvist suspekter lymfeknuder [1b]

### Patientværdier og – præferencer

Anbefalingerne om fjernelse af pelvine og paraaortale lymfeknuder ved operation for ovariecancer er præferencefølsomt, da nogle patienter med rette frygter kronisk hævede ben. Dette kan bero på alder, erhverv og personlige forhold. Mange læger har på baggrund af risikoen for følgevirkninger forbehold for systematisk lymfadenektomi alene med henblik på staging.

### Rationale

Baseret på et velgennemført randomiseret studie, der fastslår at fjernelse af normalt udseende lymfeknuder hos patienter i st IIb-IV ikke gavner patienten, kan systematisk lymfadenektomi ikke anbefales.

Der foreligger mindre stærk evidens for betydningen af lymfadenektomi hos patienter i lavere stadier.

### Bemærkninger og overvejelser

Det er vigtigt at få gennemført randomiserede studier til afklaring af betydningen af lymfadenektomi hos patienter i lavere stadier, samt betydningen af lymfeknuder over diafragma. Der bør stratificeres for PET-positivitet og for størrelse.

## Laparoskopi

**9. Ved tvivl om resektabilitet på billeddiagnostik, bør patienten have foretaget laparoskopi/tomi, dels for at vurdere resektabiliteten, dels for at sikre tilstrækkeligt tumurvæv til diagnostik og genetisk udredning hos patienter, der tilbydes neoadjuverende kemoterapi (C)**

**10. Ved dissemineret sygdom, bør laparoskopi foretages ved åben adgang (B)**

### Litteratur og evidensgennemgang

Anbefalingen er baseret på mange forskellige typer af studier; 2 Cochrane reviews, 1 systematisk review, 1 mindre review, 1 review baseret alene på databaser, 1 prospektivt kohorte studie, 1 prospektivt observationelt studie (ikke publiceret), 1 kohortestudie, 3 retrospektive kohorte studier, 1 case-controlstudie 2 validerings studier og 1 observationelt studie.

#### *Selektion af patienter til primær kirurgisk behandling*

Ved avanceret sygdom (st. IIIC og IV) er det vanskeligt at vurdere resektabiliteten præoperativt, og uselekeret vil 25-62 % af patienter, der gennemgår operation, ikke kunne makroradikalt opereres (20) [4]. PET-CT-scanning har sensitivitet og specificitet på hhv 83-100 % og 50-86 %, hvor især spredning fra de højt differentierede serøse/mucinøse adenokarcinomer og carcinose er vanskelig at diagnosticere. Ved laparoskopi/tomi ses 30-35 % af PET-CT-scanningerne at være falsk negative, og den positive prædiktive værdi af laparoskopien er 80-100 % (21, 22, 23) [2b-3a]. Vurdering af resektabiliteten, bedømt ved de tidligere beskrevne kriterier, er således sikrere ved åben laparoskopi, omend litteraturen er sparsom (24) [3b].

Der foreligger et ældre Cochrane review, der forsøger at belyse, hvor effektiv åben laparoskopi er til at prediktere resektabiliteten hos de patienter, hvor der ved billeddiagnostik er mistanke om dissemineret ovariecancer (25). Reviewet finder ved gennemgang af syv inkluderede studier (24, 26, 27, 28, 29, 30, 31), at laparoskopi er en lovende test, men at antallet af studier og de forskellige designs blandt studierne ikke muliggør en endelig konklusion. I alle studierne fik alle patienter foretaget laparotomi, hvis laparoskopien var negativ, dvs der ikke var mistanke om, at patienten var in-resektabel. Laparoskopien var imidlertid falsk negativ hos 4 % til 30 % af patienterne, hvilket betyder, at de ikke burde have haft foretaget en laparotomi [2a]. Data for de individuelle studier ses i Figur 1.

Konklusionerne i reviewet er, at der er en høj specificitet af laparoskopisk diagnostisering af resektabilitet, og at der ligeledes var god sensitivitet. Predicting-models i de nuværende former bedrer ikke sensitiviteten, og pga. den lavere specificitet risikerer man at foretage flere unødige laparotomier Fig 1.

Den mest lovende er Fagottis predictive index value (PIV)-score. På basis af den statistiske sandsynlighed for hver faktor til at forudsige kirurgisk udfald, blev syv laparoskopiske fund (tilstedeværelse af "omental cake", peritoneal karcinose, diapfagmatisk karcinose, mesenterisk retraktion, tarm- og/eller ventrikelfiltration og levermetastase) udvalgt til inklusion i den endelige model. Hver parameter blev tildelt en numerisk score baseret på styrken af statistisk sammenhæng, og en samlet prædiktiv indeksscore blev opstillet for hver patient. Receiver operating characteristic curve (ROC) analyse blev brugt til at vurdere modellens evne til at forudsige kirurgisk udfald. En prædiktiv indeksscore  $\geq 8$  identificerede patienter, der gennemgår suboptimal kirurgi med en specificitet på 100 %. Den positive prædiktive værdi var 100 %, og den negative prædiktive værdi var 70 % (31). I den efterfølgende prospektive validering, var den samlede nøjagtighed (accuracy) af den laparoskopiske procedure mellem 77,3 og 100 %. Ved en  $PIV \geq 8$  er sandsynligheden for optimalt at fjerne sygdommen ved laparotomi lig med 0, og frekvensen af unødvendig eksplorativ laparotomi er 40,5 % (32). Desuden varierer overensstemmelse mellem PIV-score og PDS efter anatomisk placering, med den laveste overensstemmelse i forudsigelse af tarminfiltration. Andre studier som anvendte Fagotti scoren med det samme cut off har fundet en frekvens af unødvendig eksplorative laparotomier på mellem 4-71 % og AUC på 0.66-0.98 til at forudsige  $RD < 1$  (32).

