

3. Kirurgisk behandling af epitheliale ovarietumorer

3.1. Primær kirurgisk behandling

Den kirurgiske behandling har flere formål:

- Kirurgisk resektion af alt synligt intraabdominalt tumor væv ("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 stadieinddeling 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 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).

Selektion af patienter til primær kirurgisk behandling

Ifølge den eksisterende litteratur er der på nuværende tidspunkt ingen billeddiagnostiske undersøgelser, som med sikkerhed kan forudsige, hvorvidt patienten kan opnå komplet eller optimal cytoreduktion ved et operativt indgreb.

Laparoskopi til vurdering af resektabilitet er vurderet i et Cochrane review. Det konkluderes, at laparoskopi ikke kan forudsige tumorudbredning. Udfra de inkluderede studier kan laparoskopi anvendes til at forudsige hvilke patienter, som skal tilbydes primær cytoreduktion, men hos nogle af disse vil laparotomien ikke kunne gennemføres med succes, defineret som reduktion til tumorvolumen < 1 cm. Laparoskopi kan således bruges vejledende evt. som supplement til billeddiagnostik (2).

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

- 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 inguinae eller supraklavikulært) og direkte indvækst i vena cava eller aorta (3).

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

Præoperativt bør som minimum foreligge billeddiagnostik med henblik på parenkymatøse lever og milt metastaser.

Der er mellem de danske centre opnået enighed om følgende kriterier for inoperabilitet ved ovarie-, tuba- eller peritoneal cancer:

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 at resektion vil medføre korttarmssyndrom (behov for mere end 1 meter resektion tyndtarm) og/ell en total gastrectomi.
- Multiple parenkymatøse levermetastaser i begge leverlapper
- Involvering af store dele af pancreas (ikke kun cauda pancreatis) og/ell duodenum
- Infiltrering i karrene i lig. hepatoduodenale ell truncus coeliacus
- Dyb infiltration i porta hepatis.

Extraabdominale metastaser:

Alle ikke- komplet resektable metastaser, dvs multiple lungemetastaser, hjernemetastaser og ikke-resektable lymfeknudemetastaser.

Ingvinale, solitære retrocrurale ell paracardielle lymfeknudemetastaser, pleuravæske med pos cytologi er ikke i sig selv til hinder for operation (4).

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 (4) bør

- stadium IV
- stor tumor byrde
- alder >75-år
- ASA score lig med eller over 3

tillægges stor vægt i den præoperative vurdering af disse patienter. I et dansk studie er komorbiditet hos ældre ovariecancer patienter en uafhængig signifikant negativ prognostisk faktor (5).

Operation

Det operative standardindgreb udføres som åben operation gennem laparatomia mediana. Litteraturen vedrørende langtidsresultater efter laparoskopisk ovariecancer kirurgi er sparsom, hvorfor rutinemæssig laparoskopisk kirurgi på nuværende tidspunkt ikke kan anbefales.

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 cancer ovarii følgende procedurer ved lokaliseret sygdom begrænset til ovariet eller ovarierne (6):

- skyllevæske/ascites væske til cytologisk undersøgelse
- bilateral salpingo-ooforektomi
- hysterektomi
- infrakolisk 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 suspekte foci
- pelvin og paraaortal lymfadenektomi.

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

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

Operationsbeskrivelsen bør være standardiseret og gerne følge DGCD-databasens opbygning.

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 salpingo-ooforektomi, 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 infrakolisk 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.

Pelvin og paraaortal lymfeknudefjernelse har til formål at stage patienter med formodet stadium 1. 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.

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 karcinose elementer. Ved mere massive forandringer foretages peritonektomi eller diafragma resektion.

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 i relation til DGCD:

Hvis man ved explorativ laparotomi erkender, at patienten er inoperabel, kodes i anamnese/udrednings-skemaet: "diagnostisk indgreb – expl. Lap. m./ biopsi".

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, klassificeres indgrebet i DGCD som primær operation.

3.2. Lymfeknuder og operation for ovariecancer

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 (7, 8). 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 (7, 8). Hverken fund af negative lymfeknuder i pelvis eller intraoperativ vurdering kunne forudsige lymfeknudestatus paraaortalt (8).

PET-CT scanning, som nu udføres rutinemæssigt på alle danske centre, er diagnostik bedre end både CT og MR scanning med hensyn til diagnostik af lymfeknudemetastaser – også ved ikke-forstørrede lymfeknuder. Et nyligt publiceret up date angiver, at PET-CT scanning har en sensitivitet, specificitet og diagnostisk sikkerhed med hensyn til lymfeknudemetastaser på henholdsvis 83, 98 og 95% (9).

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 endometroide tumorer. Blandt 1.602 kvinder med mucinøst og 2.307 kvinder med endometroidt adenocarcinom, som fik foretaget lymfadenektomi, fandt man metastaser hos henholdsvis 1,7% og 2.1% (10).

Et retrospektivt studie af 762 patienter med ovariecancer, der fik foretaget komplet pelvin-og paraaortalt 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 endometroidt adenocarcinom (Grad 2 & 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 (7, 8).

Der fandtes ingen med lymfeknudemetastaser blandt 27 kvinder med low-grade endometroidt adenocarcinom uanset FIGO stadiet (11).

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 endometroidt 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 (12).

En meta-analyse fra 2017 viste lav incidens af lymfeknudemetastaser hos kvinder med mucinøst ovariealt adenokarcinom i formodet stadie I-II (0.8 %) (13).

