



Ovariecancer

– Fertilitetsbevarende kirurgi ved c. ovarii

Version 1.0

GODKENDT

Faglig godkendelse

11. juni 2020 (DMCG)

Administrativ godkendelse

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

REVISION

Planlagt: 30. november 2022

INDEKSERING

DGCG, c. ovarii, fertilitetsbevarende kirurgi

Indholdsfortegnelse

1. Anbefalinger (Quick guide).....	2
Fertilitetsbevarende kirurgi	2
2. Introduktion	3
3. Grundlag	4
Fertilitetsbevarende kirurgi	4
4. Referencer	7
5. Metode	8
6. Monitorering	9
7. Bilag	9
8. Om denne kliniske retningslinje.....	10

1. Anbefalinger (Quick guide)

Ovariecancer - fertilitetsbevarende kirurgi ved c.ovarii

1. Fertilitetsbevarende kirurgi (FSS) skal omfatte fjernelse af det afficerede adneks (ovarie og salpinx), bevarelse af et normalt udseende kontralateralt ovarium og uterus samt komplet staging procedure med fjernelse af det afficerede adneks, oment, evt. appendix, pelvine og paraaortale lymfeknuder, peritoneale biopsier samt peritoneal skyllevæske (D)
2. Fertilitetsbevarende kirurgi (FSS) kan tilbydes kvinder med fertilitetsønske ved:
 - Stadium IA-1C1 low-grade serøst adenokarcinom (C)
 - Stadium IA-IC1, grad 1 og 2 endometroidt adenokarcinom (C)
 - Stadium IA-IC1, grad 1 og 2 mucinøst adenokarcinom, ekspansiv type (C)
 - Stadium IA, clear celle adenokarcinom (C)
3. Fertilitetsbevarende kirurgi kan ikke anbefales til kvinder med:
 - Stadium I grad 3 (high- grade) serøst adenokarcinom (D)
 - Stadium I, grad 3 endometroidt adenokarcinom (D)
 - Stadium I, grad 3 og/eller infiltrativ type mucinøst adenokarcinom (D)
 - Stadium > IC2 (C)

2. Introduktion

En mindre andel (<10%) af patienter med c. ovarii er i den fertile alder på diagnosetidspunktet, og kan have et ønske om at bevare deres fertilitet.

Formål

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

Patientgruppe

Kvinder i den fertile alder med stadium I sygdom, som ønsker at bevare deres fertilitet.

Målgruppe for brug af retningslinjen

Denne retningslinje skal primært understøtte det kliniske arbejde og udviklingen af den kliniske kvalitet, hvorfor den primære målgruppe er klinisk arbejdende onko-gynækologer, onkologer og patologer samt praktiserende læger, som er involveret i behandling og opfølgning af patientgruppen.

3. Grundlag

Ovariecancer - fertilitetsbevarende kirurgi ved c.ovarii

- 1. Fertilitetsbevarende kirurgi (FSS) skal omfatte fjernelse af det afficerede adneks (ovarie og salpinx), bevarelse af et normalt udseende kontralateralt ovarium og uterus samt komplet staging procedure med fjernelse af det afficerede adneks, oment, evt. appendix, pelvine og paraaortale lymfeknuder, peritoneale biopsier samt peritoneal skyllevæske (D)**
- 2. Fertilitetsbevarende kirurgi (FSS) kan tilbydes kvinder med fertilitetsønske ved:**
 - Stadium IA-IC1 low-grade serøst adenokarcinom (C)
 - Stadium IA-IC1, grad 1 og 2 endometroidt adenokarcinom (C)
 - Stadium IA-IC1, grad 1 og 2 mucinøst adenokarcinom, ekspansiv type (C)
 - Stadium IA, clear celle adenokarcinom (C)
- 3. Fertilitetsbevarende kirurgi kan ikke anbefales til kvinder med**
 - Stadium I grad 3 (high- grade) serøst adenokarcinom (D)
 - Stadium I, grad 3 endometroidt adenokarcinom (D)
 - Stadium I, grad 3 og/eller infiltrativ type mucinøst adenokarcinom (D)
 - Stadium > IC2 (C)

Litteratur og evidensgennemgang

Anbefalinger er baseret på 5 reviews, 5 retrospektive, observationelle studier, 3 best practice/konsensus artikler, samt 1 international konsensus konference (ESMO-ESGO Ovarian Cancer Consensus Working Group) (1). Anbefalingerne er i overensstemmelse med sidstnævnte.

