

Epitelial ovarialcancer stadium I; Riskbedömning och prognos vid peroperativ cystruptur

Bakgrund

I Sverige utgör ovarialcancer (OC; äggstockscancer) 3 % av all kvinnlig cancer i Sverige (2011) och år 2014 diagnoserades 696 nya fall. Under perioden 2010-2015 var den relativa 5-årsöverlevnaden 50 %. 90 % av OC utgörs av epiteliala tumörer och det är dessa vi huvudsakligen fokuserar på i detta projekt.

OC indelas kirurgiskt enligt International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO). Stadium IA innebär att tumören är begränsad till ett ovarium med intakt kapsel eller en tuba jämfört med stadium IB där tumören är begränsad till båda ovarierna med intakta kapslar eller till båda tuborna (äggledarna).

År 2013 ändrade FIGO stadiindelningen av OC. Stadium IC, där tumören/cystan är begränsad till den ena eller båda ovarierna eller tuborna, delades upp i tre kategorier: IC1 tumörruptur under operation, IC2 kapselruptur innan kirurgi eller tumörväxt på ovariets eller tubans yta samt IC3 maligna celler i ascites eller buksköljvätska. Sedan dess har enstaka retrospektiva studier publicerats med syftet att utvärdera den prognostiska betydelsen av den nya stadiindelningen samt betydelsen av cystruptur före eller under operation.

I en stor internationell multicenterstudie före nya FIGO så undersökte Vergote et al (2001) prognostiska faktorer för OC hos 1 545 patienter med stadium I och identifierade prognostiska faktorer för disease-free survival (DFS) där differentieringsgraden var den mest betydelsefulla faktorn för DFS och därefter i stigande ordning med förbättrad prognos: preoperativ cystruptur, peroperativ cystruptur, stadium IB vs IA och ålder. Hos patienter med peroperativ cystruptur (122 pt) var 5-års DFS 70,2 % jämfört med 83,3 % hos patienter där cystruptur inte ägde rum.

Kim et al publicerade 2012 en metaanalys där det visades att peroperativ cystruptur hos patienter med tidigt stadium av OC inte hade högre recidivfrekvens jämfört med patienter där cystruptur inte skedde. Detta förutsatt att patienterna stadiindelades fullständigt¹ och fick adekvat adjuvant platinum-baserad kemoterapi.

Rosendal et al undersökte 4 036 patienter med OC från perioden 2005-2013 och retrospektivt stadiindelade enligt FIGO 2013. Gruppen med stadium I bestod av 993 patienter och här kunde man inte se någon skillnad på 5-års överlevnaden för stadium IA (n=464) och IC1

(n=143), båda uppgick till 87 %. Man konstaterade att cystruptur (stadium IC1) inte hade någon sämre överlevnad jämfört med icke cystruptur (stadium IA och IB). Som möjlig förklaring angavs att patienter i stadium IC1 fick adjuvant kemoterapi vilket kan ha förbättrat prognosen.

Montavon Sartorius et al visade 2018 i en retrospektiv studie med 128 patienter med OC att recidivfrekvensen var 21,8 % och 5 års DFS på 67 % hos alla tre subgrupper av stadium IC (FIGO 2013).

Hypotes

Recidivfrekvensen är signifikant högre för patienter opererade för epitelial ovarialcancer stadium I om peroperativ cystruptur ägde rum, stadium IC1, jämfört med om peroperativ cystruptur inte ägde rum, stadium IA och IB.

Syfte

Cystor är vanligt hos kvinnor i fertil ålder. Prevalensen för cystor hos fertila kvinnor är 35 % och hos postmenopausala 17 % (Pavlik et al). Vid misstanke om malignitet i ovarialcysta rekommenderas borttagande av cystan och hela ovariet med öppen bukkirurgi, åtminstone ensidigt, för att minska risken för cystruptur och därmed uppgradering från stadium IA till stadium IC. Samtidigt så vet vi att en laparoskopisk kirurgisk åtgärd ger mindre komplikationer, minskad morbiditet och om vi utför en cystenukleation enbart så bevaras även ovarialvävnad och kvinnans hormonproduktion. Dessutom är den prediagnostiska korrelationen mellan misstänkt OC och konstaterad OC i PAD låg. Man hittar enbart en OC/5-7 bortopererade ovarialtumörer. Vi ämnar därför studera, med hjälp av registerdata och journalgranskning (i vissa fall) om det finns skillnad mellan recidivfrekvens (i första hand) och överlevnad (i andra hand) om cystan vid operation av misstänkt OC inte rupturerade (stadium IA+IB) jämfört med om ruptur uppstod (stadium IC1).