Konklusion

- Korrekt staging/restaging procedure medfører et højere stadium hos op til 20 % af patienter med klinisk stadium I sygdom.
- 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 fuld lymfeknudestaging (pelvin og para-aortal til nyreveniveau) til alle non-mucinøse og non-endometrioide, grad 1 ovariecancer i formodet FIGO st. I
- Der anbefales ikke lymfeknudestaging til patienter med mucinøst adenocarcinom og low-grade (grad 1) endometroidt adenocarcinom ved formodet FIGO st. I. Denne anbefaling er baseret på en lav incidens af lymfeknudemetastaser hos disse patienter. Staging proceduren bør diskuteres individuelt med den enkelte patient set i lyset af de nye retningslinjer for adjuverende behandling af stadium I mucinøse og endometrioide ovariecancer (se kap 5.2)
- Det kan være en udfordring peroperativt at kende den eksakte histologiske diagnose og FIGO stadiet, men anbefalingerne kan anvendes i kliniske situationer, hvor restaging overvejes.

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 % ($p=0.049$)(14).

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 (15).

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 (16). 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 (17).

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-III - og 5-års overlevelsen viser positiv korrelation med antallet af fjernede lymfeknuder (18, 19). 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 %) (20). 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.

Der foreligger ingen evidens for behandlingen af patienter med 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 PET-positive lymfeknuder og i givet fald anbefales som minimum fjernelse af lymfeknuderne i det PET-positive område.

Konklusion

- PET-CT scanning er bedst til vurdering af retroperitoneal affektion af lymfeknuder hos patienter med ovariecancer.
- Operation for ovariecancer tilstræber altid makroskopisk radikal operation. Makroskopisk forstørrede lymfeknuder skal derfor fjernes, hvis man derved opnår makroskopisk tumorfrihed.
- Systematisk lymfadenektomi undlades hos patienter med FIGO IIB-IV sygdom med makroskopisk normale (der skal exploreres retroperitonealt) og PET negative lymfeknuder. Forstørrede/abnorme 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, lymfødem og DVT. Eksakte procentsatser kan ikke angives, men ovenstående bør ligge til grund for en individuel vurdering.

Evidens:

	Evidensgrad
Makroskopisk radikal operation er den stærkeste prognostiske faktor efter sygdomsstadie.	1a
Præoperativ laparoskopi med henblik på vurdering af resektabilitet kan anvendes vejledende, men kan ikke sikkert identificere resektable patienter.	3a
Komorbiditet og høj ASA score er negative prognostiske faktorer. Patienter med avanceret sygdom med 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
Fjernelse af forstørrede lymfeknuder ved radikal operation øger overlevelsen. Systematisk lymfadenektomi øger PFS men ikke OS sammenlignet med fjernelse af "bulky nodes".	1a
Hos patienter med FIGO IIB-IV ovariecancer der er ingen overlevelsesgevinst ved systematisk lymfadenektomi, når der klinisk og radiologisk ikke er påvist suspekte lymfeknuder	1b
Incidensen af lymfeknudemetastaser er meget lav hos patienter med mucinøst adenocarcinom og low-grade (grad 1) endometrioidt adenocarcinom ved formodet FIGO st. IA-IC	3b
Patienter i stadium I med low-grade serøse adenocarcinomer har risiko for lymfeknudemetastaser af samme størrelsesorden som patienter med high grade tumores.	3b

Anbefalinger

Primær debulking til makroskopisk tumorfrihed er standardbehandling for ovariecancer, hvis almentilstanden tillader det.	A
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
Standard operation indebærer bilateral salpingooforektomi, hysterektomi, infrakolik omentektomi, fjernelse af forstørrede pelvine og paraaortale lymfeknuder, evt. appendektomi ved mucinøse tumores, samt fjernelse af alt synligt tumorbvæv. 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
Ved mucinøst adenokarcinom samt low-grade endometrioidt adenokarcinom i formodet stadie IA-IC kan lymfeknudefjernelse undlades i staging øjemed. Fordele og ulemper i relation til adjuverende behandling må diskuteres med patienten*	C
Systematisk lymfadenektomi anbefales ikke ved FIGO IIB-IV ovariecancer og klinisk/radiologisk ikke-suspekte lymfeknuder, mens denne fortsat anbefales i staging øjemed hos patienter med klinisk/radiologisk st.I - IIA sygdom.	A
Patienter med formodet stad I-IIA low-grade serøst adenocarcinom bør stages inkl resektion af pelvine og paraaortale lymfeknuder	C

* I visse situationer kan adjuverende onkologisk behandling undlades hos patienter med low-grade ovariecancer, der har gennemgået fuld kirurgisk staging. Se under kapitel 5.2.

3.3. Laparoskopisk kirurgi

Laparoskopi kan anvendes:

- Som led i udredning ved mistanke om malignitet
- For at sikre tilstrækkeligt væv til diagnostik og genetisk udredning, hos patienter, der tilbydes neoadjuverende kemoterapi
- Som led i den præoperative vurdering af operabilitet og af indgrebets omfang – bør foretages som *åben* laparoskopi for at undgå læsion af især tarm, der pga. karcinose ofte er adhærent til forreste bugvæg
- Til staging i form af hysterektomi, lymfadenektomi, omentektomi og peritonealbiopsier af patienter med klinisk st. I, hvor malignitet ikke blev erkendt ved den primære operation.

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.

Laparoskopi kan endvidere anvendes ved stillingtagen til yderligere kemoterapi eller diagnostik/bioptering ved mistanke om resttumor efter kemoterapi.

Ved avanceret sygdom (st. IIIC og IV) er det vanskeligt at vurdere operabiliteten præoperativt, og uselekeret vil 25-62 % af patienter, der gennemgår operation, ikke kunne makroradikalt opereres (21). 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 % (22-24). Vurdering af operabiliteten, bedømt ved de tidligere beskrevne kriterier, er således sikrere ved åben laparoskopi, om end litteraturen er sparsom (25).

