

1. Introduktion

Incidensen af gynækologiske kræftsygdomme i Danmark er sammenlagt ca. 1900, hvoraf tuba-, ovarie- og primær peritonealcancer udgør ca. 450 tilfælde. Herudover kommer ca. 150 tilfælde af borderline tumorer (DGCD årsrapport). Danmark har den næsthøjeste incidensrate af ovariecancer i verden (15 pr. 100.000 kvinder), og livstidsrisikoen er ca. 2 %. Medianalder for sygdomsdebut er 63 år, og 80 % er postmenopausale. Ovariecancer er den 4. hyppigste cancerdødsårsag hos kvinder.

Den kirurgiske behandling af patienter med gynækologiske kræftsygdomme varetages i Danmark på 4 højt specialiserede enheder i Odense, Århus, Ålborg og Rigshospitalet. Den ikke-kirurgiske behandling foregår på de onkologiske centre.

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

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

Det overordnede mål for en centralisering af udredning og behandling af ovariecancerpatienter er forbedret overlevelse målt som langtidsoverlevelse/helbredelse og øget livskvalitet.

Formål med disse rekommandationer:

- Intensiveret fokus på diagnosen i almen praksis
- Optimering af den kirurgiske stadieinddeling og behandling
- Ensartede rekommandationer for patologivurdering
- Ensartede rekommandationer for såvel primær som palliativ kemoterapi
- Formaliseret samarbejde mellem gynækologer, patologer, onkologer og genetikere
- Fokusering på den palliative behandling
- Initiering/deltagelse i protokollerede undersøgelser.

1.1 Epidemiologi

Langt størstedelen (over 90 %) af ovariecancertilfælde er af epitelial type (*carcinomer*). Talrige studier har gennem de senere år belyst, at "ovariecancer" er en heterogen gruppe med forskellig morfologi og biologisk forløb, hvor den største variation er relateret til histopatologien. Data fra blandt andet the Human Cancer Genome Atlas og fra Tothill et al understøtter en omfattende heterogenitet mellem individuelle high-grade serøse carcinomer (HGSC), men også, at der er en række subtyper inddelt efter genexpression (1, 2). High-grade serøs tubar intraepitelial carcinom (STIC) i fimbriae, vurderes nu at være udgangspunktet for high-grade serøs ovariecancer (type II) og primær peritoneal cancer navnlig blandt BRCA I positive, men også hos ca. 50 % af kvinder med HGSC uden famililær disposition (3-5). Ved salpingectomi af anden årsag end serøst carcinom i pelvis, findes hyppig forekomst af mutationer i p53 i fimbriae også hos kvinder uden BRCAI/II mutation eller anden ovariecancer i familien (19-33 %) (6, 7).

Ætiologien til epitelial ovariecancer er multifaktoriel, og i langt hovedparten af tilfældene kan man i dag ikke angive nogen årsag. På baggrund af den nuværende viden menes ca. 25-40 % af ovariecan- cere at være genetisk betinget (8). En dansk undersøgelse har dog kun påvist BRCA I/II genmutation hos 5,8 % af kvinder med ovariecancer (9, 10).

P-piller beskytter mod ovariecancer, således at den relative risiko falder til omkring 0,5 ved brug i fem år (11, 12). 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. Hvorvidt den beskyttende effekt også gælder for genetisk betinget ovariecancer, er ikke fuldt afklaret, men et enkelt studium taler herfor (13).

Flere fødsler og til dels også amning yder en vis beskyttelse mod udvikling af ovariecancer (8, 14, 15). Såvel forudgående tubar ligation (16) som salpingectomi og hysterektomi synes at nedsætte risikoen for ovariecancer (15), specielt af endometrioid og clear cell type (17).

Væsentligste endogene risikofaktorer er paritet og infertilitet (18, 19). Antallet af år med ovulation er positivt associeret med risikoen for at udvikle ovariecancer. Nulliparitet øger risikoen ca. 2 gange og infertilitet 2 - 2,5 gange.

Flere eksogent relaterede risikofaktorerers betydning er fortsat kontroversielle og kræver yderligere undersøgelser. Til de sidstnævnte hører brug af talkumpræparater på perineum og ren "unopposed" eksogen østrogenindtagelse. Ovulationsstimulerende behandling har tidligere været nævnt som en risikofaktor, men denne mistanke er frafaldet (20).