Det finns relativt få studier som beskriver betydelsen för prognosen av den nya stadiindelningen under IC. Med hjälp av data från våra register kan prognosen för de olika undergrupperingarna IC1, IC2 och IC3 presenteras.

Dessutom kan vi med hjälp av data från det nationella gynekologiska operationsregistret (GynOp) överblicka alla registrerade operationer för cysta på ovariet. Både preoperativa

karaktäristika som storlek och utseende på cystan före operation samt kunskap om ålder, BMI, paritet, tidigare operationer m.m. hos patienten, peroperativa fynd som t.ex. adherenser och endometriosis, samt postoperativ patologisk anatomisk diagnos och korrelera det med risken för ruptur av cystan eller inte under operationen.

Specifika frågeställningar

Primärt utfall: Är det någon skillnad på OC stadium IA + IB jämfört med OC stadium IC avseende:

Recidivfri överlevnad

Sekundärt utfall: Är det någon skillnad på OC stadium IA + IB jämfört med OC stadium IC avseende:

- Val av operationsteknik (titthål/ öppenkirurgi)
- Preoperativ misstanke om malignitet
- Histologisk subtyp av epitelial ovarialcancer
- Medverkande subspecialist i gynekologisk tumörkirurgi

Vad karaktäriserar de ovarialcystor som går sönder jämfört med de som inte går sönder (benigna och maligna)? Finns skillnader hos kvinnorna? Skillnader i operationstekniker?

Metod

Studie typ: Retrospektiv registerstudie (prospektivt inkluderade data)

Studie kohort: Alla kvinnor med stadium I OC i Sverige, 2008-2020. Alla kvinnor som har genomgått adnexkirurgi i GynOp, 1997-2020.

Databas: SQRGC (Svenska Kvalitetsregistret för Gynekologisk Cancer), GynOP (Nationella kvalitetsregistret inom gynekologisk kirurgi), Socialstyrelsens dödsorsaksregister. NPÖ (Nationell patientsöversikt).

Vi jämför patienter opererade för OC stadium I med peroperativ cystruptur registrerade i SQRGC och GynOP som IC1 mellan år 2008-2020 med patienter opererade för OC stadium I utan peroperativ cystruptur registrerade i SQRGC och GynOp som stadium IA och IB mellan år 2008-2020. Grupperna jämförs avseende huvudutfallet som är recidivfrekvens inom fem år enligt surrogatmättet ny operation och/eller 2a linjens behandling med cytostatika fem år från avslutad primär behandling.

Vi jämför även OC stadium IC1, IC2 och IC3 avseende recidivfri överlevnad (registerdata eller surrogatmått).

Vi planerar för en retrospektiv registerstudie där vi hämtar ut patientdata från Svenska kvalitetsregistret för Gynekologisk Cancer (SQRGC) med nästan 100 % täckningsgrad och Nationella kvalitetsregistret inom gynekologisk kirurgi (GynOP) med 98 % täckningsgrad samt, vid enskilda behov, journalgenomgång av dessa patienter. Dödsorsaksregistret används för att få reda på dödsorsaken.

Vi tittar på alla patienter opererade för OC stadium I med och utan peroperativ cystruptur registrerade i SQRGC under perioden 2008-2020 och/eller registrerade i GynOp från 2008-2020 samt alla kvinnor som har genomgått adnexkirurgi i GynOp från 1997-2020 och begär ut variabler avseende:

- Personnummer, inrapporterande sjukhus, hemsjukhus och klinik, diagnosdatum, ålder vid diagnos, tumörens lokalisation, ICD-10 Kod, FIGO-stadium, diagnosgrund, morfologi huvudtyp, morfologi vid epitelial tumör, morfologisk diagnos (i klartext), morfologikod (ICD-O/3), diagnostiserande patologi/cytologienhet, diagnostiserande enhet (kod), morfologi bedömt av referenspatolog (eftergranskat), patologi eller cytologiavdelning för eftergranskat preparat.
- Kirurgi: Opererande enhet, opererande sjukhus (kod), opererande klinik (kod), datum för information till patienten om behandlingsbeslut avseende kirurgisk åtgärd, datum för kirurgi, ECOG Performance status, orsak till nedsatt performance status, S-CA 125 preoperativt inom en månad före op, S-CA 125 Värde kU/L, menopausstatus, maligna kriterier vid ultraljud (multicystisk, solida områden, ascites, bilateralitet, intraabdominella metastaser), RMI enligt vårdprogram Jun 2015, specialitet för högst kvalificerade deltagande gyn-operatör, typ av kirurgi/teknik, preoperativ operationsintention, typ av kirurgi utförd, kirurgisk teknik, bukvätska till cytologi, operationstid (minuter), blödningsmängd (ml), ASA klassifikation, BMI.
- Ledtider: Datum för diagnos, datum för terapeutisk primärkirurgi, datum för PAD-svar terapeutisk primärkirurgi, datum för första icke-kirurgiska behandling, typ av behandling, diffgrad (ej mucinösa eller klarcelliga), grade (för serösa tumörer).
- Uppföljning: Sjukdomsstatus, datum för första recidiv/progress, är patienten avliden, dödsdatum från befolkningsregistret, dödsorsak.