Der foreligger nu et Cochrane review, der forsøger at belyse, hvor effektiv åben laparoskopi er til at prediktere operabiliteten ved billeddiagnostisk mistanke om dissemineret ovariecancer (26).

Reviewet finder ved gennemgang af syv brugbare studier (25, 27-32), 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-operabel. Laparoskopien var imidlertid falsk negativ hos 4 % til 30 % af patienterne, hvilket betyder, at de ikke burde have haft foretaget en laparotomi. Data for de individuelle studier ses i Figur 3.1.

Konklusionerne i reviewet er:

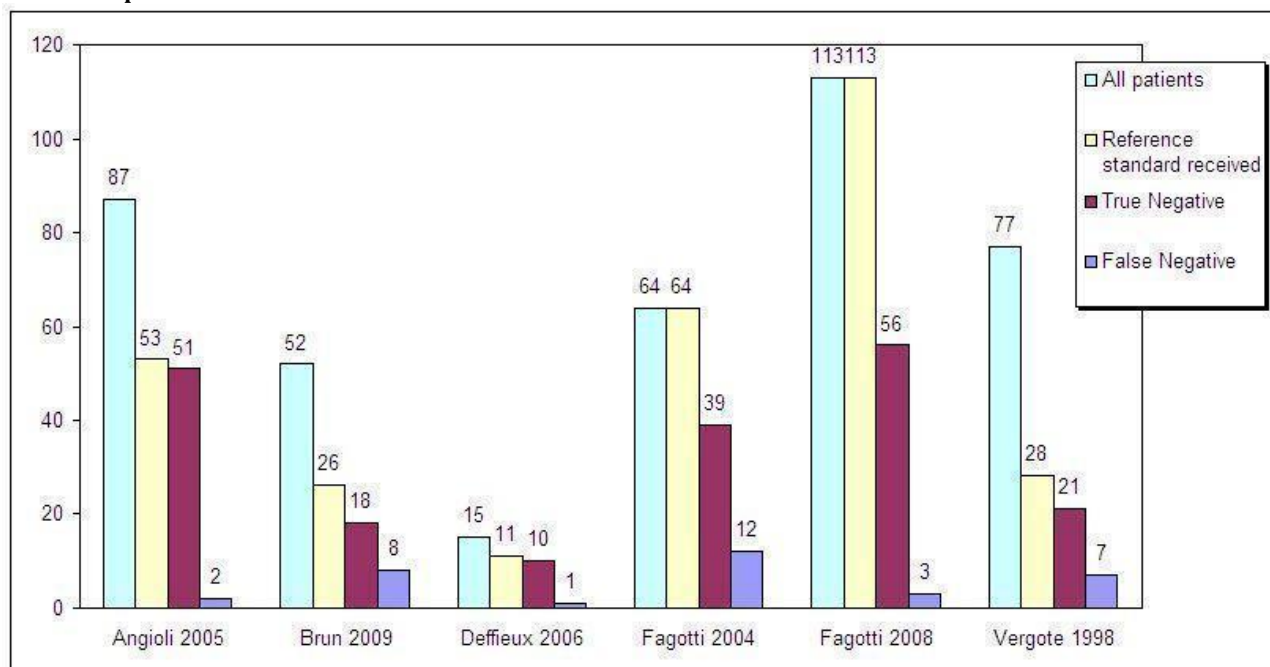
Specificitet og sensitivitet ved laparoskopi: I to studier, hvor alle patienter blev laparoskopiseret, fandt man høj specificitet af laparoskopisk diagnostisering af operabilitet, og der var ligeledes god sensitivitet.

Predicting-models i de nuværende former bedrer ikke sensitiviteten, og pga. den lavere specificitet risikerer man at foretage flere unødige laparotomier.

Da primær makroradikal operation fortsat synes at give den bedste prognose, kan patienter vurderes ved åben laparoskopi/tomi, hvis 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 selektering til relevant behandling; primær operation eller neoadjuverende kemoterapi (25, 33).

Figur 3.1 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.

Number of patients



Evidens:

	Evidensgrad
Laparoskopi er bedre end billeddiagnostik til evaluering af operabiliteten	Ia
Laparoskopi underkender sygdomsudbredningen hos 4-30 %	II

Anbefalinger

Ved mistanke om inoperabilitet på billeddiagnostik, bør patienten have foretaget laparoskopi/tomi, dels for at vurdere operabiliteten dels for at sikre tilstrækkeligt væv til diagnostik, Dansk Cancer Biobank og genetisk udredning, hos patienter, der tilbydes neoadjuverende kemoterapi	C
Ved dissemineret sygdom, bør laparoskopi foretages <i>åbent</i>	B

3.4. Fertilitetsbevarende kirurgi

Hos unge kvinder med fertilitetsønske kan fertilitetsbevarende kirurgisk indgreb (FSS) overvejes ved stadium I for visse histologiske typer. I det tilfælde kan man bevare et normalt udseende kontralateralt ovarium og uterus, men i øvrigt gennemføre en komplet staging procedure med fjernelse af det afficerede adneks, oment, evt. appendix, pelvine og paraaortale lymfeknuder og tage peritoneale biopsier samt peritoneal skyllevæske (34-37). Man biotterer ikke et normalt udseende ovarium på modsatte side, da risikoen for skjult malignitet der er <3% (37). FSS anbefales ikke ved højere stadier II-IV (34).

Litteraturen består af retrospektive opgørelser, reviews og best practice guidelines og evidensen er derfor sparsom. Anbefalingerne i dette afsnit er i overensstemmelse med de gældende europæiske udarbejdet af ESMO-ESGO Ovarian Cancer Consensus Working Group (34).

