

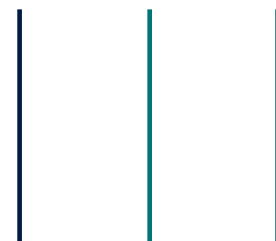


Sammenslutningen af Kræftafdelinger  
Co-operative Cancer Departments

# Behandling af ovariecancer

## Referenceprogram

September 2008



# Behandling af ovariecancer

af klinisk assistent Signe Risum, Finsencentret, Rigshospitalet

## 1. Introduktion

### 1.1. Indledning

### 1.2. Forekomst

1.2.1 Ætiologi

1.2.2 Epidemiologi

1.2.3 Genetik

1.2.4 Hyppighed for forekomst af sygdommen

1.2.5 Befolkningsgrupper

1.2.6 Screening for ovariecancer

1.2.7 Sygdomsforløb/symptomer

1.2.8 Prognose/prognostiske faktorer

### 1.3 Definition af forløb

1.3.1 Start- og sluttidspunkt for patientforløbet

## 2. Patientforløb

### 2.1. Undersøgelse

2.1.1 Udredning

2.1.2 Histologi

2.1.3 Stadietinddeling

2.1.4 Spredningsmønster

2.1.5 Tumormarkører/CA125

### 2.2. Behandling

2.2.1 Mulige behandlinger

2.2.2 Interventionsoperation

2.2.3 Second-look operation

2.2.4 Fertilitetsbevarende kirurgi ved ovariekarcinom stadium IA grad 1

2.2.5 Cytoreduktiv kirurgi efter endt kemoterapi

2.2.6 Laparoskopisk kirurgi

2.2.7 Kemoterapi

2.2.8 Kemoterapiens varighed

2.2.9 Strålebehandling

2.2.10 Recidivbehandling

2.2.11 Nye behandlingsmodaliteter

2.2.12. Kontrol

2.2.13 Rehabilitering

### 2.3 Pleje

2.3.1 Plejeforløb

### 2.4 Bivirkninger/risici

2.4.1 Akutte bivirkninger

2.4.2 Kroniske bivirkninger

2.4.3 Risici

2.4.4 Forholdsregler

## **2.5 Specielle forhold**

2.5.1 Borderline tumorer

## **3. Organisation**

### **3.1 Opgaver**

3.1.1 Kirurgiske specialafdelinger

3.1.2 Lokalsygehuse

3.1.3 Regionhospitaller

3.1.4 Sygehuse med lands- og landsdelsfunktioner

3.1.5 Visitationsretningslinier

## **4. Referencer**

### **4.1 Publikationer**

4.1.1 Trykte publikationer

4.1.2 Elektroniske publikationer

# Behandling af ovariecancer

## Introduktion

### 1.1 Indledning

Der blev i 2007 konstateret 466 nye tilfælde af ovariecancer i Danmark. Denne kræftform er den 5. hyppigste cancerdødsårsag hos kvinder (Kræft i Danmark 2005, Sundhedsstyrelsen).

### 1.2 Forekomst

#### 1.2.1 Ætiologi

Ætiologien til ovariecancer er multifaktoriel, men i hovedparten af tilfældene kan der i dag ikke angives nogen årsag. Blandt de eksogene faktorer har silikater og talkumpræparater været i søgelyset. Der påvistes øget forekomst af sygdommen blandt kvinder ansat i asbestindustrien. Ovulationsstimulerende behandling har også været nævnt som en faktor associeret med en øget risiko. Der er i dag dog ingen sikre holdepunkter for det. P-piller beskytter mod ovariecancer, således at den relative risiko falder til omkring 0,5 ved brug i fem år. Den beskyttende effekt, som vedvarer i mere end 15 år efter ophør med P-pillerne, synes at være størst såfremt brug påbegyndes inden 25-års alderen.

#### 1.2.2 Epidemiologi

Væsentligste endogene risikofaktorer er, paritet og infertilitet. Kvinder med cancer ovarii henholdsvis andre adenokarcinomer i familien, har relative risici på 3 og 1,5 for ovariecancer. Nulliparitet øger risikoen ca. 2 gange og infertilitet 2-2,5 gange. En mindre del af ovariecancer er arveligt betinget. Patienter med påvist BrCa 1 og BrCa 2 har stærkt forøget risiko for at udvikle bryst- såvel som ovariecancer (50 -90%) Antallet af år med ovulation er også positivt associeret med risikoen for udvikling af ovariecancer. Til gengæld yder flere fødsler og amning en vis beskyttelse mod udvikling af sygdommen. Såvel forudgående tubar ligation som hysterektomi synes at nedsætte risikoen for ovariekarcinom, specielt af endometrioid og clear cell type.

#### 1.2.3 Genetik

Ca. 10 % af ovariekarcinomer menes at være genetisk betinget. I dag kendes tre autosomt, dominant betingede arvelige former af ovariekarcinom:

### **Bryst-ovarie cancer syndrom (BRCA1/2)**

Ved dette syndrom, som er langt den hyppigste form for hereditær ovariekarcinom, har bærere af mutationer i BRCA1 eller BRCA2 gener ca. 90 % risiko for at få brystcancer. Risikoen for også eller alene at udvikle ovariekarcinom inden 70 års alderen er også øget for bærere af BRCA1 og i mindre grad for BRCA2.