På trods af intens forskning er der ikke i de senere år fundet yderligere faktorer, der kan belyse ætiologien til epitelial ovariecancer.

1.2 Arvelige faktorer

Bryst-ovarie cancer syndrom (BRCA1/2; kromosom 13 & 17)

Ved dette syndrom, som er langt den hyppigste form for hereditær ovariecancer, er livstidsrisikoen for brystkræft 56 - 87 % ved BRCA-1 mutation og 28 - 85 % ved BRCA-2 mutation. Livstidsrisikoen for ovariecancer er 20 - 60 % ved BRCA1 mutation og 10 - 27 % ved BRCA-2 mutation (21). Gennemsnitsalderen på diagnosetidspunktet for ovariecancer er 52 år for kvinder med BCRA1 mutation og 61 år for kvinder med BCRA2 mutation mod 56 år i normalbefolkningen (22).

BRCA1/2 bærere har muligvis en øget risiko for andre kræftsygdomme, herunder pancreascancer prostatacancer og malignt melanom (23). Kvinder med mutationer har også højere risiko for tuba- og peritonealt HGSC, mens det ikke synes at gælde for mucinøse tumorer og borderline tumorer (24). Stort set alle ovariecarcinomer associerede med BRCA mutation er HGSC, som oftest diagnosticeres i et avanceret stadium (25).

Kvinder, der er bærere af en BRCA1/2 mutation (kromosom 13 & 17) bør informeres om muligheden for profylaktisk salpingo-oophorectomi med hormonal substitution. Effekten af denne behandling er baseret på case kontrol undersøgelser. Det optimale tidspunkt for et eventuelt profylaktisk indgreb er ikke velbelyst. Indtil 40-års alderen er risikoen for ovariecancer lav, også hos såkaldte høj-risiko kvinder. Hvis kvinden samtidigt ønsker en optimal risikoreduktion for at udvikle mammacancer skal indgrebet formentlig udføres inden 35-års alderen. Der foreligger ikke en international konsensus om indgrebets omfang, men det bør som minimum omfatte fjernelse af både tubae og ovarier. Det er en gynækologisk specialists opgave sammen med kvinden at vurdere, om den mest optimale behandling vil være en hysterio- salpingo-oophorectomi. Det kan hos nogle være mest hensigtsmæssigt også at fjerne uterus af hensyn til mulighed for hormonal substitutionsbehandling med rent østrogen. På baggrund af STIC-teorien kunne man hos præmenopausale, familiært disponerede kvinder, der ikke ønsker flere børn, overveje profylaktisk bilateral salpingectomi, fulgt af oophorectomi ved 40 års alderen, men der foreligger ikke randomiserede studier, der underbygger en sådan anbefaling.

HNPCC (hereditær non-polyposis colorectal cancer / Lynch Syndrome, LS)

Er en autosomal dominant arvelig tilstand, forårsaget af mutationer i DNA-reparationsgener, de såkaldte mismatch repair gener (MMR) lokaliseret på kromosomerne 2, 3, 5 og 7. Tilstanden øger risikoen for udvikling af multiple cancere, primært colorektal cancer (CRC) og endometrie cancer (EC) (samt cancere i en række andre organer: ovarier, ventrikel, tyndtarm, øvre urinveje, lever-galdeveje, hjernen og huden). Tilstanden er et af de hyppigste arvelige cancersyndromer. Kvinder med mutationer i

MMR-gener har en 30–60 % livstidsrisiko for EC (afhængig af den specifikke gendefekt) mod 3 % i baggrundsbefolkningen, og op til 40 % livstidsrisiko for kolorektal cancer (mod 3 % i baggrundsbefolkning). Median alderen ved EC diagnosen er henholdsvis 48–54 år hos kvinder med Lynch syndrom mod 62 år ved sporadisk cancer. Ovariecancer (OC) optræder med en livstidsrisiko på 7–12 % hos kvinder med Lynch syndrom (1-2 % i baggrundsbefolkningen), og median alderen ved diagnosen er lav; 48 år mod 65 år ved sporadisk OC (26-29). LS-relaterede OC er langt overvejende non-serøse typer (clear celle og endometrioid karcinom) (30).

