

Kategori: Pasientbehandling/Fagprosedyrer/Annet/Annet 3	Gyldig fra/til: 25.07.2019/25.07.2021
Organisatorisk plassering: Helse Bergen HF/Kvinneklinikken/Gynekologisk seksjon kreft	Versjon: 2.03
Godkjenner: Albrechtsen, Susanne	Retningslinje
Dok. ansvarlig: Line Bjørge	Dok.id: D35730

Bakgrunn

ICD-10

- C 56

Definisjon

Maligne svulster utgått fra germinalceller eller stromaceller i ovariet

Histopatologi

- Germinalcelletumorer
 - Dysgerminom
 - Endodermal sinustumor
 - Embryonalt carcinom
 - Polyembryom
 - Choriocarcinom
 - Teratomer
 - Modne (benigne)
 - Umodne
 - Monodermale (struma ovarii/carcinoid/plateepitelcarcinomer)
 - Blandede former
 - Gonadoblastomer
- Stromacelletumorer
 - Granulosacelletumorer
 - Thecomer
- Sertoli-Leydigcelletumorer (også kalt androblastomer/arrhenoblastomer)
- Lipidcelletumorer
- Gynandroblastomer
- Uklassifiserbare tumorer

Forekomst

Insidens i Norge: ca 45 tilfelle pr år.

Germinalcelletumorer

- Rammer fortrinnsvis yngre kvinner og sees sjelden hos kvinner over 30 år.
- Disse tumorene utgjør cirka 3% av alle ovarialcancertilfeller. Hos kvinner under 20 år vil cirka 70% av alle ovarialtumorer være germinalcelletumorer – hvorav 1/3 er maligne¹ (IIa). Germinalcelletumorer sees sjelden hos kvinner som har passert 30 år.
- Dysgerminomer er den hyppigste form

Stromacelletumorer

- Tumorene utgjør 5-8% av alle ovarialcancertilfeller.
- Granulosacelletumorer utgjør ca 70% av stromacelletumorer. De sees i alle aldersklasser og deles i en adult (95%) og en juvenil form (5%)²(IIa).

Etiologi (epidemiologi)

Ukjent

Risikofaktorer

Dysgerminomer forekommer med økt hyppighet hos kvinner med dysgenetiske gonader (testikulær feminisering og Turners syndrom).

Diagnostikk

Symptomer

- Bekkensmerter hos ca 85%. Germinalcelletumorer vokser hurtig og forårsaker ofte bekkensmerter på grunn av kapseldistensjon, blødning, nekrose eller ruptur av tumor. Ca 10% debuterer med akutt abdomen som kan likne appendisitt eller ekstrainterin graviditet.
- Trykksymptomer fra blære eller tarm
- Økende bukromfang hos en ung kvinne er debutsymptom hos ca 33%. Obs differensialdiagnose til graviditet ved hCG-produserende tumor
- Blødningsuregelmessigheter. Granulosacelletumorer produserer ofte østrogen og 10% har blødningsuregelmessigheter
- Pubertas precox. Forekomst av granulosacelletumor må overveies
- Virilisering. Sertoli-Leydigcelletumorer produserer ofte androgen
- Ovarialtumor hos en gravid kvinne kan være en ikke-epitelial tumor

Preoperative undersøkelser

- Gynekologisk undersøkelse
- Ultralyd (vaginal og evt. abdominal)
- Evt. CT bekken/abdomen
- Tumormarkører: s-AFP, hCG, CA-125. Evt. s-østradiol og s-testosteron
- Karyotypebestemmelse anbefales tatt preoperativt ved mistanke om germinalcelletumor
- Vurder abrasio ved mistanke om granulosacelletumor

Differensialdiagnoser

- Godartet ovarialtumor
- Eitelial ovarialcancer, herunder borderlinetumorer
- Graviditet ved hCG-produserende tumor

Behandling

Behandling av ikke-epitelial ovarialcancer bør sentraliseres til gyn. onkologisk spesialavdeling/seksjon

Kirurgi ved germinalcelletumorer:3,4,5,6,7,8,9(IIa).