### **Ovariecancer-specifikt syndrom**

Blev initialt beskrevet som et separat syndrom hvor der alene er en øget risiko for ovariekarcinom, men vurderes nu som en variant af bryst-ovarie cancer syndrom og i næsten alle tilfælde ses mutation i BRCA1 eller BRCA2.

### **Lynch II syndrom (hereditær non - polypøs kolorektal cancer (HNPCC))**

Skyldes mutationer i DNA-reparationsgener og er først og fremmest karakteriseret ved kolorektale karcinomer men også ved en meget høj incidens af endometriekarcinomer. Lavere, men dog signifikant øget karcinomrisiko ses også mht. ovarie (ca. 10 %), ventrikel, galdeveje og øvre urinveje.

#### **1.2.4 Hyppighed for forekomst af sygdommen**

I Danmark forekom sammenlagt 639 nye tilfælde af ovariecancer, tubacancer og borderline tumorer, heraf ca. 20 % tilfælde blandt kvinder i fertil alder. Ovariecancer udgør i dag den hyppigste dødsårsag af gynækologisk cancer. Incidensraten er højest i de industrialiserede lande, bortset fra Japan. Danmark har en høj incidensrate med ca. 14 tilfælde per 100.000 kvinder (standardiseret incidensrate). Livstidsrisikoen for danske kvinder er 2 %.

#### **1.2.5 Befolkningsgrupper**

De fleste tilfælde af ovariecancer forekommer i aldersgruppen 40-70 år og sygdommen er hyppigst blandt kvinder med lav paritet, ligesom de højere sociale lag har en højere risiko.

#### **1.2.6 Screening for ovariecancer**

På grund af den generelt dårlige prognose for patienter med 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 og en kombineret anvendelse af måling af tumormarkøren CA 125 og en ultralydsscanning synes at være en brugbar metode til at screene for ovariecancer. Men ved at screene *ikke-disponerede* kvinder med CA 125 og en ultralydsscanning kan det blive nødvendigt at operere mindst 10 raske kvinder, for hvert tilfælde af ovariecancer man finder. En speciel undergruppe, hvor screening kan anbefales, udgøres af kvinder med familær disposition til ovariecancer. I denne *højrisikogruppe* vil antallet af falsk positive screeningsresultater være mindre end hvis der screenes blandt ikke-disponerede. Ved at screene kvinder med udtalt

familjær disposition til ovariecancer, kan man således forvente, at der skal opereres ca. fire raske kvinder for hver ovariecancer der diagnosticeres.

### 1.2.7 Sygdomsforløb/symptomer

Ca. 70% af patienter med ovariecancer har på diagnosetidspunktet lokal spredning eller fjernmetastaser (stadium IIB-IV). Efter operation og efterfølgende kemoterapi vil 60-80 % af patienterne opnå klinisk komplet eller partielt respons. Ca. 80 % af disse patienter vil dog få påvist recidiv, de fleste indenfor de første 2 år efter afsluttet kemoterapi.

På grund af ovariernes frie beliggenhed i peritoneum, kan en ovarietumor udvikle sig til en 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.

Epiteliale tumorer spredes hyppigst ved vækst på overflader, f.eks. peritoneum eller ved lymfogen spredning. Hæmatogen spredning er sjældnere.

På diagnosetidspunktet har mere end 60 % af kvinderne lokal spredning eller fjernmetastaser (stadium IIB-IV). Over halvdelen af disse patienter har haft symptomer i mindre end 6 måneder.

Følgende symptomer forekommer ofte:

- Abdominale smerter eller tyngdefornemmelse.
- Lavtsiddende rygsmerter
- Øget abdominalomfang, som kan skyldes hurtigvoksende tumor og/eller ascites.
- Gastro-intestinale symptomer og/eller urinvejsproblemer, som effekt af tumortryk på tarm og/eller blære.
- Pulmonale symptomer såsom dyspnø, som kan skyldes pleuraeksudat.
- Endokrine symptomer i form af metroragi efter menopause ved østrogenproducerende tumorer.

Mere sjældent ses paraneoplastiske fænomener såsom symptomer fra hud (acanthosis nigrans, akut neutrofil dermatose mm.), bindevæv (dermatomyositis og fasciitis), CNS (akut cerebellar degeneration) eller hæmatologisk (DIC).

### 1.2.8 Prognose/prognostiske faktorer

Anvendelse af kombinationskemoterapi med et platin præparat og paclitaxel har øget den mediane overlevelse med godt 50 % (38 versus tidligere 24 måneder). Fem-års overlevelsen for samtlige stadier angives af FIGO (2006) til ca. 50 %. Den dårlige prognose skyldes først og fremmest diagnosticering i avanceret stadium (IIB-IV) på grund af sygdommens ofte vage og ukarakteristiske symptomer. Langtidsoverlevelsen er afhængig af sygdomsstadiet på diagnosetidspunktet.