Bentivegna et al. foretog et systematisk review, hvor 32 artikler fra 1988 til 2016 indgik (38). 1150 patienter med low grade serøs, mucinøs, endometroid og clear celle karcinom, der havde fået foretaget FSS var inkluderet. Recidivfrekvensen afhang af sygdomsstadie og histologisk type og grad. Således forekom recidiv hos 7% i stadium 1A, grad 1 (n=285), 11% i stadium 1A, grad 2 (n=72); og 11% i hhv. stadium IC, grad 1 og 2 (n=217). Omtrent samme recidivrater ses efter radikal kirurgi. Konklusionen er, at kvinder med disse sygdomsstadier og fertilitetsønske kan tilbydes FSS.

Stratificering efter histologi grad og højere stadium påviste ikke overraskende større risiko for recidiv: 29 % for stadium 1A, grad 3 tumorer (n=28). For stadium 1C, grad 3 tumorer (n=30) var recidivhyppigheden 23%. Blandt de få rapporterede tilfælde af avancerede stadier behandlet med FSS, IIA-IIIC, fandt man en recidivhyppighed på 38% (n=40). Clear-celle cancere i stadium 1 havde 17% recidiv (n=115). Tendensen er mere udførligt dokumenteret i flere af de indgående serier (36, 39-42). Der er ikke konstateret øget hyppighed af medfødte misdannelser efter adjuverende kemoterapi (35).

Det er usikkert om den kirurgiske procedure - FSS eller radikal kirurgi (RS) - har betydning for recidivrate og overlevelse i stadium I (38, 39, 43). Park et al. har sammenlignet FSS og RS blandt patienter med clear celle karcinom (n=47), men fandt ingen forskel i hverken recidiv eller overlevelse (RFS) (23% vs. 20%) eller i samlet overlevelse (OS) (77% vs. 84%) i de to grupper (39). Ligeledes fandtes non-signifikant forskel i OS ved stadium I, grad 1 og 2 non-clear celle karcinom, behandlet med FSS vs. RS (38, 40). Ovenstående støttes af, at 85 % af recidiverne efter FSS forekommer ekstra-ovarielt ved Stadium I clear celle karcinom, og for stadium I, grad 3 tumorer er det 95% (6). Pga. den øgede recidivrate er valg af behandlingsstrategi fortsat omdiskuteret, og det er uafklaret, om prognosen afspejler sygdommens naturhistorie snarere end behandlingen.

Mulighederne for at opnå graviditet hos kvinder behandlet med FSS, synes at være gode. Blandt 918 patienter behandlet med FSS forekom i alt 214 fødsler, heraf var de 2 ekstrauterine (44).

Indtil videre anbefales kryopræservasjon af ovarievæv ikke hos patienter med ovariecancer pga. risiko for recidiv ved autotransplantation (35, 37, 45). Rigshospitalet har landsfunktion for nedfrysning og anvendelse af ovarievæv ved fertilitetsønske ved maligne lidelser, og kan evt. konfereres forud for et operativt indgreb og rådgive patienter om muligheder og risici.

Vedrørende kemoterapi under graviditet er dette et højt specialiseret område hvortil henvises til internationale guidelines på området (46, 47).

Evidens:

	Evidensgrad
Der er ikke forskel i recidivfri overlevelse (RFS) eller i samlet overlevelse (OS) hos patienter med epitelial ovariecancer stadium I, grad 1 og 2 behandlet med fertilitetsbevarende kirurgi (FSS) eller radikal kirurgi (RS).	4
Der er øget risiko for recidiv ved stadium 1A, grad 3; stadium 1C grad 3 og clear celle cancer sammenlignet med stadium 1A, grad 1 og 2 cancer behandlet med FSS eller radikal kirurgi (RS).	3a

Anbefalinger	
Fertilitetsbevarende kirurgi (FSS) omfatter fjernelse af det afficerede adnæks (ovarie og salpinx), bevarelse af et normalt udseende kontralateralt ovarium og uterus samt komplet staging procedure med fjernelse af det afficerede adnæks, oment, evt. appendix, pelvine og paraaortale lymfeknuder, peritoneale biopsier samt peritoneal skyllevæske.	D
Fertilitetsbevarende kirurgi (FSS) kan tilbydes kvinder med fertilitetsønske ved - stadium IA/IC1 low-grade serøst adenokarcinom - stadium IA/IC1, grad 1 og 2 endometroidt adenokarcinom - stadium IA/IC1, grad 1 og 2 mucinøst ekspansiv adenokarcinom	C
Fertilitetsbevarende kirurgi kan ikke anbefales til kvinder med - stadium I clear celle adenokarcinom - stadium I grad 3 (high- grade) serøst adenokarcinom - stadium I, grad 3 endometroidt adenokarcinom - stadium I, grad 3 mucinøst og/eller infiltrativ adenokarcinom	D