Hos unge kvinder med fertilitetsønske kan fertilitetsbevarende kirurgisk indgreb (FSS) overvejes ved stadium I for visse histologiske typer. I de 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 (1-4). Man biopterer ikke et normalt udseende ovarium på modsatte side, da risikoen for skjult malignitet dér er <3% [2a] (4). FSS anbefales ikke ved højere stadier II-IV [2a] (1).

Bentivegna et al. foretog et systematisk review, hvor 32 artikler fra 1988 til 2016 indgik (5). I alt 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 [2a].

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 cancer i stadium I havde 17% recidiv (19 recidiver blandt 115 patienter). Tendensen er mere udførligt dokumenteret i flere af de indgående serier (3, 6-9). Der er ikke konstateret øget hyppighed af medfødte misdannelser efter adjuverende kemoterapi (2).

Det er usikkert om den kirurgiske procedure - FSS eller radikal kirurgi (RS) - har betydning for recidivrate og overlevelse i stadium I (5, 6, 10). Nasioudis et al finder i et retrospektivt studie af 741 premenopausale kvinder med clear celle carcinom en cancerspecifik overlevelse på 92,6 % i gruppen med FSS mod 85,0 % i gruppen uden FSS (p=0,060). Efter justering for sub-stadie (IA vs IC), var hysterektomi eller ovariepreservation ikke associeret med dårligere overall eller cancerspecifik overlevelse (11) [3b].

Morice et al. (12) har i deres review stratificeret de mucinøse ovariecancer i expansil og infiltrativ type og finder blandt 107 patienter med infiltrativ type i alt 36 recidiver; 14 i st. I (18%) og 22 i st. III-IV (92%). Da recidivet oftest er extragenitalt, argumenteres for, at man kan tillade fertilitetsbevarende operation i st I, også til denne patientgruppe. ESGO (1) har ikke taget stilling til den infiltrative type, men deres anbefaling om fertilitetsbevarende kirurgi omfatter alene den expansive type. Ovariegruppen finder, at man på nuværende tidspunkt må afvente mere viden om den infiltrative type af mucinøs ovariecancer, og anbefaler derfor ikke fertilitetsbevarende operation til denne gruppe patienter. Fertilitetsbevarende operation ved mucinøst adenocarcinom, infiltrativ typer bør kun tilbydes efter grundig information af patienten inkluderende den formentlig øgede recidivrisiko sammenlignet med de øvrige histologiske.

Park et al. har også sammenlignet FSS og RS blandt patienter med clear celle karcinom (n=47), men fandt ingen forskel i hverken recidiv fri overlevelse (RFS) (23% vs. 20%) eller i samlet overlevelse (OS) (77% vs. 84%) i de to grupper [3b] (6). Ligeledes fandtes non-signifikant forskel i OS ved stadium I, grad 1 og 2 non-clear celle karcinom, behandlet med FSS vs. RS (5, 7). 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.

Clearcell carcinom er en relativ sjælden tumorform, hvis prognose var været opfattet som værende på niveau med HGSC eller værre. Der er ingen publicerede studier, som inkluderer tilstrækkeligt med patienter til, at der kan træffes sikre konklusioner om prognosen i st. 1A eller st. 1C. Fertilitetsbevarende operation ved clear cell carcinom bør kun tilbydes efter grundig information af patienten inkluderende den formentlig øgede recidivrisiko sammenlignet med de øvrige histologiske typer og det er næppe tilrådeligt for stadier større end 1A.

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 (13)[2a]. Graviditetschancerne afhænger af kvindens alder på behandlingstidspunktet, og FSS bør næppe tilbydes kvinder ældre end 40 år.

Indtil videre anbefales kryopræservasjon af ovarievæv ikke hos patienter med ovariecancer pga. risiko for recidiv ved autotransplantation [2a] (2, 4, 14). 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.

Patientværdier og –præferencer

Fertilitetsbevarende operation for ovariecancer er præferencefølsomt, da de fleste unge patienter uden børn intuitivt ønsker at bevare muligheden for at kunne få børn senere i livet. Dette kan bero på alder, paritet og personlige forhold.

Rationale

Der foreligger sparsom evidens for sikkerheden ved fertilitetsbevarende kirurgi ved c. ovarii. Det vurderes, at randomiserede studier aldrig vil kunne gennemføres, hvorfor retrospektive observationelle studier også fremover må ligge til grund for anbefalingerne.

Bemærkninger og overvejelser

Det er vigtigt fortsat at stratificere de foreliggende studier, for at kunne vurdere muligheden for fertilitetsbevarende kirurgi hos de enkelte subgrupper.