5-års overlevelse for patienter med epitelial ovariecancer i henhold til stadium (FIGO 2006):

- Stadium I ca. 90 %
- Stadium II ca. 70 %
- Stadium III ca. 40 %
- Stadium IV ca. 20 %

De vigtigste prognostiske faktorer for epitelial ovariecancer er: stadium, differentieringsgrad af tumor og mængden af residualtumor efter initial laparotomi.

Prognostiske faktorer før primær behandling forbundet med dårlig prognose (fra multivariat analyse):

- Residualtumor efter primær operation > 1 cm i diameter
- FIGO stadium IV
- Lavt differentieret tumor
- Dårlig performance status
- Høj alder
- Tilstedeværelse af ascites
- Udbredt karcinose
- Clear-cell histologisk type
- Mucinøs type (avanceret stadium)
- Høj postoperativ CA 125 koncentration

### **1.3 Definition af forløb**

#### **1.3.1 Start- og sluttidspunkt for patientforløbet**

Alle patienter, som indgår i klinisk undersøgelse, følges i 5 år efter den sidst givne behandling på onkologiske eller gynækologiske afdelinger.

## **Patientforløb**

### **2.1 Undersøgelse**

#### **2.1.1 Udredning**

Diagnose af ovariecancer og stadieinddeling baseres på de operative fund samt undersøgelser for at udelukke fjernmetastaser. Præoperative undersøgelser bør om muligt inkludere: Almen klinisk undersøgelse, gynækologisk undersøgelse inklusiv rektovaginal eksploration, røntgenundersøgelse af thorax, UL-skanning af abdomen, pelvis og retroperitoneum samt serum CA 125. Desuden kan der foretages andre undersøgelser efter skønnet behov f.eks. CT-scanning, MR-skanning eller PET/CT-skanning.

Ud fra serum CA 125, UL-skanning og patientens menopausestatus bestemmes et "Risk of malignancy index" (RMI). Patienter med RMI over 200 anbefales opereret af gynækolog med ekspertise i ovariecancer operation.

#### **2.1.2 Histologi**

Maligne neoplasmer i ovariet kan inddeles i 3 grupper efter det væv, som de formodes udgået fra:

- Epiteliale tumorer (tumorer udgået fra kimepitelet)
- Germinative tumorer (tumorer deriveret fra det germinative væv)
- Stromale tumorer (tumorer udviklet fra gonadestroma).

De epiteliale tumorer er de mest hyppige former og udgør ca. 90 % af de maligne ovarieneoplasmer. De germinative tumorer udgør ca. 8 % af alle tilfælde og rammer normalt yngre kvinder under 30 år. De stromale tumorer er sjældne og udgør kun 2 %. De tre typer deles videre i flere subtyper.

### Histologiske typer

- Epiteliale tumorer
  - serøs (50 % af alle epiteliale tumorer)
  - mucinøs
  - endometroid
  - clear-cell
  - Brenner
  - udifferentieret
  - blandet
- Germinative tumorer
  - dysgerminom
  - choriokarcinom
  - endodermal sinustumor
  - embryonalt karcinom
  - teratom
- Stromale tumorer
  - Sertoli-Leydig celle
  - granulosa-celle
  - gonadoblastom
  - thecom

### Gradering

Epiteliale maligne tumorer graderes fra grad 1 til 4 (Broders gradering). Denne gradering er ikke brugt overalt på grund af vanskelighed ved ensartethed i graderingen. Ofte anvendes en gradering i højt, middel eller lavt differentierede tumorer. Graderingen af ovariekarcinomer har prognostisk værdi, specielt for de serøse og endometrioid type og er den vigtigste prognostiske faktor ved stadium I karcinomer.

### 2.1.3 Stadienddeling

FIGO stadier for primær ovariecancer (baseres på operationsfund med mikroskopi og undersøgelser for at udelukke fjernmetastaser):

### **Stadium I** Tumor begrænset til ovarierne

**I A** Vækst begrænset til ét ovarium. Ingen tumor på den udvendige flade. Kapslen intakt. Peritonealvæske uden maligne celler.

**I B** Vækst begrænset til begge ovarier. Ingen tumor på den udvendige flade. Kapslen intakt. Peritonealvæske uden maligne celler.

**I C** Tumor enten st. I A eller I B, men med tumorvæv på overfladen af et eller begge ovarier, og/eller kapselruptur og/eller ascites/peritoneal skyllevæske med maligne celler.

### **Stadium II** Tumor involverende et eller begge ovarier med spredning til pelvis

**II A** Spredning og/eller metastasering til uterus og/eller tubae. Peritonealvæske uden maligne celler.

**II B** Spredning til andet væv bækkenvæv. Peritonealvæske uden maligne celler.

**II C** Tumor enten st. II A eller II B og ascites/peritoneal skyllevæske med maligne celler.

**Stadium III** Tumor involverende et eller begge ovarier med spredning til peritoneum udenfor det lille bækken og/eller positive retroperitoneale eller inguinale lymfeknuder, eller superficielle levermetastaser, eller histologisk verificeret spredning til tyndtarm eller oment.