Der blev i 2023 foretaget en opgørelse over patienter på RH som i perioden 2015-2022 fik foretaget en diagnostisk laparoskopi mhp. evaluering af resektabilitet ved brug af PIV-index. Studiet omfattede 217 patienter, der på PET-CT havde udbredt sygdom, og var tvivlsomt resektable. Laparoskopi både forud for PDS og IDS inkluderedes. Opgørelsen er endnu ikke publiceret, men konkluderer, at 84% af patienterne havde gavn af laparoskopien.

I et nyligt publiceret valideringsstudie (33), hvor man søgte at identificere den bedste metode blandt radiologiske, laparoskopiske og laparotomiske scoringsvurdering til at forudsige resultaterne af cytoreduktiv kirurgi hos patienter med fremskreden ovariecancer (AOC), fandt man blandt 100 patienter, der gennemgik operation (69 PDS, og 31 NACT og IDS), at fuldstændig cytoreduktion blev opnået hos 72,5 % af patienterne i PDS-gruppen og 77,4 % i IDS-gruppen. Predictive Index Value (PIV) score og Peritoneal Cancer Index (PCI) score blev brugt til at estimere tumorbyrden og forudsige den resterende sygdom i grupperne primær debulking operation (PDS) og interval debulking operation (IDS) efter neoadjuverende kemoterapi (NACT). Overensstemmelsesprocenter blev beregnet mellem de to scoringer. Hos patienter, der gennemgår PDS, havde den laparoskopiske PIV og den laparotomiske PCI den bedste nøjagtighed for fuldstændig cytoreduktion (R0) [areal under kurven (AUC) = henholdsvis 0,78 og AUC = 0,83]. I IDS-gruppen var den



laparotomiske PI (AUC = 0,75) og den laparoskopiske PCI (AUC= 0,87) forbundet med den bedste nøjagtighed i R0-forudsigelse. Endvidere var radiologisk vurdering, gennem PI og PCI, forbundet med den værste nøjagtighed i både PDS- og IDS-gruppen (PI i PDS: AUC = 0,64; PCI i PDS: AUC = 0,64; PI i IDS: AUC = 0,46; PCI i IDS: AUC = 0,47). Konklusion var derfor, at den laparoskopiske scorevurdering havde høj nøjagtighed for optimal cytoreduktion hos AOC-patienter, der gennemgår PDS eller IDS. Integrering af diagnostisk laparoskopi i beslutningstagnings-algoritmen for præcist at triage AOC-patienter til forskellige behandlingsstrategier synes nødvendig.

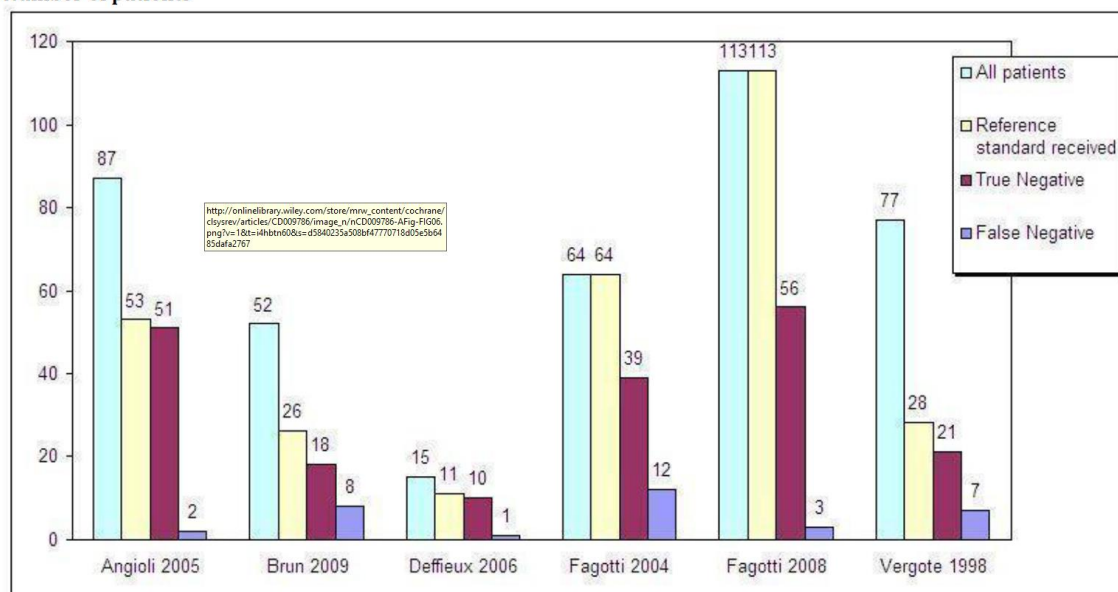
I et nyligt review (34) konkluderes, at laparoskopi som et værktøj til vurdering af sygdomsudbredning ved avanceret sygdom nu er accepteret i de fleste nuværende retningslinjer som en effektiv parameter i valg af behandlingsstrategi. Dette reducerer efterfølgende den eksplorative laparotomi frekvens i både primær og interval debulking-kirurgi. I de tilgængelige retningslinjer accepteres brugen af laparoskopi til at forudsige, om fuldstændig tumorreduktion kan opnås, også i tilfælde af recidiv. Kombinationen af laparoskopi og billeddiagnostik til håndtering af platinfølsomme recidiver af ovariecancer har en høj nøjagtighed hos udvalgte patienter til sekundær cytoreduktiv kirurgi.