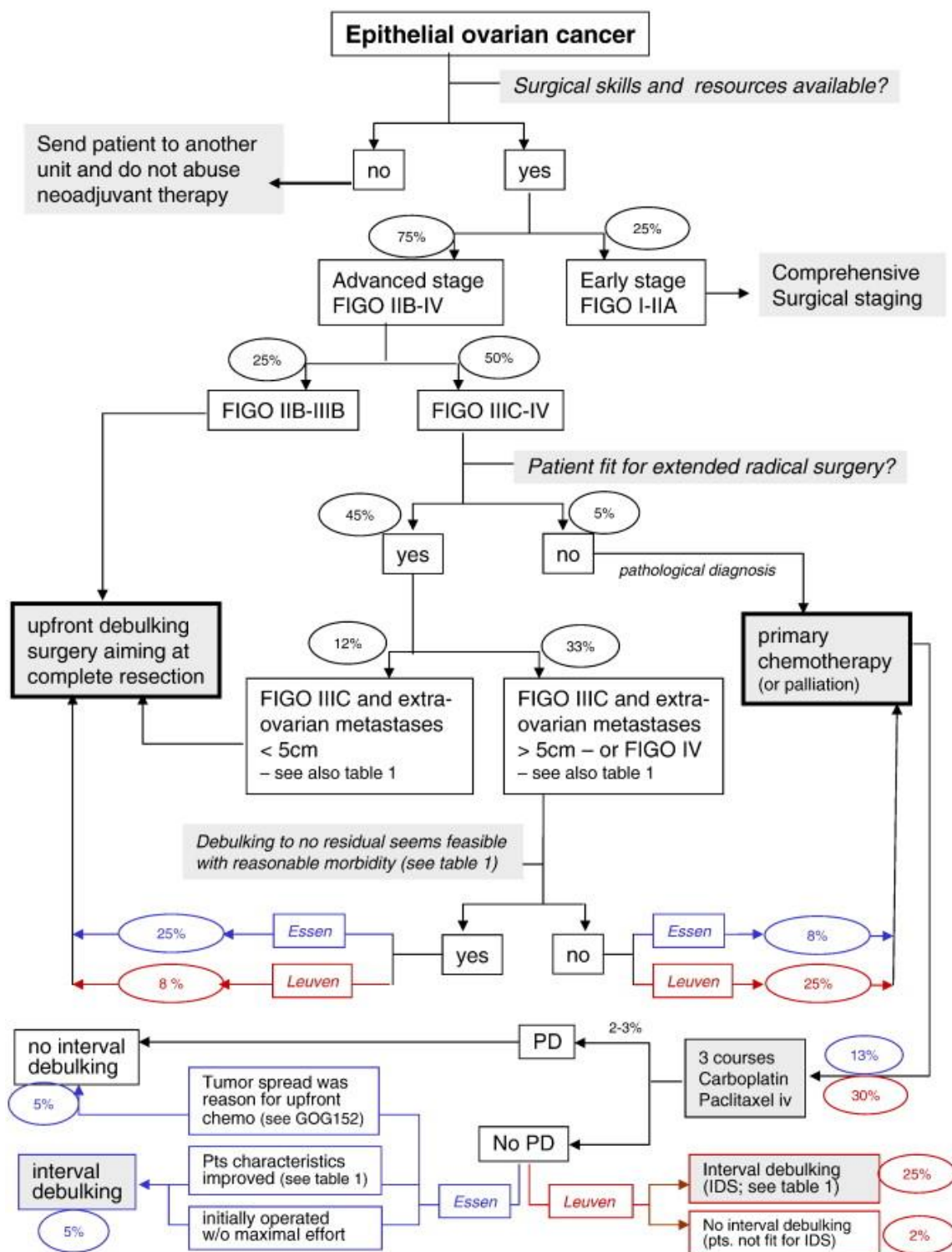
3.5. Intervalkirurgi

Intervalkirurgi (intervaldebulking, sekundær debulking, interval debulking surgery - IDS) defineres som en operation, der foretages efter 2-3 serier kemoterapi. Der er ikke data som støtter operation efter 6 serier kemoterapi. Operationen har samme formål og involverer de samme procedurer som den primære operation (se venligst primær operationsafsnittet). 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 nyligt opdateret Cochrane review (48) 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"*. Denne konklusion er baseret på 3 randomiserede undersøgelser inkluderende i alt 781 patienter. Konklusionen afspejler fint den uenighed, der kommer til udtryk i danske (49, 50) og europæiske (51) artikler. Der er således ikke enighed om de præcise diagnostiske kriterier for at give neoadjuverende kemoterapi efterfulgt af intervalkirurgi, ligesom indvirkning på overlevelse og livskvalitet må undersøges nærmere. Nærlæser man Vergote og du Bois artikel (se Fig. 3.2 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 intervalkirurgi.

Ved stillingtagen til intervalkirurgi anbefales det, at der foretages måling af CA-125, klinisk undersøgelse og billeddiagnostik (MR og/eller PET-CT) før der træffes beslutning om operation. Undersøgelser har vist, at hvis den primære operation er udført af en gyn-onkolog, og man har forsøgt at foretage maksimal debulking, er der ingen overlevelsesegevinst ved at udføre intervalkirurgi (48). Kvinder med progredierende sygdom bør næppe tilbydes operation, og i øvrigt må man iagttage samme indikationer for operation som beskrevet under det primære operative indgreb. Kvinder med CA-125 respons, men med uændret billeddiagnostik efter neoadjuverende kemoterapi, bør vurderes på individuel basis på MDT-konferencen.

Ovariecancergruppen finder, at der ikke kan drages faste konklusioner vedrørende neoadjuverende kemoterapi og interval kirurgi versus primær kirurgi og adjuverende kemoterapi. Indtil videre anbefales det at følge en af nedenstående algoritmer (Fig. 3.2). Se i øvrigt afsnittet om neoadjuverende kemoterapi (5.5).

Fig. 3.2



3.6 Kirurgi ved recidiv af ovariecancer

Er operation og kemoterapi bedre end kemoterapi alene ved recidiv

Der foreligger nu et Cochrane review (52), der forsøger at belyse kirurgi's rolle ved recidiv af ovariecancer, men man konkluderer, at da der ikke foreligger randomiserede prospektive studier, er det endnu uvist, om den tilsyneladende effekt af makroradikal operation ved recidiv af platin-følsom ovariecancer alene skyldes den kirurgiske behandling, eller at også tumorbiologien spiller en væsentlig rolle.

