Ovariecancer

– Udredning

Version 1.0

GODKENDT
Faglig godkendelse
31.juni 2019 (DMCG)
Administrativ godkendelse
17. september 2020 (Sekretariatet for Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet)

REVISION
Planlagt: 30. september 2022

INDEKSERING
DGCG, c. ovarii, udredning

Indholdsfortegnelse

1. Anbefalinger (Quick guide) 2
Udredning 2
Flow chart for behandling 3
2. Introduktion 4
3. Grundlag 5
Udredning 5
4. Referencer 8
5. Metode 9
6. Monitorering 10
7. Bilag 11
8. Om denne kliniske retningslinje 12

1. Anbefalinger (Quick guide)

Udredning

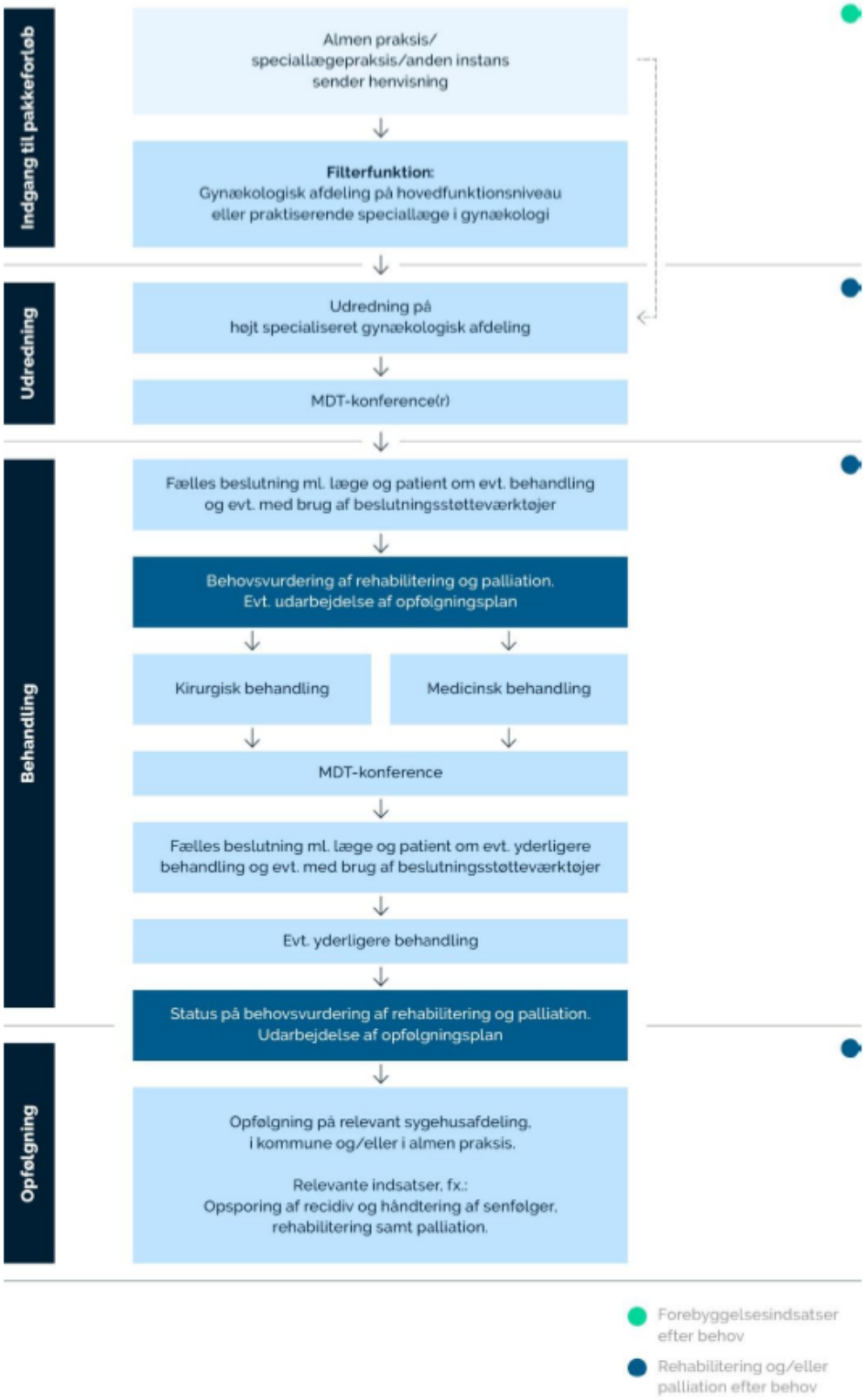
1. **Ved mistanke om ovariecancer skal patienten henvises i pakkeforløb (D)**

2. **Hvis CA-125/CEA-ratio er < 25, det vil sige relativ høj CEA, bør patienten udredes for primær malign gastrointestinal tumor med gastroskopi og colonudredning samt evt. mammografi (B)**

3. **I fald billeddiagnostiske undersøgelser giver mistanke om så udbredt intraperitoneal sygdom, at patienten er tvivlsom resektabel, kan der foretages yderligere udredning med laparoskopi for vurdering heraf (D)**

Flow chart for behandling

Sundhedsstyrelsens oversigt over pakkeforløb for kræft i æggestokkene (1).