I et studie fra 2013, der belyser den prognostiske effekt af rutinemæssig brug af laparoskopi til stadieinddeling i et tertiært center hos patienter med primær fremskreden epitelial ovariecancer, fandt man ingen holdepunkter for en negativ indvirkning med hensyn til overlevelse, og konkluderer, at det kan være nyttigt at individualisere behandlingen for at undgå unødvendige laparotomier og kirurgiske komplikationer (35).

#### *LINK til skabelon til journal/smart-phrase*

Da primær makroradikal operation fortsat synes at give den bedste prognose, anbefales det, at patienter vurderes ved åben laparoskopi eller ved en mindre laparotomi i fald forholdene ikke kan vurderes sufficient ved laparoskopi, når der ud fra klinisk undersøgelse og/eller PET-CT-skanning formodes at være dissemineret sygdom i en sådan grad, at primær radikal operation er tvivlsom. Dette vil sikre den bedste selektion til relevant behandling; primær operation eller neoadjuverende kemoterapi.

Number of patients



**Figur 1. Absolute numbers of all patients, patients who received the reference standard, and false negative and true negative test results. Only Fagotti et al validated all index test results, the other studies only verified test negatives.**

Litteraturen vedrørende langtidsresultater efter laparoskopisk ovariecancerkirurgi er sparsom, hvorfor rutinemæssig laparoskopisk kirurgi på nuværende tidspunkt ikke kan anbefales [4].

Ved laparoskopisk operation, hvor malignitet ikke kan udelukkes, bør ovariet/cysten anbringes i pose før punktur eller kirurgi, idet enhver form for intraperitonealt spild skal undgås.

#### Samlet evidensgrundlag:

- Laparoskopi er bedre end billeddiagnostik til evaluering af resektabiliteten [1a]
- Laparoskopi underestimerer sygdomsudbredningen hos 4-30 % [2b]
- Præoperativ laparoskopi med henblik på vurdering af resektabilitet kan anvendes vejledende, men kan ikke sikkert identificere resektable patienter [2a]
- Laparoskopi kan anvendes:
  - Som led i udredning ved mistanke om malignitet [2a]
  - For at sikre tilstrækkeligt væv til diagnostik og genetisk udredning, hos patienter, der tilbydes neoadjuverende kemoterapi [4]
  - Som led i den præoperative vurdering af resektabilitet og af indgrebets omfang [2a]
  - Som åben laparoskopi for at undgå læsion af især tarm, der pga. karcinose ofte er adhærent til forreste bugvæg [5]
  - Som grundlag for stillingtagen til yderligere kemoterapi eller diagnostik/bioptering ved mistanke om resttumor efter kemoterapi [5]
  - Til staging i form af hysterektomi, lymfadenektomi, omentektomi og peritonealbiopsier af patienter med klinisk st. IA, hvor malignitet ikke blev erkendt ved den primære operation [5]

### Patientværdier og – præferencer

Anbefalingen om diagnostisk laparoskopi er præferencefølsom, da mange patienters udredning dermed tilføjes endnu et forsinkende element.

### Rationale

Den diagnostiske laparoskopi er bedre til at vurdere resektabiliteten, og dermed et værdifuldt værktøj til at selekttere patienter til den rette behandling. Dels for at sikre at, patienter, der er tvivlsomt operable ikke "bortdømmes" alene på billeddiagnostiske undersøgelser, dels for at minimere antallet af patienter, der ved en explorativ laparotomi, viser sig at være inresektable, og dermed får et unødigt operativt indgreb.

### Bemærkninger og overvejelser

De prædiktive modeller for resektabilitet er endnu ikke sensitive nok. Der skal arbejdes på at forfine de eksisterende prædiktive modeller og eventuelt inkorporere flere variable, f.eks. histologi og tumormarkører i modellerne.

## Intervaldebulking

- 11. Neoadjuverende kemoterapi efterfulgt af vurdering mhp. eventuel intervalkirurgi kan tilbydes, hvis det ikke er muligt at udføre primært radikal kirurgi pga. tumorlokalisering eller patientens almentilstand (A)**
- 12. Interval-debulking-kirurgi kan tilbydes patienter egnet til operation (PS 0-2), med respons eller stabil sygdom, hvor R0 kan forventes (A)**
- 13. Interval-debulking-kirurgi kan tilbydes patienter egnet til operation (PS 0-2), med respons eller stabil sygdom, hvor resttumor < 10 mm kan forventes (B)**
- 14. Er man i tvivl om sygdomsudbredningen, kan der foretages evaluering ved laparoskopi (B)**
- 15. Patienter, som progredierer under neoadjuverende kemoterapi, bør ikke opereres (D)**

### Litteratur og evidensgennemgang

Anbefalingen er baseret på et 2 Cochrane review, 2 retrospektivt kohortestudie, 1 database studie, 1 posthoc analyse og 1 debatartikel.