Reviewet omfatter ni ikke-randomiserede studier (53-62) med i alt 1.194 patienter og belyser tre spørgsmål: Effekten af operation ved recidiv, sikkerheden ved operation for recidiv, samt betydningen af eventuel residualtumor efter operation for recidiv. Idet alle de inkluderede studier omfatter minimum 50 patienter og anvender statistisk justering for relevante prognostiske faktorer, vurderes sikkerheden på estimerne at være relativt højt, selvom der er tale om syv retrospektive og to prospektive ikke-randomiserede studier. Reviewets begrænsninger ligger i, at patienterne i de inkluderede studier er relativt unge, med god performance status, hvorfor generaliserbarheden er uvis.

Konklusionerne i Cochrane-reviewet er:

Effekten af operation ved recidiv:

Makroradikal operation kan muligvis bedre overlevelsen hos patienter med recidiv af platin følsom ovariecancer.

Betydningen evt residualtumor efter operation for recidiv

Meta- og single-studieranalyse viste, at makroradikal operation for recidiv var prognostisk betydende for OS, idet alle med residualtumor havde en signifikant større risiko for død end patienter med ingen residualtumor (fig 3.3).

I et enkelt studie (62) sammenlignede man suboptimal (> 1 cm) versus optimal (<1 cm) cytoreduktion, og fandt, at det var relevant at debulke til < 1 cm, hvis man ikke kunne opnå makroradikal operation. (HR= 3,51 (1,84-6,70)), og andre har vurderet, at residualtumor < 0,5 cm kunne bedre overlevelsen (p< 0,001) (54). Recidivfri overlevelse var ikke analyserebart.

Sikkerheden ved operation for recidiv:

Bivirkninger, QoL og cost-effektivens indgår ikke i de inkluderede studier.

Også det retrospektive AGO-DESKTOP I viste tydeligt, at patienter kun havde fordel af kirurgi, hvis man opnåede komplet tumorreduktion. Tre uafhængige prædiktive faktorer for makroradikal kirurgi var 1) God performance status (ECOG 0), 2) Makroradikal operation ved primær kirurgi (eller hvis ukendt da alternativt FIGO st. I/II), og 3) Ingen ascites (mindre eller med 500 ml) på tidspunktet for recidiv. Disse tre faktorer grundlagde AGO-score. AGO-score betegnes positivt, hvis alle tre faktorer er til stede. I AGO-DESKTOP II (14) fandt man, at makroradikal operation blev opnået hos 76 % (95 %-CI: 69 %-84 %) af patienterne med positiv score, hvilket indikerede, at dette var brugbart som prædiktiv score. Hypotesen, at positiv AGO-score kunne forudsige makroradikal tumordebulking hos mere end 2/3 af patienterne med 95 % sandsynlighed, var hermed bekræftet.

Det er imidlertid endnu uklart, hvorvidt en positiv AGO-score blot selekterer patienter med mindre biologisk aggressiv tumor, som ligeledes ville respondere på kemoterapi alene, eller, hvorvidt det er en score, som egner sig til udvælgelse af patienter, som virkelig profiterer af kirurgi. I alt 33 % af patienterne havde mindst en komplikation; der var dog tale om relativt lette komplikationer. Re-operation som følge af komplikationer måtte foretages hos 11 % af patienterne. Én patient (0,8 %) døde inden for 60 dage efter operationen.

I juni 2017 fremlagde man de første resultater af DESKTOP III studiet, der er et prospektivt randomiseret multicenter studie, hvor man vil vurdere, hvorvidt ekstensiv cytoreduktiv kirurgi efterfulgt af platin-baseret kombinationsterapi kan øge den samlede overlevelse sammenlignet med platin-baseret kombinationskemoterapi alene. Inklusion af patienter er afsluttet i 2015, og da 2-års overlevelsen viste sig at være væsentlig højere end forventet (83%), foreligger der indtil videre ikke resultater vedrørende samlet overlevelse. De foreløbige resultater viser en forbedring i progressionsfri overlevelse på 5,6 måneder for patienter, der fik operation + kemoterapi mod behandling med kemoterapi alene (HR=0.66 (0.52 – 0.83)). Tiden til første efterfølgende kemoterapi var 21 måneder blandt de opererede mod 13,9 måneder blandt dem, der alene havde fået kemoterapi. HR = 0.61 (0.48 – 0.77). Man fandt, at kun patienter der opnåede cytoreduktion til R0, havde gavn af operationen, og endelig fandt man, at operation for recidiv ikke indebar højere morbiditet eller mortalitet end primær debulking operation for avanceret sygdom (63).

Ved ASCO 2018 fremlagde man resultaterne af GOG213, et randomiseret studie, der havde to formål, dels at belyse om vedligeholdelsesbehandling med Bevacizumab kunne øge overlevelsen, dels om sekundær cytoreduktion efterfulgt af kemoterapi kunne øge overlevelsen. Man fandt ingen effekt af recidivkirurgi på OS (HR= 1,28 (0,92-1,78)) eller på PFS (HR= 0,88 (0,70-1,11)). Man opnåede R0 hos 64% af patienterne (ITT populationen) og stratificeret på det operative resultat, fandt man en effekt på PFS for de patienter, der opnåede R0 vs non-R0 (HR=0,51 (0,36-0,72), men ikke signifikant effekt på OS (HR=0,67 (0,41-1,08), og at R0 var signifikant med end ingen operation på PFS (HR0,68 (0,51-0,90)). Studiet har siden været kritiseret for at knap halvdelen af patienterne var asiater, Designet har også været kritiseret, og at 84% fik Bevacizumab i anden linie behandlingen. Ydermere har det undret, at man kun opnåede R0 hos 64 %, hvilket dels kan bero på andre og mindre restriktive inklusionskriterier end i DESKTOP III studiet, dels på de Centre, der har deltaget. Endelig fordrede styrkeberegningerne 250 events, og ved præsentationen, havde man kun set 147 events (64). Anbefalingen, indtil yderligere resultater foreligger, er derfor, at man drøfter mulighed for operation med patienter, med platinfølsomt recidiv, hvis de opfylder betingelserne for inklusion i DESKTOP III, dvs er AGO-score positive (God performance status (ECOG 0), makroradikal operation ved den primære kirurgi (eller hvis ukendt, da alternativt FIGO st. I/II) og ingen ascites (mindre eller med 500 ml)), og man vurderer, at makroradikal operation for recidivet er muligt.)