**III A** Tumor er makroskopisk begrænset til pelvis med negative lymfeknuder, men med histologisk verificeret mikroskopisk udsæd på abdominale peritoneum

**III B** Tumor involverende et eller begge ovarier med makroskopisk synlig spredning til abdominale peritoneum, ingen over 2 cm. Lymfeknuder negative.

**III C** Abdominal udsæd over 2 cm og/eller positive retroperitoneale eller inguinale lymfeknuder

### **Stadium IV** Tumor involverende et eller begge ovarier med fjernmetastaser.

Hvis pleuraeksudat er tilstede kræves positiv cytologi. Intrahepatiske metastaser svarer til st. IV mens leverkapselaffektion skal rubriceres som st. III.

#### **2.1.4 Spredningsmønster**

Epiteliale tumorer spredes hyppigst ved vækst på overflader, f.eks. peritoneum eller ved lymfogen spredning. Hæmatogen spredning er sjældnere. Germinative og stromale tumorer spredes hyppigst hæmatogent.

#### **2.1.5 Tumormarkører/ CA125**

Der er introduceret en række tumormarkører, som har potentiel interesse ved ovariecancer, såsom; carbohydrat antigen 125 (CA 125), cancer-associated serum antigen (CASA), tumor-associated trypsin inhibitor (TATI), carcinoembryonalt antigen (CEA), tissue polypeptide antigen (TPA) og tetranectin. CA 125 anses for tiden at være den bedste og eneste kliniske anvendte tumormarkør med en sensitivitet på ca. 85 % (alle stadier). Der er en vis sammenhæng mellem incidens af forhøjede CA 125 værdier, koncentrationsniveau og sygdomsstadium. Ca. 50-70 % af patienter i stadium I+II ovariecancer og ca. 90-100 % i stadium III + IV har forhøjede CA 125 koncentrationer (alle histologiske typer inkluderet). CA 125 kan bruges i monitorering af sygdom hos patienter med ovariecancer. Der er således korrelation mellem sekventielle CA 125 koncentrationer og klinisk sygdomsforløb (CR, PR,

NC, PD) hos mere end 74 % af patienter. Stigende CA 125 koncentrationer ved gentagne målinger tyder på sygdomsprogression og faldende koncentrationer på sygdomsremission (komplet eller partiel). Normale CA 125 koncentrationer udelukker dog ikke tilstedeværelse af tumor. Øvre grænse for normalværdier for CA 125 er 35 U/ml. Stigende værdier højt i normalområdet ( $\geq 25$  U/ml) kan være suspekter, og bør hos postmenopausale kvinder give anledning til en intensiveret kontrol. En forhøjet CA 125 værdi skal altid konfirmeres med en ny måling.

En stigning i CA 125 koncentrationerne defineres som 2 gange standarddeviationen på analysens samlede unøjagtighed. Forskellige analyselaboratorier kan anvende forskellige analysemetoder for CA 125.

Andre tilstande kan give anledning til *forhøjede CA 125 værdier*, for eksempel infektion, inflammatoriske lidelser, graviditet, endometriose, andre cancersygdomme så som c. mammae, c. coli, c. pancreatis, samt ascites uanset ætiologi.

## 2.2 Behandling

### 2.2.1 Primær operation

Primær operation er en vigtig terapeutisk foranstaltning, men også et vigtigt indgreb for en korrekt diagnose og stadieinddeling. Standard operationen omfatter bilateral salpingo-ooforektomi, total hysterektomi (inklusive collum), infrakolik omentresektion samt appendektomi. Eksploration af abdomen bør inkludere bedømmelse af tarme, paraaortale og pelvine lymfeknuder, lever, diafragmas underflade (skrab) og biopsitagning fra alle suspekterede områder. Eventuelt forekommende ascites bør sendes til cytologisk undersøgelse, og er der ikke ascites, skal der foretages peritoneal skylning.

Der skal altid tilstræbes maksimalt mulig tumorreduktion. Ideelt set bør al makroskopisk tumorvæv fjernes (radikal operation). Reoperation ved operatør med speciale i gynækologisk onkologi bør overvejes, såfremt den primære operation har været utilstrækkelig, f.eks. hvis diagnosen stilles ved en akut eksploration, hvor der blot tages en biopsi. Generelt tilstræbes det, at primær operation for ovariecancer foretages på centre af kirurger med speciale i gynækologisk onkologi.

Neoadjuverende kemoterapi (behandling med kemoterapi inden primær operation og stadieinddeling) efterfulgt af kirurgi med maksimalt mulig tumorreduktion har i retrospektive studier vist øget overlevelse sammenlignet med primær kirurgi efterfulgt af kemoterapi hos en subgruppe af patienter med avanceret ovariecancer. Det er imidlertid uafklaret, hvilke kriterier, der skal bruges til at selektere patienter til neoadjuverende kemoterapi. En prospektiv undersøgelse, EORTC 55971, forsøger aktuelt at afklare dette.

Indtil videre må primær operation opfattes som værende standardbehandling til alle ovariecancerpatienter.

### 2.2.2 Interventionsoperation

Interventionsoperation bør foretages hos patienter med ikke-resecerbar tumor ved initial laparotomi efter 2. eller 3. serie kemoterapi. Formålet med operation er at udføre maksimal tumorreduktion. Proceduren er i øjeblikket anbefalet i stedet for second-look operation.