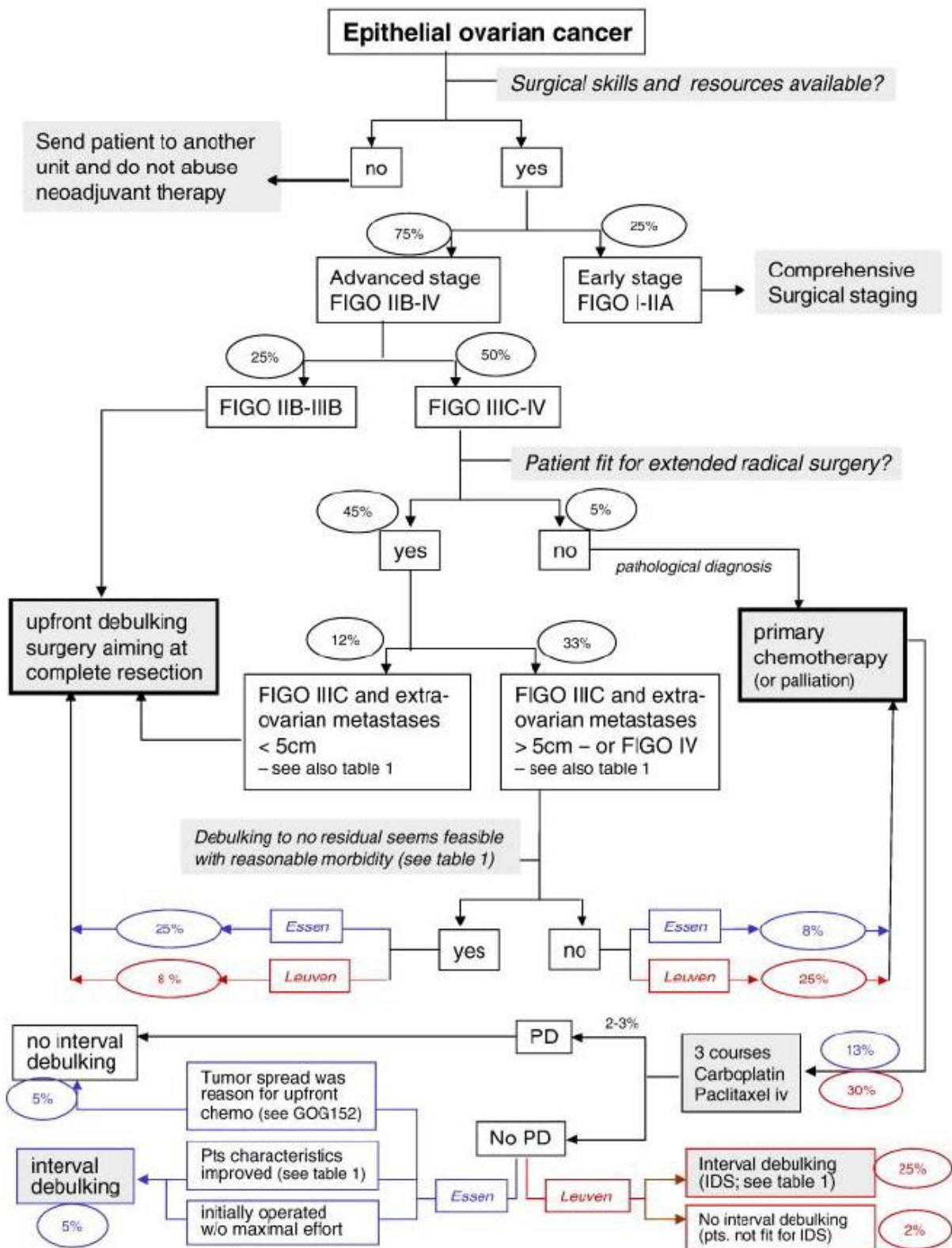
Intervalkirurgi (intervaldebulking, sekundær debulking, interval kirurgi, Interval debulking surgery - IDS) defineres som en operation, der foretages efter 2-3 serier neoadjuverende kemoterapi. Der er ikke data, som støtter operation efter 6 serier kemoterapi (delayed debulking surgery, (DDS)). Operationen har samme formål og involverer de samme procedurer som den primære operation (se venligst afsnittet om primær operation). Målgruppen for intervalkirurgi er kvinder med FIGO st. IIIC-IV ovariecancer, som har fået neoadjuverende

kemoterapi, eller som ikke er blevet makroskopisk radikal opereret ved den primære operation. Et Cochrane review fra 2013 og opdateret i 2016 (36) konkluderer: "We found no conclusive evidence to determine whether IDS between cycles of chemotherapy would improve or decrease the survival rates of women with advanced ovarian cancer, compared with conventional treatment of primary surgery followed by adjuvant chemotherapy. IDS appeared to yield benefit only in women whose primary surgery was not performed by gynecologic oncologists or was less extensive. Data on QoL and adverse events were inconclusive" [2a]. Denne konklusion er baseret på 3 randomiserede undersøgelser inkluderende i alt 781 patienter. I disse tre studier blev hhv 88% (EORTC 55971), 86% (CHORUS), og 86% (SCORPION) opereret, da der jo er tale om en selekteret gruppe, randomiseret til netop IDS, hvor 67% opnåede R0 (SCORPION), mens 73-86 % opnåede R1 (37). Konklusionen afspejler fint den uenighed, der kommer til udtryk i danske (38, 39) og europæiske (40) artikler. Der er således ikke enighed om de præcise diagnostiske kriterier for at give neoadjuverende kemoterapi efterfulgt af intervalekirurgi, ligesom indvirkning på overlevelse og livskvalitet må undersøges nærmere. Nærlæser man Vergote og du Bois artikel (se Fig. 2 nedenfor), synes uenigheden dog at begrænse sig til en lille andel af patienterne, og der er næppe tvivl om, at en selekteret gruppe patienter vil have gavn af neoadjuverende kemoterapi efterfulgt af intervalekirurgi.