Evidens

	Evidensgrad
Ved positiv AGO score kan makroradikal operation opnås hos 76 %	III
Perioperativ morbiditet og mortalitet ved recidivkirurgi er som ved primær operation for avanceret ovariecancer.	Ia
AGO positive patienter kan opnå forlænget PFS og TFST ved makroradikal kirurgisk behandling	Ib
Operation for recidiv af ovariecancer kan øge overlevelsen.	III

Anbefalinger

	Evidensgrad
Patienter med platinsensitiv ovariecancer, der er AGO positive, kan tilbydes operation, hvis man vurderer at kunne opnå R0	A

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. Rutten MJ, van de Vrie R, Bruining A, Spijkerboer AM, Mol BW, Kenter GG, et al. Predicting surgical outcome in patients with International Federation of Gynecology and Obstetrics stage III or IV ovarian cancer using computed tomography: a systematic review of prediction models. *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society*. 2015;25(3):407-15.
3. Vergote I, Leunen K, Amant F. Primary surgery or neoadjuvant chemotherapy in ovarian cancer: what is the value of comparing apples with oranges? *Gynecologic oncology*. 2012;124(1):1-2.
4. 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. *Gynecologic oncology*. 2011;123(2):187-91.
5. Jørgensen TL HJ. Komplikationer og bivirkninger ved behandling af ældre kræftpatienter. *Best Practice - Onkologi*. 2014;Vol 2014:30-3.
6. Berek JS, Crum C, Friedlander M. Cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*. 2012;119 Suppl 2:S118-29.
7. 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.
8. 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. *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society*. 2007;17(6):1238-44.
9. 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. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2017;44(6):1079-91.
10. 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. *Gynecologic oncology*. 2017;144(2):414-9.
11. Heitz F, Harter P, Ataseven B, Heikaus 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. *Annals of surgical oncology*. 2018;25(7):2053-9.
12. Minig L, Heitz F, Cibula D, Bakkum-Gamez JN, Germanova A, Dowdy SC, et al. Patterns of Lymph Node Metastases in Apparent Stage I Low-Grade Epithelial Ovarian Cancer: A Multicenter Study. *Annals of surgical oncology*. 2017;24(9):2720-6.
13. 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 : an international journal of obstetrics and gynaecology*. 2017;124(3):370-8.
14. 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. *The New England journal of medicine*. 2019;380(9):822-32.
15. 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. *Journal of the National Cancer Institute*. 2005;97(8):560-6.

16. 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. *British journal of cancer*. 2006;95(6):699-704.
17. 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. *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society*. 2010;20(4):520-8.
18. 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. *British journal of cancer*. 2007;96(12):1817-22.
19. 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 : an international journal of obstetrics and gynaecology*. 2010;117(12):1451-8.
20. du Bois A, Reuss A, Harter P, Pujade-Lauraine E, Ray-Coquard I, Pfisterer J. Potential role of lymphadenectomy in advanced ovarian cancer: a combined exploratory analysis of three prospectively randomized phase III multicenter trials. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2010;28(10):1733-9.
21. 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. *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society*. 2009;19(9):1511-5.
22. 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. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*. 2008;140(2):263-8.
23. 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.
24. 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.
25. Angioli R, Palaia I, Zullo MA, Muzii L, Mancini N, Calcagno M, et al. Diagnostic open laparoscopy in the management of advanced ovarian cancer. *Gynecologic oncology*. 2006;100(3):455-61.
26. Rutten MJ, Leeftang 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.
27. 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. *Gynecologic oncology*. 2008;110(3):354-9.
28. 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.
29. Deffieux X, Castaigne D, Pomel C. Role of laparoscopy to evaluate candidates for complete cytoreduction in advanced stages of epithelial ovarian cancer. *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society*. 2006;16 Suppl 1:35-40.
30. 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. *Gynecologic oncology*. 2005;96(3):729-35.
31. 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. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2008;199(6):642.e1-6.