- Recidiv: Inrapporterande enhet, inrapporterande sjukhus, inrapporterande klinik, inrapporteringsdatum, inrapportörs kommentar, datum för första recidiv/progress, behandlingslinje, recidiv/progress morfologiskt verifierat med PAD/CYT, recidivbehandling, typ av icke kirurgisk recidivbehandling och om ingen behandling skett - vad orsaken är, datum för start av icke-kirurgisk recidivbehandling, recidiv/progressionsfritt intervall (månader).

Recidivfrekvensen beskrivs som disease-free survival (DFS) och illustreras i form av Kaplan-Meier kurvor med motsvarande p-värden.

P-värden mindre än 0,05 beskrivs som statistisk signifikanta.

Log-rank test används för att illustrera och jämföra DFS mellan subgrupperna.

Power

Power för överlevnadsanalys där man jämför recidivfri överlevnad mellan två grupper genom log-rank test (Freedman), STATA/SE 17.0 for MAC:

Genom att använda Vergote et al (2001) data för 5-års disease-free survival 70,2 % jämfört med 83,3 % och en gruppstorlek $n=773$, vilket är antal registrerade IA+IB+ IC1 i SQRGC mellan 2014-2020, uppnår vi en power i vår planerade studie på 97,5 %.

Referenser

1. <https://kunskapsbanken.cancercentrum.se/globalassets/cancerdiagnoser/gynekologi/aggstockscancer/nationellt-varldprogram-aggstockscancer.pdf>
2. Vergote I, De Brabanter J, Fyles A, Bertelsen K, Einhorn N, Sevelde P, Gore ME, Kaern J, Verrelst H, Sjövall K, Timmerman D, Vandewalle J, Van Gramberen M, Tropé CG. Prognostic importance of degree of differentiation and cyst rupture in stage I invasive epithelial ovarian carcinoma. *Lancet*. 2001 Jan 20;357(9251):176-82. doi: 10.1016/S0140-6736(00)03590-X. PMID: 11213094.
3. Kim HS, Ahn JH, Chung HH, Kim JW, Park NH, Song YS, Lee HP, Kim YB. Impact of intraoperative rupture of the ovarian capsule on prognosis in patients with early-stage epithelial ovarian cancer: a meta-analysis. *Eur J Surg Oncol*. 2013 Mar;39(3):279-89. doi: 10.1016/j.ejso.2012.12.003. Epub 2012 Dec 27. PMID: 23273873.

4. Rosendahl M, Høgdall CK, Mosgaard BJ. Restaging and Survival Analysis of 4036 Ovarian Cancer Patients According to the 2013 FIGO Classification for Ovarian, Fallopian Tube, and Primary Peritoneal Cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2016 May;26(4):680-7. doi: 10.1097/IGC.0000000000000675. PMID: 26937751.
5. Montavon Sartorius C, Mirza U, Schötzau A, Mackay G, Fink D, Hacker NF, Heinzelmann-Schwarz V. Impact of the new FIGO 2013 classification on prognosis of stage I epithelial ovarian cancers. *Cancer Manag Res*. 2018 Oct 17;10:4709-4718. doi: 10.2147/CMAR.S174777. PMID: 30410404; PMCID: PMC6199966.

Handledare:

- Karin Sundfeldt, överläkare obstetrik & gynekologi, Sahlrenska Universitetssjukhuset samt Professor vid avd för Obstetrik och Gynekologi, Inst för kliniska vetenskaper, Sahlrenska Akademin vid Göteborgs Unviersitet.
- Pernilla Dahm-Kähler, överläkare inom obstetrik & gynekologi, Docent Sahlrenska Universitetssjukhus
- Maria Forslund, överläkare inom obstetrik & gynekologi, Med Dr. Sahlrenska Universitetssjukhus

¹ Stadiindelningen är kirurgisk och enligt FIGO:s regler för klassifikation ska histologisk verifikation av diagnosen föreligga. Enligt dessa regler ska laparotomi utföras innefattande bukcytologi, hysterektomi, salpingooforektomi bilateralt, omentektomi, biopsier från alla misstänkta förändringar såsom i mesenterium, lever, diafragma, lymfkörtlar i bäcken och paraaortalt. Cytologisk eller histologisk verifiering krävs vid misstanke om metastasering till retroperitoneala lymfkörtlar.