I et nyligt Cochrane review (41) omfattende 1.774 patienter fra fem randomiserede studier konkluderer, at data viser høj til moderat evidens for, at der er ringe eller ingen forskel i primære overlevelse mellem PDS og NACT. NACT reducerer sandsynligvis risikoen for alvorlige bivirkninger, især dem omkring operationstidspunktet, og reducerer risikoen for postoperativ mortalitet og behovet for stomi. Vi afventer resultaterne af TRUST-studiet

Ved stillingtagen til intervalekirurgi anbefales det, at der foretages måling af CA-125, klinisk undersøgelse og billeddiagnostik (MR og/eller PET-CT) før der træffes beslutning om operation. Scanninger kan dog være vanskelige at tolke efter kemoterapi. Hvis man er i tvivl om sygdomsudbredningen, kan der foretages evaluering ved laparoskopi, som ved primær operation. Dette understøttes af resultaterne i en posthoc analyse af ICON8, som viste, at R0 kunne opnås hos 42% af patienter med no chance (NC) i henhold til RECIST kriterierne på billeddiagnostik og hos 30% af patienter uden CA-125 respons (42) [3B]. Den progressionsfrie overlevelse var ens blandt patienter med RECIST partiel respons og stable sygdom.

I et stort Cochrane review (43), hvor man vurderede betydningen af nul vs small (< 1 cm) vs large > 1 cm) rest tumor volumen (hhv NMRD, SVRD, LVRD) fandt man, at rest tumor < 1 cm kunne være et mål efter PDS, men der var ikke samme overbevisende effekt ved at opnå dette ved IDS.



Ser man på analyser af forskellige histologiske typer, viste en retrospektiv opgørelse af kirurgiens betydning for 127 patienter med avanceret low grade serøst adenocarcinom (44), at 90 % kunne debulkes til R1 ved PDS og 86 % ved IDS, og der var ikke forskel i overlevelsen i grupperne med R0 og R1 (HR 0,81 0,33-1,97). Derimod havde patienter med R2 og ikke-opererede en signifikant dårligere prognose. Tilsvarende anbefaler man i GCIG (45), at PDS foretages hos patienter med forventet begrænset respons på platin-baseret kemoterapi (low grade serøs og mucinøs carcinom).

Undersøgelser har vist, at hvis den primære operation er udført på tertiær afdeling, og man har forsøgt at foretage maksimal debulking, er der ingen overlevelsesgevinst ved at udføre intervalekirurgi (46) [2a].

Arbejdsgruppen anbefaler, at interval-debulking-kirurgi tilbydes patienter egnet til operation (PS 0-2), med respons eller stabil sygdom, hvor R0 kan forventes (grad A). Kan man opnå R1, kan dette formentlig være bedre end ingen operation, og bør derfor tilbydes patienten [3b]. Hvis en patient ikke er egnet til operation efter 3 serier neoadjuverende kemoterapi, kan en forsinket debulking overvejes på individuel basis (Grad D). En patient med inresektabel sygdom, som progredierer under neoadjuverende kemoterapi, bør ikke opereres, medmindre det er af palliative årsager, som ikke kan håndteres konservativt. At patienter med low grade serøst adenocarcinom og mucinøst adenocarcinom anbefales PDS (Grad D).

### Patientværdier og – præferencer

Anbefalingen om intervalekirurgi er præferencefølsom, da de fleste patienter ser det som meget positivt, at kemoterapien har haft så megen effekt, at de nu vurderes egnet til operation.

### Rationale

Der blev i formuleringen af anbefalingen lagt vægt på, at evidensen fra et Cochrane review bestående af tre randomiserede studier viser, at der ikke er enighed om de præcise diagnostiske kriterier for at give neoadjuverende kemoterapi efterfulgt af intervalekirurgi. Arbejdsgruppen vurderer, at en selekteret gruppe af patienter vil have gavn af neoadjuverende kemoterapi efterfulgt af intervalekirurgi, hvorfor der i anbefalingen er lagt vægt på vigtigheden af den individuelle vurdering.

Intervalekirurgi skal ud udføres af kirurger med samme onko-gynækologiske ekspertise som den primære debulking, idet målet med operationen er den samme og involverer de samme procedurer som den primære operation.

### Bemærkninger og overvejelser

Der foreligger ikke præcise diagnostiske kriterier for at give neoadjuverende kemoterapi efterfulgt af intervalekirurgi, ligesom indvirkning på overlevelse og livskvalitet må undersøges nærmere. De fremtidige studier bør i højere grad stratificere for histologiske undertyper og muligvis for genprofil, for bedre at kunne selektere subgrupper til den relevante behandling.