32. 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. *Gynecologic oncology*. 1998;71(3):431-6.
33. Tempany CM, Zou KH, Silverman SG, Brown DL, Kurtz AB, McNeil BJ. Staging of advanced ovarian cancer: comparison of imaging modalities--report from the Radiological Diagnostic Oncology Group. *Radiology*. 2000;215(3):761-7.
34. Colombo N, Sessa C, Bois AD, Ledermann J, McCluggage WG, McNeish I, et al. ESMO-ESGO consensus conference recommendations on ovarian cancer: pathology and molecular biology, early and advanced stages, borderline tumours and recurrent disease. *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society*. 2019.
35. Ng JS, Low JJ, Ilancheran A. Epithelial ovarian cancer. *Best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology*. 2012;26(3):337-45.
36. Satoh T, Hatae M, Watanabe Y, Yaegashi N, Ishiko O, Kodama S, et al. Outcomes of fertility-sparing surgery for stage I epithelial ovarian cancer: a proposal for patient selection. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2010;28(10):1727-32.
37. McKenzie ND, Kennard JA, Ahmad S. Fertility preserving options for gynecologic malignancies: A review of current understanding and future directions. *Critical reviews in oncology/hematology*. 2018;132:116-24.
38. Bentivegna E, Gouy S, Maulard A, Pautier P, Leary A, Colombo N, et al. Fertility-sparing surgery in epithelial ovarian cancer: a systematic review of oncological issues. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2016;27(11):1994-2004.
39. Park JY, Suh DS, Kim JH, Kim YM, Kim YT, Nam JH. Outcomes of fertility-sparing surgery among young women with FIGO stage I clear cell carcinoma of the ovary. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*. 2016;134(1):49-52.
40. Kajiyama H, Shibata K, Mizuno M, Umezu T, Suzuki S, Nawa A, et al. Long-term survival of young women receiving fertility-sparing surgery for ovarian cancer in comparison with those undergoing radical surgery. *British journal of cancer*. 2011;105(9):1288-94.
41. du Bois A, Heitz F, Harter P. Fertility-sparing surgery in ovarian cancer: a systematic review. *Onkologie*. 2013;36(7-8):436-43.
42. Borgfeldt C, Iosif C, Masback A. Fertility-sparing surgery and outcome in fertile women with ovarian borderline tumors and epithelial invasive ovarian cancer. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*. 2007;134(1):110-4.
43. Hedback NE, Karlsen MA, Hogdall CK, Rosendahl M. Survival of selected patients with ovarian cancer treated with fertility-sparing surgery. *Reproductive biomedicine online*. 2018;37(1):71-6.
44. Nam JH, Park JY. Fertility-sparing surgery for young women with early-stage epithelial ovarian cancer. *Gynecologic and obstetric investigation*. 2013;76(1):14-24.
45. Schuring AN, Fehm T, Behringer K, Goeckenjan M, Wimberger P, Henes M, et al. Practical recommendations for fertility preservation in women by the FertiPROTEKT network. Part I: Indications for fertility preservation. *Archives of gynecology and obstetrics*. 2018;297(1):241-55.
46. Available from: <https://www.cancerinpregnancy.org/diagnosis>.
47. Amant F, Berveiller P, Boere I, Cardonick E, Fruscio R, Fumagalli M, et al. Gynecologic cancers in pregnancy: guidelines based on a third international consensus meeting. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2019.
48. 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.

49. 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.
50. Markauskas A, Mogensen O, dePont Christensen R, Jensen PT. Primary surgery or interval debulking for advanced epithelial ovarian cancer: does it matter? *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society*. 2014;24(8):1420-8.
51. 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? *Gynecologic oncology*. 2013;128(1):6-11.
52. Al Rawahi T, Lopes AD, Bristow RE, Bryant A, Elattar A, Chattopadhyay S, et al. Surgical cytoreduction for recurrent epithelial ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;2:CD008765.
53. Ayhan A, Gultekin M, Taskiran C, Aksan G, Celik NY, Dursun P, et al. The role of secondary cytoreduction in the treatment of ovarian cancer: Hacettepe University experience. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2006;194(1):49-56.
54. Chi DS, McCaughy K, Diaz JP, Huh J, Schwabenbauer S, Hummer AJ, et al. Guidelines and selection criteria for secondary cytoreductive surgery in patients with recurrent, platinum-sensitive epithelial ovarian carcinoma. *Cancer*. 2006;106(9):1933-9.
55. Eisenkop SM, Friedman RL, Spirtos NM. The role of secondary cytoreductive surgery in the treatment of patients with recurrent epithelial ovarian carcinoma. *Cancer*. 2000;88(1):144-53.
56. Harter P, du Bois A, Hahmann M, Hasenburg A, Burges A, Loibl S, et al. Surgery in recurrent ovarian cancer: the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie (AGO) DESKTOP OVAR trial. *Annals of surgical oncology*. 2006;13(12):1702-10.
57. Oksefjell H, Sandstad B, Trope C. The role of secondary cytoreduction in the management of the first relapse in epithelial ovarian cancer. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2009;20(2):286-93.
58. Salani R, Santillan A, Zahurak ML, Giuntoli RL, 2nd, Gardner GJ, Armstrong DK, et al. Secondary cytoreductive surgery for localized, recurrent epithelial ovarian cancer: analysis of prognostic factors and survival outcome. *Cancer*. 2007;109(4):685-91.
59. Scarabelli C, Gallo A, Carbone A. Secondary cytoreductive surgery for patients with recurrent epithelial ovarian carcinoma. *Gynecologic oncology*. 2001;83(3):504-12.
60. Tian WJ, Jiang R, Cheng X, Tang J, Xing Y, Zang RY. Surgery in recurrent epithelial ovarian cancer: benefits on Survival for patients with residual disease of 0.1-1 cm after secondary cytoreduction. *Journal of surgical oncology*. 2010;101(3):244-50.
61. Zang RY, Zhang ZY, Li ZT, Cai SM, Tang MQ, Chen J, et al. Impact of secondary cytoreductive surgery on survival of patients with advanced epithelial ovarian cancer. *European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology*. 2000;26(8):798-804.
62. Zang RY, Zhang ZY, Li ZT, Chen J, Tang MQ, Liu Q, et al. Effect of cytoreductive surgery on survival of patients with recurrent epithelial ovarian cancer. *Journal of surgical oncology*. 2000;75(1):24-30.
63. Du Bois AV, I.; Ferron, G., Reuss, A.; Meier, W.; Gregg S. et al. . Randomized controlled phase III study evaluating the impact of secondary cytoreductive surgery in recurrent ovarian cancer: AGO DESKTOP III/ENGOT ov20. *J Clin Oncol* 35. 2017; (suppl; abstr 5501).
64. Coleman RL, Brady MF, Herzog TJ, Sabbatini P, Armstrong DK, Walker JL, et al. Bevacizumab and paclitaxel-carboplatin chemotherapy and secondary cytoreduction in recurrent, platinum-sensitive ovarian cancer (NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group study GOG-0213): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2017;18(6):779-91.