- Unge kvinner med ønske om å bevare fertilitet anbefales henvist til primærkirurgi ved gyn. onkologisk regionalsenter.
 - Det gjøres unilateral oophorektomi. Ved tumoraffeksjon av det andre ovariet kan det gjøres tumorreseksjon med bevaring av ovariet. Vanligvis fjernes alt tumorvev. Ved fertilitetsønske kan resttumor tillates da disse tumorer er ekstremt kjemosensitive. Ved utbredt metastasering tas kun biopsi (kan gjøres ultralydveiledet) etterfulgt av kjemoterapi.
 - Bekken- og paraaortal lymfeknutestaging anbefales tradisjonelt. Ved unilateral tumor foretas ipsilateral staging. Som minimum gjøres palpasjon med biopsi/ekstirpasjon av forstørrede lymfeknuter. Det foreligger ingen dokumentasjon for nytten av lymfeknutestaging, og reoperasjon for staging anbefales ikke
- Kvinner som ikke har noe fertilitetsønske:
 - Det gjøres unilateral adnexektirpasjon samt nøyaktig staging inklusive lymfeknutestaging
 - Ved avansert sykdom gjøres debulkingkirurgi inklusive fjernelse av begge ovarier.
- Kvinner med Y kromosom:
 - Begge ovarier fjernes alltid på grunn av høy risiko for residiv i evt. gjenværende ovarium
- Second look laparotomi anbefales ikke.

Kirurgi ved stromacelletumorer2,6,10(IIa).

- Hovedbehandlingen er kirurgi, tumorene er lite sensitive for kjemoterapi. 90% er unilaterale uten spredning.
 - Det gjøres unilateral oophorektomi. Ved tumoraffeksjon av det andre ovariet kan det gjøre tumorreseksjon med bevaring av ovariet ved fertilitetsønske, ellers fjernes ovariet
 - Bekken- og paraaortal lymfeknutestaging anbefales tradisjonelt. Ved unilateral tumor foretas ipsilateral staging. Som minimum gjøres palpasjon med fjerning av forstørrede lymfeknuter. Det foreligger ingen dokumentasjon for nytten av lymfeknutestaging og reoperasjon for staging anbefales ikke
 - Ved avansert sykdom er kirurgisk fjerning av all tumorvev avgjørende. Preoperativ kjemoterapi kan overveies.
 - Second look laparotomi anbefales ikke.
- Ved granulocelletumor der uterus ikke fjernes vurderes abrasio for å utelukke endometriecancer.

Kjemoterapi

Germinalcelletumor stadium I:

- Det gis vanligvis ingen adjuvant behandling ved:
 - Dysgerminomer
 - Umodne teratomer grad 1
- Adjuvant kjemoterapi anbefales vanligvis med 3 kurer Bleomycin-Etoposid-cisPlatin (BEP) ved:
 - Endodermal sinustumor

- Umodne teratomer grad 2
- Blandede typer
- Embryonalt carcinom
- Polyembryom
- Choriocarcinom

Internasjonalt er det en tendens til observasjon uten kjemoterapi til alle germinalcelletumorer i stadium I forutsatt negative tumormarkører⁹ (IIa). Dette krever nøye oppfølging med CT og tumormarkører og hyppig klinisk kontroll. Dette anbefales ikke rutinemessig.

Germinalcelletumor stadium II-IV:

- Det anbefales 3 kurer med BEP ved makroskopisk tumorfrihet. Ved gjenværende tumor etter operasjon suppleres med 1-3 kurer etoposid-cisplatin (EP) avhengig av respons.

Residiv av germinalcelletumorer:

- Kjemonative pasienter: BEP
- Tidligere behandlet med BEP, men ikke platinumresistent: cisplatin-etoposid eller cisplatin-ifosfamide.
- Platinumresistent: Vanskelig å behandle.