2. Introduktion

Formål

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

Patientgruppe

Kvinder med mulig kræft i æggestokken. Størstedelen af patienterne opsøger praktiserende læge med deres første symptomer på sygdommen. Symptomatologien er ofte ukarakteristisk og snigende.

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 sundhedsprofessionelle i det danske sundhedsvæsen.
Primær sektoren, almen praktiserende læge og praktiserende gynækologer kan anvende denne vejledning for korrekt visitation.

3. Grundlag

Udredning

1. **Ved mistanke om ovariecancer skal patienten henvises i pakkeforløb (D)**

2. **Hvis CA-125/CEA-ratio er < 25, det vil sige relativ høj CEA, bør patienten udredes for primær malign gastrointestinal tumor med gastroskopi og colonudredning samt evt. mammografi (B)**

3. **I fald billeddiagnostiske undersøgelser giver mistanke om så udbredt intraperitoneal sygdom, at patienten er tvivlsom resektabel, kan der foretages yderligere udredning med laparoskopi for vurdering heraf (D)**

Litteratur og evidensgennemgang

Ved mistanke om ovariecancer skal patienten straks henvises til en højt specialiseret gynækologisk afdeling med henblik på videre udredning og behandling (se nedenstående reference til pakkeforløb).
Udredning ved gynækolog omfatter gynækologisk undersøgelse inklusive rektovaginal eksploration og vaginal ultralydsscanning. CA-125 skal foreligge på visitationstidspunktet.

Præ-operativ vurdering – visitationskriterier
Risk of Malignancy Index (RMI)
Formålet med at anvende RMI er præoperativt at vurdere risikoen for, at patienten har en epithelial ovariecancer. RMI kombinerer ultralydsfund, CA-125 og menopausestatus og udregnes i henhold til figur 1 i bilag 1 (2) [1b].

Der er konsensus i DSOG om at anvende RMI. En prospektiv undersøgelse blandt kvinder > 30 år henvist med en udfyldning i det lille bækken fandt en sensitivitet på 70 %, specificitet på 92 % og en positiv prædiktiv værdi på 83 % for at adskille benigne fra maligne udfyldninger i det lille bækken (3) [3b].
Patienter med RMI > 200 anbefales opereret på gynækologisk specialafdeling med højt specialiseret funktion i gynækologisk onkologi. Der henvises i øvrigt til Sundhedsstyrelsens beskrivelse af pakkeforløb for ovariecancer (1).

Vurdering af og stillingtagen til indikation for operation af patienter med ovariecyster/tumorer, hvor RMI er < 200 foretages af gynækolog i henhold til DSOGs guidelines for ovariecyster.

Vaginal ultralydscanning
Følgende forhold måles/bemærkes:

- Antal kamre
- Tilstedeværelse af solide partier (inklusive papillifere ekskrescenser udgående fra cystens væg)
- Fri væske/ascites
- Tegn på metastasering
- Største diameter af cysten/tumoren (Størrelsen indgår ikke i RMI).

Ikke-suspekt tumor
Unilokulær cyste uden solide partier eller ekskrescenser (hos præmenopausale kvinder kan bilokulære cyster sidestilles med unilokulære).

Suspekt tumor
>2 kamret (hos postmenopausale også 2 kamrede cyster), cystisk-solid eller solid, med ekskrescenser, cyste/tumor på modsidige ovarium.
Doppler ultralyd kan ikke skelne bedre mellem benigne og maligne ovarietumorer end morfologiske kriterier bedømt ved gråskala ultralydsscanning og kan heller ikke afskille funktionelle cyster fra andre benigne tumorer (4-6) [1a-1c].

Cytologisk undersøgelse af cystevæsken har en ringe sensitivitet (25-80 %), og cystepunktur må anses for kontraindiceret på grund af risiko for implantationsmetastaser og på grund af, at stadie IA eller IB vil blive ændret til IC ved proceduren.