## 4. Referencer

1. Elattar A, Bryant A, Winter-Roach BA, Hatem M, Naik R. Optimal primary surgical treatment for advanced epithelial ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011(8):CD007565.
2. Vergote I, Leunen K, Amant F. Primary surgery or neoadjuvant chemotherapy in ovarian cancer: what is the value of comparing apples with oranges? *Gynecol Oncol.* 2012;124(1):1-2.
3. Langstraat C, Aletti GD, Cliby WA. Morbidity, mortality and overall survival in elderly women undergoing primary surgical debulking for ovarian cancer: a delicate balance requiring individualization. *Gynecol Oncol.* 2011;123(2):187-91.
4. Jørgensen TL, Teiblum S, Paludan M, Poulsen L, Jørgensen AY, Bruun KH, et al. Significance of age and comorbidity on treatment modality, treatment adherence, and prognosis in elderly ovarian cancer patients. *Gynecol Oncol.* 2012;127(2):367-74.
5. Berek JS, Crum C, Friedlander M. Cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum. *Int J Gynaecol Obstet.* 2012;119 Suppl 2:S118-29.
6. Morice P, Joulie F, Camatte S, Atallah D, Rouzier R, Pautier P, et al. Lymph node involvement in epithelial ovarian cancer: analysis of 276 pelvic and paraaortic lymphadenectomies and surgical implications. *J Am Coll Surg.* 2003;197(2):198-205.
7. Harter P, Gnauert K, Hils R, Lehmann TG, Fisseler-Eckhoff A, Traut A, et al. Pattern and clinical predictors of lymph node metastases in epithelial ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer.* 2007;17(6):1238-44.
8. Khiewvan B, Torigian DA, Emamzadehfard S, Paydary K, Salavati A, Houshmand S, et al. An update on the role of PET/CT and PET/MRI in ovarian cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2017;44(6):1079-91.
9. Nasioudis D, Chapman-Davis E, Witkin SS, Holcomb K. Prognostic significance of lymphadenectomy and prevalence of lymph node metastasis in clinically-apparent stage I endometrioid and mucinous ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol.* 2017;144(2):414-9.
10. Heitz F, Harter P, Ataseven B, Heikau S, Schneider S, Prader S, et al. Stage- and Histologic Subtype-Dependent Frequency of Lymph Node Metastases in Patients with Epithelial Ovarian Cancer Undergoing Systematic Pelvic and Paraaortic Lymphadenectomy. *Ann Surg Oncol.* 2018;25(7):2053-9.
11. 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. *Ann Surg Oncol.* 2017;24(9):2720-6.
12. Hoogendam JP, Vlek CA, Witteveen PO, Verheijen R, Zweemer RP. Surgical lymph node assessment in mucinous ovarian carcinoma staging: a systematic review and meta-analysis. *BJOG.* 2017;124(3):370-8.
13. Harter P, Sehouli J, Lorusso D, Reuss A, Vergote I, Marth C, et al. A Randomized Trial of Lymphadenectomy in Patients with Advanced Ovarian Neoplasms. *N Engl J Med.* 2019;380(9):822-32.
14. Panici PB, Maggioni A, Hacker N, Landoni F, Ackermann S, Campagnutta E, et al. Systematic aortic and pelvic lymphadenectomy versus resection of bulky nodes only in optimally debulked advanced ovarian cancer: a randomized clinical trial. *J Natl Cancer Inst.* 2005;97(8):560-6.

15. Maggioni A, Benedetti Panici P, Dell'Anna T, Landoni F, Lissoni A, Pellegrino A, et al. Randomised study of systematic lymphadenectomy in patients with epithelial ovarian cancer macroscopically confined to the pelvis. *Br J Cancer*. 2006;95(6):699-704.
16. Kim HS, Ju W, Jee BC, Kim YB, Park NH, Song YS, et al. Systematic lymphadenectomy for survival in epithelial ovarian cancer: a meta-analysis. *Int J Gynecol Cancer*. 2010;20(4):520-8.
17. Chan JK, Urban R, Hu JM, Shin JY, Husain A, Teng NN, et al. The potential therapeutic role of lymph node resection in epithelial ovarian cancer: a study of 13918 patients. *Br J Cancer*. 2007;96(12):1817-22.
18. Rouzier R, Bergzoll C, Brun JL, Dubernard G, Selle F, Uzan S, et al. The role of lymph node resection in ovarian cancer: analysis of the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) database. *BJOG*. 2010;117(12):1451-8.
19. du Bois A, Reuss A, Harter P, Pujade-Lauraine E, Ray-Coquard I, Pfisterer J, et al. Potential role of lymphadenectomy in advanced ovarian cancer: a combined exploratory analysis of three prospectively randomized phase III multicenter trials. *J Clin Oncol*. 2010;28(10):1733-9.
20. Gerestein CG, van der Spek DW, Eijkemans MJ, Bakker J, Kooi GS, Burger CW. Prediction of residual disease after primary cytoreductive surgery for advanced-stage ovarian cancer: accuracy of clinical judgment. *Int J Gynecol Cancer*. 2009;19(9):1511-5.
21. Lenhard SM, Burges A, Johnson TR, Kirschenhofer A, Bruns C, Linke R, et al. Predictive value of PET-CT imaging versus AGO-scoring in patients planned for cytoreductive surgery in recurrent ovarian cancer. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2008;140(2):263-8.
22. Kitajima K, Murakami K, Sakamoto S, Kaji Y, Sugimura K. Present and future of FDG-PET/CT in ovarian cancer. *Ann Nucl Med*. 2011;25(3):155-64.
23. Schwarz JK, Grigsby PW, Dehdashti F, Delbeke D. The role of 18F-FDG PET in assessing therapy response in cancer of the cervix and ovaries. *J Nucl Med*. 2009;50 Suppl 1:64S-73S.
24. Angioli R, Palaia I, Zullo MA, Muzii L, Mancini N, Calcagno M, et al. Diagnostic open laparoscopy in the management of advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2006;100(3):455-61.
25. Rutten MJ, Leeflang MM, Kenter GG, Mol BW, Buist M. Laparoscopy for diagnosing resectability of disease in patients with advanced ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014(2):CD009786.
26. Brun JL, Rouzier R, Uzan S, Darai E. External validation of a laparoscopic-based score to evaluate resectability of advanced ovarian cancers: clues for a simplified score. *Gynecol Oncol*. 2008;110(3):354-9.
27. Brun JL, Rouzier R, Selle F, Houry S, Uzan S, Darai E. Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery for stage III/IV ovarian cancer: contribution of diagnostic laparoscopy. *BMC Cancer*. 2009;9:171.
28. Deffieux X, Castaigne D, Pomel C. Role of laparoscopy to evaluate candidates for complete cytoreduction in advanced stages of epithelial ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2006;16 Suppl 1:35-40.
29. Fagotti A, Fanfani F, Ludovisi M, Lo Voi R, Bifulco G, Testa AC, et al. Role of laparoscopy to assess the chance of optimal cytoreductive surgery in advanced ovarian cancer: a pilot study. *Gynecol Oncol*. 2005;96(3):729-35.
30. Fagotti A, Ferrandina G, Fanfani F, Garganese G, Vizzielli G, Carone V, et al. Prospective validation of a laparoscopic predictive model for optimal cytoreduction in advanced ovarian carcinoma. *Am J Obstet Gynecol*. 2008;199(6):642 e1-6.