Alle risikokvinder fra familier med påvist Lynch syndrom eller mistænkt for at have HNPCC har pga. den øgede risiko for EC været anbefalet gynækologisk screening siden 1991 i Danmark og internationalt (31).

Resultaterne af de danske gynækologiske HNPCC-screeningsundersøgelser fra 1991-2013 viste, at EC-forekomsten var 10 gange højere hos MMR-mutationsbærere sammenlignet med kvinder fra familier mistænkt for HNPCC. Den yngste kvinde med EC var 39 år gammel, og den yngste kvinde med OC var 37 år gammel på diagnosetidspunktet (32).

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

Forfatterne konkluderede, at livstidsrisikoen for at dø af OC er omkring 2 % for MMR-mutationsbærere (33). I flere arbejder pointeres det, at der aldrig er påvist en overlevelsesegevinst ved screening for ovariecancer med måling af CA-125 og TVU, ej heller i en risikopopulation. De fleste nationale selskaber, anbefaler årlige GU og TVU til risikokvinder i Lynch familier (34, 35).

HNPCC-guideline anbefaler alle kvinder med MMR-gen mutation screening for EC i form af GU, transvaginal ultralydsscanning (ved patologisk fund af ovarier, også CA-125) og endometriebiopsi hvert 2. år fra 35 års alderen.

http://static1.squarespace.com/static/5467abcce4b056d72594db79/t/56226ca9e4b0b08cace64106/1445096617936/HNPCC-guideline-2015-endelig+300815_.pdf

Alle kvinder med ovariecancer kan tilbydes henvisning til genetisk rådgivning. I løbet af foråret 2016 forventes udarbejdet en algoritme, hvor onkologer (eller gynækologer hvis patienten ikke skal have onkologisk behandling) i forbindelse med den primære behandling skal henvise patienten til en blodprøve. Hvis blodprøven viser mutation, VUS (variance of unknown significance), eller der er en familieanamnese, skal patienten henvises til genetisk udredning. Ved platinsensitivt recidiv kan vævet testes for somatisk mutation.

<http://www.dsmg.dk/inde.php/guidelines>

1.3 Screening for ovariecancer

På grund af den generelt dårlige prognose for patienter med epitelial ovariecancer har man fra flere sider arbejdet med screening for ovariecancer. Dette vanskeliggøres af ovarierne placering i det lille bækken, den lave hyppighed af sygdommen og mangel på nøjagtige og følsomme screeningsmetoder. Der er i løbet af de seneste år lavet flere store screeningsundersøgelser, hvor det gennemgående stadig er en kombineret anvendelse af tumormarkøren CA 125 og en ultralydsscanning, som synes at være den mest brugbare metode til at screene for ovariecancer, men andre modaliteter har også været forsøgt (36, 37). Ved screening af *ikke-disponerede* kvinder med CA 125 og en ultralydsscanning kan man dog risikere at operere mindst 10 kvinder med benigne ovarietumorer for hvert tilfælde af ovariecancer, man finder, og screening for ovariecancer foretages ikke rutinemæssigt i Danmark, da man savner evidens for, om dette påvirker overlevelsen. Man har i december 2015 publiceret resultaterne af den engelske UKCTOCS undersøgelse, som efter 14 år follow up kunne påvise en ikke-signifikant øget overlevelse ved årlig multimodal screening, når prevalente cases blev ekskluderet (38).

En speciel undergruppe udgøres af kvinder med familiær disposition til ovariecancer. I denne *højrisikogrube* vil antallet af falsk positive screeningsresultater være mindre, end hvis der screenes blandt ikke-disponerede (37, 39). Ved at screene kvinder med udtalt familiær disposition til ovariecancer, kan man således forvente, at der skal opereres ca. fire raske kvinder for hver ovariecancer, der diagnosticeres (således højere positiv prædiktiv værdi) (40). Ingen undersøgelser har påvist en overlevelsesgevinst ved screening.