CA-125
Øvre grænse for normalværdier for CA-125 er 35 U/ml. Stigende værdier højt i normalområdet (> 25 U/ml) kan være suspekte, og bør hos postmenopausale kvinder give anledning til en intensiveret kontrol. En forhøjet CA-125 værdi skal altid konfirmeres med en ny måling (se i øvrigt afsnit ”monitorering under onkologisk behandling”).
En stigning i CA-125 koncentrationerne defineres som 2 gange standarddeviationen på analysens samlede unøjagtighed (7-9) [2a-4]. Der anvendes forskellige analysemetoder for CA-125 og ved beregning af RMI må variationen i målemetoderne tages i betragtning. Det anbefales at konferere med eget analyselaboratorium.
Andre tilstande kan give anledning til forhøjede CA-125 værdier, for eksempel infektion, inflammatoriske lidelser, 1. trimester graviditet (10) [2b], endometriose, andre cancersygdomme så som cancer mammae, cancer coli, cancer pancreatis samt ascites uanset ætiologi.

CEA
Øvre grænse for normalværdier er 4 ng/ml. CEA (carcino-embryonalt antigen) er typisk forhøjet ved maligne gastrointestinale tumorer, men er ligesom CA-125 relativt uspecifik, og ses derfor også forhøjet ved andre tumorer, deriblandt ovariecancer. Denne markør kan anvendes i differentialdiagnostisk øjemed i de tilfælde, hvor man har mistanke om, at den pelvine tumor ikke udgår fra ovarierne (11) [2b].

CA-125/CEA-ratio
I fald CA-125/CEA-ratio er < 25, det vil sige relativ høj CEA, bør patienten udredes for primær malign gastrointestinal tumor med gastroskopi og colonudredning (12) [3b], samt evt. mammografi.

Øvrige præoperative prøver:
CT, PET/CT eller MR scanning kan anvendes. Rtg. af thorax (hvis der ikke udføres CT eller PET/CT).
Ved formodning om behov for stomi skal patienten stomiforberedes.

Øvrig udredning: I fald billeddiagnostiske undersøgelser giver mistanke om så udbredt intraperitoneal sygdom, at patienten er tvivlsom resektabel, kan der foretages yderligere udredning med laparoskopi for vurdering heraf, inden endeligt behandlingstilbud, operation eller neoadjuverende kemoterapi, besluttes. For den diagnostiske procedure henvises til Retningslinie for ”Kirurgisk behandling af c ovarii”.

Patientværdier og – præferencer

Anbefalingen om henvisning til pakkeforløb ved mistanke om ovariecancer formodes at være forbundet med minimal variation blandt patienterne, da langt størstedelen vil takke ja til videre udredning ved mistanke om ovariecancer.
Anbefaling 2 og 3 formodes begge at være præferencefølsomme og forbundet med store variationer, idet et udredningsprogram erfaringsmæssigt vil være belastende for nogle patienter.

Rationale

Ovenstående anbefalinger tager afsæt i den eksisterende litteratur som anført.
Anbefaling 1 er en konsensusanbefaling og er en stærk anbefaling trods lavt evidens niveau, da tidlig opsporing og udredning er kritisk i forhold til prognose og overlevelse.
Til grund for anbefaling 2s ordlyd, har der navnlig været lagt vægt på studier, der beskriver undersøgelsers og tests sensitivitet, specificitet, PPV og NPV. Anbefalingen skal ses som en nødvendighed for at sikre korrekt diagnostik og dermed behandling.
Delelementerne skal have en acceptabel sensitivitet, specificitet, PPV og NPV og dermed bidrage til at nå frem til den korrekte diagnose inden for en fornuftig tidsramme således, at behandlingen kan påbegyndes.