Hos patienter, der ikke primært er opereret med maximal debulking, ser der ud til at være en overlevelsesgevinst af interventionskirurgi.

### **2.2.3 Second-look operation**

Second-look operation (eftersynsoperation) defineres som et operativ ingreb, der udføres på patienter uden kliniske sygdomstegn og med normale CA 125 værdier efter et planlagt behandlingsforløb. Formålet er at kontrollere effekten af den givne behandling og dernæst at forsøge at fjerne eventuelt resterende tumorvæv. Hvis man ikke finder makroskopisk tumor, må indgrebet i diagnostisk henseende have samme omfang som den primære operation, og genitalia interna bør fjernes, hvis de ikke kunne fjernes ved den første operation.

Hvis patienten findes makro- og mikroskopisk sygdomsfri ved second-look operation, overgår patienten til kontrol. Hvis der findes oplagt remission, men stadig restsygdom, gives yderligere mindst 3 serier kemoterapi. P.t. er second-look operation ikke en rutinemæssig del af ovariecancerbehandlingen i Danmark.

### **2.2.4 Fertilitetsbevarende kirurgi ved ovariekarcinom stadium IA grad 1**

Ovariekarcinom er i modsætning til ikke-epitelial ovariecancer sjælden hos kvinder under 35 år. Da kun stadium IA, ikke clear cell type og højt differentieret tumor, er tilgængelig for fertilitetsbevarende operation må det forventes, at det kun er ganske få kvinder, hvor muligheden for konservativ kirurgi bør overvejes.

Fertilitetsbevarende kirurgi ved ovariekarcinom stadium I A er ikke en etableret/accepteret behandling på grund af frygten for mikroskopisk spredning og ønsket om at maksimere chancen for overlevelse. Adskillige forudsætninger kræves opfyldt og behandlingen skal ske ved en gynækologisk afdeling med rutine i lymfeknuderømning paraaortalt og adgang til karkirurgisk ekspertise ved behov, idet fertilitetsbevarende kirurgi ved ovariekarcinom st. I A kræver en optimal stadieinddeling.

### **2.2.5 Cytoreduktiv kirurgi efter endt kemoterapi**

Foretages for at fjerne evt. resterende tumorvæv. Værdien af dette indgreb er dog ikke afklaret.

### **2.2.6 Laparoskopisk kirurgi**

Laparoskopisk kirurgi bør ikke foretages ved præoperativ mistanke/kendskab til malignitet. Laparoskopi kan være anvendelig ved stillingtagen til yderligere kemoterapi eller diagnostik/bioptering ved mistanke om resttumor efter kemoterapi.

### **2.2.7 Kemoterapi**

#### **Epiteliale tumorer**

Alle patienter med stadie IA-IIA OC modtager i dag adjuverende kemoterapi med carboplatin og taxan, fraset patienter med højt differentieret stadie IA OC, idet der ikke er påvist øget overlevelse hos denne gruppe efter adjuverende kemoterapi.

Kemoterapien gives som kombinationskemoterapi med paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> i.v. over 3 timer dag 1 og carboplatin i.v. dag 1. Dosering af carboplatin findes ved udregning af ønsket areal under plasmakoncentration versus tidskurve (AUC) på 5 med formlen  $5 \times (\text{GFR} + 25)$ . Der gives 3-6 serier med 3 ugers mellemrum.

Stadium IIB-IV behandles med kombinationskemoterapi med paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> i.v. over 3 timer dag 1 og carboplatin i.v. (AUC 5) dag 1. Der gives mindst 6 serier med 3 ugers mellemrum, dog afbrudt af eventuel interventionsoperation.

Ældre patienter og patienter, som ikke ønsker intensiv kemoterapi, kan tilbydes carboplatin som monoterapi eller peroral alkylerende behandling.

Paclitaxel og carboplatin tåles dog godt af ældre patienter og der er ingen absolut øvre aldersgrænse for behandlingen. Der kan anvendes andre regimer end det ovenfor anførte, normalt dog kun som led i protokollerede undersøgelser. I den forbindelse skal nævnes intraperitoneal kemoterapi. Denne behandling, som iværksættes umiddelbart efter endt primær kirurgisk behandling, har i kliniske forsøg vist sig at kunne øge overlevelsen hos kvinder med stadie III ovariecancer og  $\leq 1$  cm resttumor. Behandlingen udføres aktuelt som protokolleret behandling på Rigshospitalet.

Andre nye præparater, som har vist sig virksomme ved epithelial ovariecancer, testes løbende i kliniske forsøg. Aktuelt undersøges f.eks. effekten af Bevacizumab (Avastin) som tillæg til standardbehandlingen med paclitaxel og carboplatin.

### **Germinative tumorer**

Endodermal sinustumor, embryonalt karcinom og malignt teratom behandles lige som testiscancer med PEB: cisplatin 20 mg/m<sup>2</sup> i.v. dag 1-5, etoposid 100 mg/m<sup>2</sup> i.v. dag 1-5, bleomycin 15.000 enheder/m<sup>2</sup> i.v. dag 2, 9 og 16. Bleomycin reduceres til 5.000 enheder/m<sup>2</sup> i 4. serie. Der gives 4 serier kemoterapi med 3 ugers mellemrum.