31. Vergote I, De Wever I, Tjalma W, Van Gramberen M, Decloedt J, van Dam P. Neoadjuvant chemotherapy or primary debulking surgery in advanced ovarian carcinoma: a retrospective analysis of 285 patients. *Gynecol Oncol.* 1998;71(3):431-6.
32. Pinto P, Burgetova A, Cibula D, Haldorsen IS, Indrielle-Kelly T, Fischerova D. Prediction of Surgical Outcome in Advanced Ovarian Cancer by Imaging and Laparoscopy: A Narrative Review. *Cancers (Basel).* 2023;15(6).
33. Di Donna MC, Cucinella G, Zaccaria G, Lo Re G, Crapanzano A, Salerno S, et al. Concordance of Radiological, Laparoscopic and Laparotomic Scoring to Predict Complete Cytoreduction in Women with Advanced Ovarian Cancer. *Cancers (Basel).* 2023;15(2).
34. Ghirardi V, Fagotti A, Scambia G. Laparoscopic selection for surgery in epithelial ovarian cancer. A short review. *Facts Views Vis Obgyn.* 2023;15(1):25-8.
35. Fagotti A, Vizzielli G, Fanfani F, Costantini B, Ferrandina G, Gallotta V, et al. Introduction of staging laparoscopy in the management of advanced epithelial ovarian, tubal and peritoneal cancer: impact on prognosis in a single institution experience. *Gynecol Oncol.* 2013;131(2):341-6.
36. Tangjitgamol S, Manusirivithaya S, Laopaiboon M, Lumbiganon P, Bryant A. Interval debulking surgery for advanced epithelial ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;2016(1):Cd006014.
37. Cummings M, Nicolais O, Shahin M. Surgery in Advanced Ovary Cancer: Primary versus Interval Cytoreduction. *Diagnostics (Basel).* 2022;12(4).
38. Fago-Olsen CL, Ottesen B, Kehlet H, Antonsen SL, Christensen IJ, Markauskas A, et al. Does neoadjuvant chemotherapy impair long-term survival for ovarian cancer patients? A nationwide Danish study. *Gynecol Oncol.* 2014;132(2):292-8.
39. Markauskas A, Mogensen O, dePont Christensen R, Jensen PT. Primary surgery or interval debulking for advanced epithelial ovarian cancer: does it matter? *Int J Gynecol Cancer.* 2014;24(8):1420-8.
40. Vergote I, du Bois A, Amant F, Heitz F, Leunen K, Harter P. Neoadjuvant chemotherapy in advanced ovarian cancer: On what do we agree and disagree? *Gynecol Oncol.* 2013;128(1):6-11.
41. Coleridge SL, Bryant A, Kehoe S, Morrison J. Neoadjuvant chemotherapy before surgery versus surgery followed by chemotherapy for initial treatment in advanced ovarian epithelial cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021;7(7):Cd005343.
42. Morgan RD, McNeish IA, Cook AD, James EC, Lord R, Dark G, et al. Objective responses to first-line neoadjuvant carboplatin-paclitaxel regimens for ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal carcinoma (ICON8): post-hoc exploratory analysis of a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2021;22(2):277-88.
43. Bryant A, Hiu S, Kunonga PT, Gajjar K, Craig D, Vale L, et al. Impact of residual disease as a prognostic factor for survival in women with advanced epithelial ovarian cancer after primary surgery. *Cochrane Database Syst Rev.* 2022;9(9):Cd015048.
44. Bonsang-Kitzis H, Panchbhaya N, Bats AS, Pujade-Lauraine E, Pautier P, Ngô C, et al. Surgical Implications of Advanced Low-Grade Serous Ovarian Cancer: Analysis of the Database of the Tumeurs Malignes Rares Gynécologiques Network. *Cancers (Basel).* 2022;14(9).
45. Vergote I, Gonzalez-Martin A, Lorusso D, Gourley C, Mirza MR, Kurtz JE, et al. Clinical research in ovarian cancer: consensus recommendations from the Gynecologic Cancer InterGroup. *Lancet Oncol.* 2022;23(8):e374-e84.