4. Referencer

1. 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. *Int J Gynecol Cancer*. 2019.
2. Ng JS, Low JJ, Ilancheran A. Epithelial ovarian cancer. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2012;26(3):337-45.
3. 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. *J Clin Oncol*. 2010;28(10):1727-32.
4. McKenzie ND, Kennard JA, Ahmad S. Fertility preserving options for gynecologic malignancies: A review of current understanding and future directions. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2018;132:116-24.
5. 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. *Ann Oncol*. 2016;27(11):1994-2004.
6. 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. *Int J Gynaecol Obstet*. 2016;134(1):49-52.
7. Kajiyama H, Shibata K, Mizuno M, Umezaki 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. *Br J Cancer*. 2011;105(9):1288-94.
8. du Bois A, Heitz F, Harter P. Fertility-sparing surgery in ovarian cancer: a systematic review. *Onkologie*. 2013;36(7-8):436-43.
9. Borgfeldt C, Iosif C, Masback A. Fertility-sparing surgery and outcome in fertile women with ovarian borderline tumors and epithelial invasive ovarian cancer. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2007;134(1):110-4.
10. Hedback NE, Karlsen MA, Hogdall CK, Rosendahl M. Survival of selected patients with ovarian cancer treated with fertility-sparing surgery. *Reprod Biomed Online*. 2018;37(1):71-6.
11. Nasioudis D, Chapman-Davis E, Frey MK, Witkin SS, Holcomb K. Could fertility-sparing surgery be considered for women with early stage ovarian clear cell carcinoma? *J Gynecol Oncol*. 2017;28(6):e71.
12. Morice P, Gouy S, Leary A. Mucinous Ovarian Carcinoma. *N Engl J Med*. 2019;380(13):1256-66.
13. Nam JH, Park JY. Fertility-sparing surgery for young women with early-stage epithelial ovarian cancer. *Gynecol Obstet Invest*. 2013;76(1):14-24.
14. 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. *Arch Gynecol Obstet*. 2018;297(1):241-55.

5. Metode

Litteratursøgning

Ovenstående anbefalinger er opnået ved en gennemgang af den eksisterende litteratur ved forfatterne. Alle studietyper blev inkluderet i søgningen. Den systematiske søgning er foretaget i PubMed (Keywords: Ovarian cancer, fertility sparing, preservation, early stage, oncological outcome, reproductive outcome, surgery, pregnancy). Referencer er tilføjet ad hoc, når ny viden publiceres.

Litteraturgennemgang

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

Formulering af anbefalinger

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

Interessentinvolvering

Patientorganisationer har ikke været inddraget i denne anbefaling.

Høring og godkendelse

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

Anbefalinger, der udløser betydelig merudgift

Anbefalingerne afspejler hvad der er gængs praksis i Danmark og vil ikke udløse en betydelig merudgift.

Behov for yderligere forskning

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

Forfattere

På vegne af DGCG:

- Gynækolog. Overlæge, ph.d. Berit Jul Mosgaard, Gynækologisk afd Rigshospitalet.
- Gynækolog. Overlæge, Dr. Med. Lone Kjeld Pedersen, Gynækologisk afd, Odense Universitethospital.
- Gynækolog. Overlæge, ph.d. Signe Frahm Bjørn, Gynækologisk afd Rigshospitalet.
- Gynækolog. Overlæge Thora Christiansen, Gynækologisk afd Rigshospitalet.
- Onkolog. Overlæge Bente Lund. Onkologisk afd Aalborg Universitets Hospital.
- Onkolog. Professor, Overlæge, ph. d. Karina Dahl Steffensen. Onkologisk afd, Vejle Sygehus.
- Onkolog. Afdelingslæge Mette Hæe, Onkolog afd., Aarhus Universitetshospital, Skejby.
- Patolog. Overlæge Else Mejlgaard, Patologiafd Skejby Universitetshospital.
- Patolog. Overlæge Iben Joensen, Patologi afd. Odense Universitetshospital.
- Patolog. Afdelingslæge Julie Brask. Patologi afd. Rigshospitalet

6. Monitorering

Den internationale database International Network on Cancer, Infertility and Pregnancy (INCIP) samler data om patienter, der har fået foretaget fertilitetsbevarende kirurgi.

7. Bilag

Denne kliniske retningslinje har ingen bilag.

8. Om denne kliniske retningslinje

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

www.dmcg.dk/kliniske-retningslinjer

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

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

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

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

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

<https://www.sst.dk>

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