1.4 Sygdomsforløb

Ca. 70-80 % af patienter med epitelial ovariecancer har på diagnosetidspunktet lokal spredning eller avanceret sygdom (st. II-IV). Over halvdelen af disse patienter har haft symptomer i mindre end 6 måneder. På grund af ovarierne frie beliggenhed i det lille bækken kan en ovarietumor være af betydelig størrelse, før den bliver symptomgivende. Tidlige stadier af sygdommen er derfor praktisk taget asymptomatiske, og nogle ovarietumorer bliver opdaget tilfældigt ved rutinemæssig gynækologisk undersøgelse (41-44).

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

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

- Abdominal udspilethed, tyngdefornemmelse og spændthed
- Øget abdominalomfang
- Nedsat appetit/kvalme
- Obstipation/subileus/ileus
- Hyppig vandladning
- Træthed
- Dyspnoe
- Dyb venøs trombose i underekstremiteterne.

Sjældent ses paraneoplastiske fænomener i form af symptomer fra hud (acanthosis nigrans, akut neutrofil dermatose mm.), bindevæv (dermatomyositis og fasciitis), CNS (akut cerebellar degeneration) eller hæmatologisk (DIC).

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

Langtidsoverlevelsen er afhængig af sygdomsstadiet på diagnosetidspunktet.

Prognostiske faktorer forbundet med dårlig prognose (45):

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

1.5 Stadieinddeling

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

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

IA = Tumor begrænset til et ovarie

IB = Tumor begrænset til ovarier

IC1= kirurgisk spild, inklusiv kontrolleret tømning

IC2 = spontan ruptur, overfladevækst

IC3 = tumorceller i skyllevæske/ascites

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

IIA= spredning til øvrige genitalier

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

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

IIIA1= metastaser til retroperitoneale lymfeknuder

IIIA(i) < 10 mm

IIIA (ii) > 10mm

IIIA2= mikroskopisk tumor øvre abd, +/- lymfeknudemetastaser

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

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

St. IV Tumor ud over abdominalhulen

IVA= Pleuravæske med tumorceller.

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

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

	Internationale opgørelser	DGCD 2005-2014
Stadium I	ca. 85 %	86 %
Stadium II	ca. 65 %	68 %
Stadium III	ca. 40 %	36 %
Stadium IV	ca. 20 %	25 %

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

Referencer

1. Tothill RW, Tinker AV, George J, Brown R, Fox SB, Lade S, et al. Novel molecular subtypes of serous and endometrioid ovarian cancer linked to clinical outcome. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2008;14(16):5198-208.
2. Integrated genomic analyses of ovarian carcinoma. *Nature*. 2011;474(7353):609-15.
3. Piek JM, van Diest PJ, Zweemer RP, Jansen JW, Poort-Keesom RJ, Menko FH, et al. Dysplastic changes in prophylactically removed Fallopian tubes of women predisposed to developing ovarian cancer. *The Journal of pathology*. 2001;195(4):451-6.
4. Callahan MJ, Crum CP, Medeiros F, Kindelberger DW, Elvin JA, Garber JE, et al. Primary fallopian tube malignancies in BRCA-positive women undergoing surgery for ovarian cancer risk reduction. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2007;25(25):3985-90.
5. Kindelberger DW, Lee Y, Miron A, Hirsch MS, Feltmate C, Medeiros F, et al. Intraepithelial carcinoma of the fimbria and pelvic serous carcinoma: Evidence for a causal relationship. *The American journal of surgical pathology*. 2007;31(2):161-9.
6. Shaw PA, Rouzbahman M, Pizer ES, Pintilie M, Begley H. Candidate serous cancer precursors in fallopian tube epithelium of BRCA1/2 mutation carriers. *Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc*. 2009;22(9):1133-8.
7. Lee Y, Miron A, Drapkin R, Nucci MR, Medeiros F, Saleemuddin A, et al. A candidate precursor to serous carcinoma that originates in the distal fallopian tube. *The Journal of pathology*. 2007;211(1):26-35.
8. Pearce CL, Stram DO, Ness RB, Stram DA, Roman LD, Templeman C, et al. Population distribution of lifetime risk of ovarian cancer in the United States. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*. 2015;24(4):671-6.
9. 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. *Gynecologic oncology*. 2014;132(2):292-8.
10. Sogaard M, Kjaer SK, Gayther S. Ovarian cancer and genetic susceptibility in relation to the BRCA1 and BRCA2 genes. Occurrence, clinical importance and intervention. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*. 2006;85(1):93-105.
11. Hatzipetros I, Gocze PM, Farkas B. Oral contraceptive pills as primary prevention for ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis. *Obstetrics and gynecology*. 2013;122(5):1114.
12. Franceschi S, Parazzini F, Negri E, Booth M, La Vecchia C, Beral V, et al. Pooled analysis of 3 European case-control studies of epithelial ovarian cancer: III. Oral contraceptive use. *International journal of cancer Journal international du cancer*. 1991;49(1):61-5.
13. Narod SA, Risch H, Moslehi R, Dorum A, Neuhausen S, Olsson H, et al. Oral contraceptives and the risk of hereditary ovarian cancer. Hereditary Ovarian Cancer Clinical Study Group. *The New England journal of medicine*. 1998;339(7):424-8.
14. Hunn J, Rodriguez GC. Ovarian cancer: etiology, risk factors, and epidemiology. *Clinical obstetrics and gynecology*. 2012;55(1):3-23.
15. Look KY. Epidemiology, etiology and screening of ovarian cancer. In: GP RSaS, editor. *Ovarian Cancer*: Lippincott Williams & Wilkins; 2001. p. 167-80.
16. Falconer H, Yin L, Gronberg H, Altman D. Ovarian cancer risk after salpingectomy: a nationwide population-based study. *Journal of the National Cancer Institute*. 2015;107(2).
17. Rosenblatt KA, Thomas DB. Reduced risk of ovarian cancer in women with a tubal ligation or hysterectomy. The World Health Organization Collaborative Study of Neoplasia and Steroid Contraceptives. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*. 1996;5(11):933-5.