Choriokarcinom med lille eller moderat tumorbyrde behandles med metotrexat 250 mg/m<sup>2</sup> i.v. dag 1 og tabl. Leukoverin-rescue 15 mg 24 timer efter metotrexat og derefter hver 6 time i alt x 6. Serier gives med 2 ugers mellemrum. Choriokarcinom med stor tumorbyrde behandles med kombinationskemoterapi PEB. Patienter med choriokarcinom henvises til KAS Herlev som har landsdelsfunktion for behandling af denne tumortype. Dysgerminom behandles primært kirurgisk. Der anbefales ikke adjuverende behandling. Ved højere stadier med resttumor eller ved eventuel recidiv gives kombinationskemoterapi PEB.

Stromale tumorer: Behandling af disse sjældne tumorer afgøres individuelt.

### **Borderline tumorer**

Der er intet i litteraturen der støtter brugen af adjuverende kemoterapi. Ved avanceret sygdom kan kemoterapi tilbydes i pallierende øjemed, men responsraten er dårligt undersøgt. Normalt anvendes standard kemoterapi som ved epithelial ovariecancer. Kun ved borderline tumorer med invasive implants er der konsensus om at anvende kemoterapi som ved karcinom.

### **Dosisreduktion**

Epiteliale tumorer: Dosisreduktion af både paclitaxel og carboplatin foretages, når der har været febril leukopeni (leukocytter  $< 1.0 \times 10^9/l$ ) sammen med eller uden dokumenteret infektion og/eller trombocytopeni (trombocytter  $< 50 \times 10^9/l$ ) i 7 dage eller mere.

Leukocytælling skal være  $> 3.0 \times 10^9/l$  og trombocytælling  $> 100 \times 10^9/l$  før starten på den følgende behandlingsserie, ellers udsættes behandlingen 1 uge.

Neurologisk toksicitet i form af paræstesier er almindelig, men kræver sjældent reduktion af paclitaxel. Dosisreduktion af alkylende cytotatika foretages i tilfælde af knoglemarvsdepression. Ved leukocytælling på  $2.0-2.9 \times 10^9/l$  på behandlingsdag reduceres dosis til 67 % og ved leukocytælling  $< 2.0 \times 10^9/l$  og/eller trombocytælling  $< 100 \times 10^9/l$  udsættes behandling 1 uge.

Germinative tumorer: Dosisreduktion af PEB (cisplatin, etoposid, bleomycin) - se referenceprogram for testiscancer.

### **2.2.8 Kemoterapiens varighed**

Alle patienter med epitelial ovariecancer stadium IIB-IV skal modtage mindst 6 behandlingsserier, med mindre der opstår progression eller uacceptabel toksicitet. Patienter med uændret sygdom eller partielt respons efter 6 serier kan fortsætte med behandling efter den ansvarlige læges skøn. Patienter med klinisk komplet respons bør få yderligere 3 behandlingsserier efter den dag, hvor komplet respons blev dokumenteret. Behandlingseffekt kontrolleres med evalueringer udført efter hver 2.-3. serie samt efter afsluttet behandling. Evalueringens undersøgelser inkluderer: Gynækologisk undersøgelse, serum CA 125, gerne UL-scanning af abdomen og pelvis, samt eventuelt andre undersøgelser hvis indiceret.

### **2.2.9 Strålebehandling**

Anvendes i dag stort set ikke ved ovariecancer i Danmark. Palliativ strålebehandling kan i sjældne tilfælde være aktuelt. Enkelte mindre undersøgelser har dog vist bedre behandlingsresultater, hos patientgrupper der modtager adjuverende strålebehandling mod abdomen.

### **2.2.10 Recidivbehandling**

Patienter med recidiv efter primær behandling har en dårlig prognose og behandlingen vil for de fleste patienters vedkommende være palliativ. En subgruppe af patienter med recidiv vil kunne radikal opereres og herved opnå længere overlevelse. To randomiserede undersøgelser (GOG 213 og EORTC 55963) forsøger aktuelt at afklare selektionskriterierne for sekundær kirurgi nærmere.

Patienterne stratificeres efter om de har recidiv indenfor eller efter 6 måneder efter afsluttet platinholdig kemoterapi. Der findes ingen standard behandling for patienter med recidiv indenfor de første 6 måneder. Disse patienter kan tilbydes indgang i fase II protokoller. Patienter med relaps mere end 6 måneder efter afsluttet kemoterapi kan betragtes som følsomme overfor platinbaseret kemoterapi og behandles derfor med carboplatin/cisplatin som enkeltstof eller kombination af carboplatin og paclitaxel. Hos patienter, der får relaps 6-

12 måneder efter primærbehandling med platinholdig kemoterapi ses respons hos 30-50% efter fornyet platinholdig kemoterapi. Behandlingsserier gives med 3 ugers mellemrum. Patienter som ikke tidligere blev behandlet med paclitaxel, tilbydes kombinationskemoterapi med paclitaxel og platin.