46. Tangjitgamol S, Manusirivithaya S, Laopaiboon M, Lumbiganon P, Bryant A. Interval debulking surgery for advanced epithelial ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013(4):CD006014.

## 5. Metode

### Litteratursøgning

Ovenstående anbefalinger er baseret på en gennemgang af den eksisterende litteratur ved forfatterne. Alle studietyper blev inkluderet i søgningen. Den systematiske søgning er foretaget i PubMed (Keywords: ovarian cancer, surgery, interval debulking surgery; primary debulking surgery, lymph node, cytoreduction, predictive value, prognostic impact, residual disease).

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 skrevet af enkeltperson med størst fagligt kendskab på det pågældende emne, rundsendt til gruppens øvrige medlemmer, hvorefter der tilrettes med indkomne konstruktive forslag og litteratur.

### Interessentinvolvering

Patientorganisationer har ikke været inddraget i denne anbefaling.

### Høring

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

### Godkendelse

Faglig godkendelse:

Anbefalingerne er godkendt af DGCGs bestyrelse.

Administrativ godkendelse:

7. maj 2024.

### Anbefalinger, der udløser betydelig merudgift

Ikke aktuelt for denne kliniske retningslinje.

### Behov for yderligere forskning

Det er vigtigt fortsat at stratificere de foreliggende og nye studier, når der fremkommer ny viden om risikoprofiler hos bla særlige histologiske typer, for at kunne vurdere muligheden for fertilitetsbevarende kirurgi hos de enkelte subgrupper.

## Forfattere og habilitet

På vegne af DGCG:

- Gynækolog. Overlæge, ph.d. Berit Jul Mosgaard, Gynækologisk afd. Rigshospitalet. Ingen interessekonflikter.
- Gynækolog. Overlæge, Dr. Med. Lone Kjeld Pedersen, Gynækologisk afd, Odense Universitetshospital. Ingen interessekonflikter.
- Gynækologi. Overlæge, ph.d. Mette Schou Mikkelsen, Kvindesygdomme og fødsler, Aarhus Universitetshospital. Ingen interessekonflikter.
- Gynækologi. Overlæge ph.d. Tine Schnack Henriksen, Gynækologisk afd, Odense Universitetshospital. Ingen interessekonflikter.
- Onkologi: Afd.læge Trine Zeeberg Iversen, Onkologisk afd. Herlev Hospital. Ingen interessekonflikter.
- Onkologi. Overlæge ph.d. Trine Lembrecht Jørgensen. Onkologisk Afdeling. Odense Universitetshospital. Ingen interessekonflikter.
- Onkolog. Afdelingslæge Mette Hæe, Onkologisk afd., Aarhus universitetshospital, Skejby. Ingen interessekonflikter.
- Patolog. Overlæge Iben Joensen, Patologi afd. Odense Universitetshospital. Ingen interessekonflikter.
- Patolog. Overlæge Julie Brask. Patologi afd. Rigshospitalet. Ingen interessekonflikter.
- Patologi. Overlæge Marianne Waldstrøm. Patologi, Aarhus Universitetshospital. Ingen interessekonflikter.
- Nuklearmediciner. Overlæge, ph.d. Malene Hildebrandt, Nuklearmedicinsk afd., Odense Universitetshospital. Ingen interessekonflikter.

Jf. [Habilitetspolitikken](#) henvises til deklARATION via Lægemedelstyrelsens hjemmeside for detaljerede samarbejdsrelationer: <https://laegemiddelstyrelsen.dk/da/godkendelse/sundhedspersoners-tilknytning-til-virksomheder/lister-over-tilknytning-til-virksomheder/apotekere,-laeger,-sygeplejersker-og-tandlaeger>

## Plan for opdatering

Ej anført.

## Version af retningslinjeskabelon

Retningslinjen er udarbejdet i version 9.3 af skabelonen.

# 6. Monitorering

Udvikling af kvaliteten på dette område understøttes af viden fra DGCD i regi af Regionernes Kliniske Kvalitetsudviklingsprogram (RKKP), idet indikatorerne i databasen skal belyse relevante kliniske retningslinjer.

Den kliniske kvalitetsdatabases styregruppe har mandatet til at beslutte databasens indikatorsæt, herunder hvilke specifikke processer og resultater der monitoreres i databasen.

Alle patienter med ovariecancer registreres i Dansk gynækologisk Cancer Database (DGCD).

## 7. Bilag

Denne kliniske retningslinje har ingen bilag.

## 8. Om denne kliniske retningslinje

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, ud over de centrale anbefalinger (kapitel 1 – quick guide), en beskrivelse af grundlaget for anbefalingerne – herunder den tilgrundliggende evidens (kapitel 3), referencer (kapitel 4) og anvendte metoder (kapitel 5).

Anbefalinger mærket A baserer sig på stærkeste evidens og anbefalinger mærket D baserer sig på svageste evidens. 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:

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

Retningslinjeskabelonen er udarbejdet på baggrund af internationale kvalitetskrav til udvikling af kliniske retningslinjer som beskrevet af både [AGREE II](#), [GRADE](#) og [RIGHT](#).

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.