Stromacelletumorer:

- Det er ikke vist effekt av adjuvant kjemoterapi som derfor ikke anbefales rutinemessig.
- Ved resttumor etter kirurgi anbefales kjemoterapi med BEP eller platinum-taxane-kombinasjon som gir responsrater på 60-80%^{2,6,10} (IIa).

Residiv av stromacelletumorer:

- Kirurgi hvis mulig, evt. preoperativ kjemoterapi
- Det er ofte nødvendig med gjentatt operasjoner
- BEP, EP eller platinol-taxane-kombinasjon kan forsøkes

Oppfølging

- De fleste residiver kommer innenfor 1-2 år, men især granulocelletumorer kan residivere sent
- Det anbefales kontroll hver 3. måned i 2 år, deretter hver 6. måned inntil 5 år og deretter én gang årlig
- Ved hver kontroll gjøres g.u. og tas tumormarkører (s-AFP, hCG, CA-125).
- Ved viriliserende tumorer kan s-testosteron anvendes som tumormarkør

Komplikasjoner

- Cisplatinbehandling kan forårsake perifer neuropati og nefropati.
 - Disse risikoer reduseres ved å gi BEP over 5 dager isteden for 3 dager
- Behandling med etoposid kan forårsake sekundær leukemi
- Behandling med bleomycin kan forårsake lungefibrose men liten risiko ved totaldoser < 270.000 IE. (3 kurer)

Prognose

- Det rapporteres 98 % 5-årsoverlevelse ved stadium I og 95% 5-års overlevelse ved avansert sykdom.^{3,7,9} (IIa). Ved residiver er prognosen generelt dårlig.
- Det er rapportert normal fertilitet og 96% 5-års overlevelse etter fertilitetsbevarende operasjon og 3 kurer med BEP⁸(IIa). Det er ikke rapportert økt forekomst av fosteranomalier⁹(IIa).

Referanser

- 1 Berek JS and Hacker NF. Nonepithelial ovarian and fallopian tube cancers. I: Berek JS, Hacker NF (eds.) Practical Gynecologic Oncology. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2000, Chapter 12, 523-51
- 2 Colombo N, Parma G, Zanagnolo V, Insinga A. Management of ovarian stromal cell tumors. J Clin Oncol. 2007;25: 2944-51
- 3 Peccatori F, Bonazzi C, Chiari S, Landoni F, Colombo N, Mangioni C. Surgical management of malignant ovarian germ-cell tumors: 10 years's experience of 129 patients. Obstet Gynecol 1996; 86: 367-72 Nivå: I Ib
- 4 Abu-Rustum NR, Aghajanian C. Management of malignant germ cell tumors of the ovary. Sem Oncol 1998; 25: 135-42 Nivå: I Ib
- 5 Billmire D, Vinocur C, Rescorla F, et al. Outcome and staging evaluation in malignant germ cell tumors of the ovary in children and adolescents: an intergroup study. J Pediatr Surg. 2004; 39: 424-9
- 6 Williams S in Gershenson DM & McGuire WP (eds). Ovarian Cancer. Churchill Livingstone, New York, 1998. Page 403-4. Nivå: I Ib
- 7 Gershenson DM. Update on malignant ovarian germ cell tumors. Cancer Suppl 1993; 71: 1581-90 Nivå: I Ib
- 8 Brewer M, Gershenson DM, Herzog CE, Mitchell MF, Silva EG, Taylor Wharton J. Outcome and reproductive function after chemotherapy for ovarian dysgerminoma. J Clin Oncol 1999; 17: 2670-5 Nivå: I Ib
- 9 Gershenson DM. Management of ovarian germ cell tumors. Clin Oncol 2007; 25: 2938-43
- 10 Sehoul J, Drescher FS, Mustea A, Elling D, Friedmann W, Kühn W, Nehmzow M, Opri F, Klare P, Dietel M, Lichtenegger W. Granulosa cell tumor of the ovary: 10 years follow-up data of 65 patients. Anticancer Res. 2004