En række stoffer som topotecan, antracycliner, etoposid, gemcitabin og egentlig paclitaxel har i en række fase II undersøgelser vist aktivitet hos patienter med platinresistente karcinomer, med responsrater på 15-25 %.

Endokrin behandling med tamoxifen og LH-RH agonister giver respons hos ca. 10 % af patienterne samtidig med at toksiciteten er lille.

### **2.2.11 Nye behandlingsmodaliteter**

En række ny behandlingsprincipper er i dag under afprøvning. Det drejer sig bla. om genterapi, metalloproteaser, angiogenesehæmmere, vækstfaktorer/anti-vækstfaktorer, antistofbehandling etc. Alle disse principper er eksperimentelle og der foreligger endnu ingen positive kliniske data.

### **2.2.12 Kontrol**

Alle patienter, som indgår i klinisk undersøgelse, kontrolleres på onkologiske eller gynækologiske afdelinger i 5 år efter afsluttet behandling. Det første år kontrolleres patienterne hver 3. måned, derefter hver 6. måned i 2 år og derefter hvert år i 2 år. Kontrollen består af gynækologisk undersøgelse og serum CA 125 hver 3. måned, gerne UL-scanning af abdomen og pelvis hver 6. måned, samt eventuelt andre undersøgelser hvis indiceret. Patienter, der ikke indgår i kliniske undersøgelser kan afsluttes efter endt behandling.

### **2.2.13 Rehabilitering**

Størstedelen af patienter behandlet for en ovariecancer vil være i stand til at opretholde et normalt liv og arbejde efter behandlings afslutning.

Imidlertid vil den psykiske påvirkning og belastningen fra operationer, bivirkninger til behandlingen og følgesygdomme til grundmorbus bevirke, at denne patientgruppe er i høj risiko for at udvikle langvarig psykisk og fysisk asteni.

Erfaringerne med aktiv rehabilitering af cancerpatienter i Danmark er sparsomme, men resultater fra udlandet har vist betydelig forbedring i patienternes psykiske og fysiske formåen, hvis der sættes ind med patientundervisning, træningsprogrammer mm. Det må stærkt anbefales, at sådanne rehabiliteringsprogrammer vinder indpas i behandlingen af danske patienter med ovariecancer.

For en række patienters vedkommende må sygdommen betragtes som en kronisk tilstand med et meget langvarigt forløb. Det er nødvendigt at etablere et godt netværk og tværfagligt samarbejde for denne gruppe af patienter.

## **2.3 Pleje**

### **2.3.1 Plejeforløb**

Den primære kemoterapi kan som oftest foregå ambulant.

Enkelte patienter er stærkt medtagne på diagnosetidspunktet med bl. a. udtalte gastrointestinale symptomer. Selv patienter i meget dårlig almentilstand kan opnå betydelig lindring af kemoterapi og enkelte opnår komplet respons og helbredelse. Plejen af denne gruppe er ofte meget krævende og altafgørende for et godt behandlingsresultat.

Det terminale forløb er ofte meget protraheret og kræver et godt tværfagligt samarbejde hvor den primære sundhedstjeneste også spiller en vigtig rolle.

## **2.4 Bivirkninger/risici**

### **2.4.1 Akutte bivirkninger**

#### **Paclitaxel**

Hypersensitivitets-reaktioner i form af hypotension, angioødem, respiratorisk distress og urticaria ved paclitaxel infusion. Ved hypersensitivitets-reaktioner skal infusions hastighed reduceres eller behandling udsættes og relevant symptomatisk behandling skal indledes.

Dosisafhængig knoglemarvsdepression med især leukocytopeni. Nadir for neutrocytter opstår 1-2 uger efter paclitaxelindgift.

Perifer neuropati, overvejende sensorisk med paræstesier og nedsat sensibilitet i hænder og fødder. Motoriske og autonome symptomer er også observeret.

Kardielle ledningsforstyrrelser. Asymptomatisk bradykardi er den hyppigste med incidens på op mod 30 % ved høje doser.

Lettere gastro-intestinale gener i form af kvalme, opkastning, diare og mucositis. Stigning i ASAT, basisk phosphatase og bilirubin er observeret.

Atralgier og myalgier. Total alopeci. Perifert ødem og irritation ved infusionsstedet.

#### **Carboplatin**

Dosisafhængig knoglemarvsdepression med især trombocytopeni 2-3 uger efter sidste behandling. Kvalme og opkastninger. Vævsnekrose ved ekstravasal infusion.

Elektrolytforstyrrelser i form af hypomagnesiæmi, hypokaliæmi og hypocalcæmi samt leverpåvirkning er observeret. Sjældent nyre, oto- og neurotoksicitet. Allergiske reaktioner ses ofte efter langvarig behandling, eksempelvis under genbehandling med carboplatin.

#### **Perorale alkylende cytostatika**

Knoglemarvsdepression, som er maksimal 7-14 dage efter enkeltdosis. Ved behandling med Alkeran kan ses tardiv knoglemarvsdepression ca. 3 uger efter sidste behandling. Kvalme og opkastninger.