4. Referencer

1. Sundhedsstyrelsen. Pakkeforløb for kræft i æggestokkene. 2019.
2. Jacobs I, Oram D, Fairbanks J, Turner J, Frost C, Grudzinskas JG. A risk of malignancy index incorporating CA 125, ultrasound and menopausal status for the accurate preoperative diagnosis of ovarian cancer. Br J Obstet Gynaecol. 1990;97(10):922-9.
3. Tingulstad S, Hagen B, Skjeldestad FE, Halvorsen T, Nustad K, Onsrud M. The risk-of-malignancy index to evaluate potential ovarian cancers in local hospitals. Obstet Gynecol. 1999;93(3):448-52.
4. Dodge JE, Covens AL, Lacchetti C, Elit LM, Le T, Devries-Aboud M, et al. Preoperative identification of a suspicious adnexal mass: a systematic review and meta-analysis. Gynecol Oncol. 2012;126(1):157-66.
5. Hossain F, Karim MN, Rahman SM, Khan N, Siddiqui M, Hussain R. Preoperative detection of ovarian cancer by color Doppler ultrasonography and CA 125. Bangladesh Med Res Counc Bull. 2010;36(2):68-73.
6. Guerriero S, Alcazar JL, Pascual MA, Ajossa S, Graupera B, Hereter L, et al. The diagnosis of ovarian cancer: is color Doppler imaging reproducible and accurate in examiners with different degrees of experience? J Womens Health (Larchmt). 2011;20(2):273-7.
7. Braga F, Ferraro S, Mozzi R, Panteghini M. The importance of individual biology in the clinical use of serum biomarkers for ovarian cancer. Clin Chem Lab Med. 2014;52(11):1625-31.
8. Jacobs I, Bast RC, Jr. The CA 125 tumour-associated antigen: a review of the literature. Hum Reprod. 1989;4(1):1-12.
9. Menon U, Talaat A, Rosenthal AN, Macdonald ND, Jeyerajah AR, Skates SJ, et al. Performance of ultrasound as a second line test to serum CA125 in ovarian cancer screening. BJOG. 2000;107(2):165-9.
10. Szecsi PB, Andersen MR, Bjorngaard B, Hedengran KK, Stender S. Cancer antigen 125 after delivery in women with a normal pregnancy: a prospective cohort study. Acta Obstet Gynecol Scand. 2014;93(12):1295-301.
11. Sorensen SS, Mosgaard BJ. Combination of cancer antigen 125 and carcinoembryonic antigen can improve ovarian cancer diagnosis. Dan Med Bull. 2011;58(11):A4331.
12. Yedema CA, Kenemans P, Wobbes T, Thomas CM, Bon GG, Mulder C, et al. Use of serum tumor markers in the differential diagnosis between ovarian and colorectal adenocarcinomas. Tumour Biol. 1992;13(1-2):18-26.

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, algorithms, CA-125, RMI, treatment monitoring, survival).
Referencer er tilføjet ad hoc, når ny viden publiceres.

Litteraturgennemgang

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

Formulering af anbefalinger

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

Interessentinvolvering

Patientorganisationer har ikke været inddraget i denne anbefaling.

Høring 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

Dette er ikke aktuelt for denne kliniske retningslinje.

Behov for yderligere forskning

Det er vigtigt fortsat at forske i muligheder for screening og udredning, og være opmærksom på navnlig sensitivitet, specificitet, PPV og NPV af undersøgelsesmetoder og biomarkører.

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 Universitetshospital
- Gynækolog. Overlæge, ph.d. Signe Frahm Bjørn, Gynækologisk afd Rigshospitalet
- Gynækolog. Overlæge Thora Christiansen, Gynækologisk afd., Rigshospitalet
- Gynækolog, Professor, dr.med Ole Mogensen, Gynækologisk afd., Aarhus Universitetshospital, Skejby
- 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, Patologi afd., Aarhus Universitetshospital, Skejby
- Patolog. Overlæge Iben Joensen, Patologi afd., Odense Universitetshospital
- Patolog Afdelingslæge Julie Brask, Patologi afd. Rigshopsitalet
- Nuklearmediciner. Overlæge, ph.d, Malene Hildebrandt, Nuklearmedicinsk afd., Odense Universitetshospital

6. Monitorering

Ikke aktuelt for denne kliniske retningslinje.

7. Bilag

Bilag 1: RMI (Risk of Malignancy Index)

RMI (Risk of Malignancy Index) beregning

I. Menopause:

		point	Antal point
JA.....	☐	(3)	_____ **Score I**
NEJ..	☐	(1)	

(def.: ingen blødning i 1 år eller hvis hysterektomeret alder >50 år)

II. Ultralydundersøgelse

		Point
Unilokulær	☐	(0).. _____
> Unilokulær	☐	(1).. _____
Solide områder	☐	(1).. _____
Bilateral	☐	(1).. _____
Excrescenser	☐	(1).. _____
Ascites	☐	(1).. _____
Anden ovariel sgd.	☐	(1).. _____

Sum (fra 0 til 6)..... _____
Hvis "(sum)" er 0 eller 1 anføres 1,
hvis "(sum)" er 2 eller derover anføres 3

Score II (enten 1 eller 3)..... _____ **Score II**

III. Se-CA125*..... _____ **Score III**

RMI = (Score I) x (Score II) x (Score III)..... _____ **RMI**

RMI under 200: ☐ **lav risiko for cancer**
RMI over 200: ☐ **henvises til onkologisk center**

8. Om denne kliniske retningslinje

Denne version af retningslinjen har haft fokus på omlægning til den nye fælles DMCG-skabelon. Der er i denne forbindelse ikke foretaget opdaterende søgning eller ændring i indhold af retningslinjen i øvrigt.

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 sidehenvisning 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.