18. Diergaard B, Kurta ML. Use of fertility drugs and risk of ovarian cancer. *Current opinion in obstetrics & gynecology*. 2014;26(3):125-9.
19. Vlahos NF, Economopoulos KP, Creatsas G. Fertility drugs and ovarian cancer risk: a critical review of the literature. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2010;1205:214-9.
20. Ness RB, Cramer DW, Goodman MT, Kjaer SK, Mallin K, Mosgaard BJ, et al. Infertility, fertility drugs, and ovarian cancer: a pooled analysis of case-control studies. *American journal of epidemiology*. 2002;155(3):217-24.
21. Chen S, Iversen ES, Friebel T, Finkelstein D, Weber BL, Eisen A, et al. Characterization of BRCA1 and BRCA2 mutations in a large United States sample. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2006;24(6):863-71.
22. Bolton KL, Chenevix-Trench G, Goh C, Sadetzki S, Ramus SJ, Karlan BY, et al. Association between BRCA1 and BRCA2 mutations and survival in women with invasive epithelial ovarian cancer. *Jama*. 2012;307(4):382-90.
23. Mersch J, Jackson MA, Park M, Nebgen D, Peterson SK, Singletary C, et al. Cancers associated with BRCA1 and BRCA2 mutations other than breast and ovarian. *Cancer*. 2015;121(2):269-75.
24. Sogaard M. Genetic and epidemiologic aspects of epithelial ovarian cancer 2009.
25. Prat J, Ribe A, Gallardo A. Hereditary ovarian cancer. *Human pathology*. 2005;36(8):861-70.
26. Lynch HT, Lynch PM, Lanspa SJ, Snyder CL, Lynch JF, Boland CR. Review of the Lynch syndrome: history, molecular genetics, screening, differential diagnosis, and medicolegal ramifications. *Clinical genetics*. 2009;76(1):1-18.
27. Baglietto L, Lindor NM, Dowty JG, White DM, Wagner A, Gomez Garcia EB, et al. Risks of Lynch syndrome cancers for MSH6 mutation carriers. *Journal of the National Cancer Institute*. 2010;102(3):193-201.
28. Bonadona V, Bonaiti B, Olschwang S, Grandjouan S, Huiart L, Longy M, et al. Cancer risks associated with germline mutations in MLH1, MSH2, and MSH6 genes in Lynch syndrome. *Jama*. 2011;305(22):2304-10.
29. Quehenberger F, Vasen HF, van Houwelingen HC. Risk of colorectal and endometrial cancer for carriers of mutations of the hMLH1 and hMSH2 gene: correction for ascertainment. *Journal of medical genetics*. 2005;42(6):491-6.
30. Ketabi Z, Bartuma K, Bernstein I, Malander S, Gronberg H, Bjorck E, et al. Ovarian cancer linked to Lynch syndrome typically presents as early-onset, non-serous epithelial tumors. *Gynecologic oncology*. 2011;121(3):462-5.
31. Vasen HF, Blanco I, Aktan-Collan K, Gopie JP, Alonso A, Aretz S, et al. Revised guidelines for the clinical management of Lynch syndrome (HNPCC): recommendations by a group of European experts. *Gut*. 2013;62(6):812-23.
32. Ketabi Z, Gerdes AM, Mosgaard B, Ladelund S, Bernstein I. The results of gynecologic surveillance in families with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Gynecologic oncology*. 2014;133(3):526-30.
33. Grindedal EM, Renkonen-Sinisalo L, Vasen H, Evans G, Sala P, Blanco I, et al. Survival in women with MMR mutations and ovarian cancer: a multicentre study in Lynch syndrome kindreds. *Journal of medical genetics*. 2010;47(2):99-102.
34. Russo A, Calo V, Bruno L, Rizzo S, Bazan V, Di Fede G. Hereditary ovarian cancer. *Critical reviews in oncology/hematology*. 2009;69(1):28-44.
35. Evans DG, Gaarenstroom KN, Stirling D, Shenton A, Maehle L, Dorum A, et al. Screening for familial ovarian cancer: poor survival of BRCA1/2 related cancers. *Journal of medical genetics*. 2009;46(9):593-7.
36. Buys SS, Partridge E, Black A, Johnson CC, Lamerato L, Isaacs C, et al. Effect of screening on ovarian cancer mortality: the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Randomized Controlled Trial. *Jama*. 2011;305(22):2295-303.
37. Beller R, Petticrew M, Luengo S, Sheldon TA. Screening for ovarian cancer: a systematic review. *Health technology assessment (Winchester, England)*. 1998;2(2):i-iv, 1-84.