#### **PEB (Cisplatin, etoposid, bleomycin)**

Se referenceprogram for testiscancer.

## 2.4.2 Kroniske bivirkninger

### Neurotoksicitet

En sensorisk polyneuropati efter paclitaxelbehandling observeres hos de fleste patienter. Symptomerne er formentlig reversible (der er p.t. ingen langtids follow-up).

### Sekundære tumorer

Ved længere tids behandling med alkylerende cytostatika må den mutagene og muligt cancerogene effekt, især risiko for akut leukæmi, have sin mening.

## 2.4.3 Risici

Carboplatin udskilles gennem nyrerne, hvilket kan føre til øget toksicitet hos patienter med nedsat nyrefunktion.

## 2.4.4 Forholdsregler

### Præmedicinering før paclitaxelinfusion

For at mindske risiko for hypersensibilitets reaktioner skal alle patienter præmedicineres før paclitaxelinfusion med f. eks. :

Methylprednisolon (Solu-Medrol) 80 mg i.v. 30 min. før infusion

Clemastin (Tavegyl) 2 mg i.v. 30 min. før infusion

Cimetidin 300 mg i.v. 30 min. før infusion

## 2.5 Specielle forhold

### 2.5.1 Borderline tumorer

Borderline tumorer er tumorer med neoplastiske epitheliale celler, clusters af celler andet sted end deres oprindelse, øget mitoseaktivitet og nukleare abnormiteter, men uden klare tegn på invasiv vækst. Den primære behandling er operativ som ved epithelial ovariecancer. Hos kvinder med et graviditetsønske kan énsidig salpingoophorectomi af det syge adnæks forsvares. En *resektion* af det syge ovarium kan forsvares ved intensiveret postoperativ follow-up. Patienter med borderline tumorer, som er blevet radikalt opererede, har en god prognose og tilbydes ingen efterbehandling. Således er tid til recidiv hyppig lang, 5-10 år. Ti års overlevelsen er over 90 %, men dødsfald af sygdommen forekommer ved avancerede stadier. Patienter med ikke resecerbar, progredierede sygdom behandles som ovariecancer.

## Kemoterapi

Der er intet i litteraturen der støtter brugen af adjuverende kemoterapi ved Borderline tumorer. Ved avanceret sygdom kan kemoterapi tilbydes i pallierende øjemed, men responsraten er dårligt undersøgt. Normalt anvendes standard kemoterapi som ved epitelial ovariecancer.

## Organisation

### 3.1 Opgaver

#### 3.1.1 Kirurgiske specialafdelinger

Al behandling af ovariecancer kræver et tæt samarbejde mellem gynækologisk -, patologisk - og onkologisk afdeling. En metaanalyse på 53 studier fra perioden 1989 – 1998 på i alt 6.885 kvinder viste vigtigheden af optimal kirurgi for kvinder med stadium III/IV sygdom. For hver gang tumormassen kan reduceres 10 % øges overlevelsen 5.5 %. Patienterne bør så vidt det er muligt kun opereres på specialafdelinger af speciallæger med speciale i gynækologisk onkologi. Da det bør tilstræbes at afdelingerne har et tilstrækkeligt antal patienter til at speciallægerne kan opretholde den fornødne rutine, har Sundhedsstyrelsen udpeget 5 steder i Danmark, hvor det anbefales at kvinder med primær ovariecancer opereres. Øst for Storebælt er dette på Rigshospitalet og på Herlev Hospital.

Den ind til videre mest accepterede måde for præoperativt at udvælge patienter til viderehenvisning til de udvalgte opererende afdelinger er anvendelse af RMI.

#### 3.1.2 Lokalsygehuse

Patienter med ovariecancer, der er indlæggelseskrævende, kan ofte indlægges på lokalsygehus evt. efter samråd med den gynækologiske/onkologiske afdeling, hvor patienten er behandlet.

#### 3.1.3 Regionhospitaller

Følgende region hospitaler varetager behandling af patienter med ovariecancer:

- Hillerød Hospital
- Roskilde Hospital

#### 3.1.4 Sygehuse med lands - og landsdelfunktioner

Følgende sygehuse varetager den primære kirurgiske behandling samt anden behandling af patienter med ovariecancer.

- Rigshospitalet
- Herlev Hospital

#### 3.1.5 Visitationsretningslinier

Se pkt. 3.1.3 og 3.1.4.

## Referencer

### 4.1 Publikationer

#### 4.1.1 Trykte publikationer

Cavalli F, Hansen HH, Kaye SB. Textbook of Medical Oncology. Third Edition 2005.  
Rørth M, Storm HH. Kræftsygdomme, Onkologi. 2004

#### 4.1.2 Elektroniske publikationer

[www.dgc-dk.dk](http://www.dgc-dk.dk) Hjemmeside for "Dansk gynækologisk Cancer".

[www.pubmed.org](http://www.pubmed.org) Litteratursøgning

[www.skaccd.org](http://www.skaccd.org) Referenceprogrammer for kræftsygdomme

[www.cancer.dk](http://www.cancer.dk) Hjemmeside for "Kræftens Bekæmpelse"