38. Jacobs IJ, Menon U, Ryan A, Gentry-Maharaj A, Burneller M, Kalsi JK, et al. Ovarian cancer screening and mortality in the UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS): a randomised controlled trial. *Lancet* (London, England). 2015.
39. Menon U, Ryan A, Kalsi J, Gentry-Maharaj A, Dawney A, Habib M, et al. Risk Algorithm Using Serial Biomarker Measurements Doubles the Number of Screen-Detected Cancers Compared With a Single-Threshold Rule in the United Kingdom Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2015;33(18):2062-71.
40. Jacobs IJ, Skates SJ, MacDonald N, Menon U, Rosenthal AN, Davies AP, et al. Screening for ovarian cancer: a pilot randomised controlled trial. *Lancet* (London, England). 1999;353(9160):1207-10.
41. Brain KE, Smits S, Simon AE, Forbes LJ, Roberts C, Robbe IJ, et al. Ovarian cancer symptom awareness and anticipated delayed presentation in a population sample. *BMC cancer*. 2014;14:171.
42. Seibaek L, Petersen LK, Blaakaer J, Hounsgaard L. Symptom interpretation and health care seeking in ovarian cancer. *BMC women's health*. 2011;11:31.
43. Nagle CM, Francis JE, Nelson AE, Zorbas H, Luxford K, de Fazio A, et al. Reducing time to diagnosis does not improve outcomes for women with symptomatic ovarian cancer: a report from the Australian Ovarian Cancer Study Group. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2011;29(16):2253-8.
44. Jayde V, White K, Blomfield P. Symptoms and diagnostic delay in ovarian cancer: a summary of the literature. *Contemporary nurse*. 2009;34(1):55-65.
45. Heintz AP, Odicino F, Maisonneuve P, Quinn MA, Benedet JL, Creasman WT, et al. Carcinoma of the ovary. FIGO 26th Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*. 2006;95 Suppl 1:S161-92.