

Behandling af primær og recidiverende ovariecancer

Mikkel Rosendahl¹, Berit Jul Mosgaard^{1,2} & Karina Dahl Steffensen^{3,4}



STATUSARTIKEL

- 1) Gynækologisk-onkologisk Team, Gyækologisk klinik, Rigshospitalet
- 2) Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Københavns Universitet
- 3) Onkologisk Afdeling, Vejle Sygehus
- 4) Institut for Regional Sundhedsforskning, Syddansk Universitet

Ugeskr Læger
2018;180:V03170213

Med ca. 550 nye tilfælde årligt af ovarie-, tuba uterina- og peritonealcancer (OC) i Danmark udgør sygdommen 3% af alle kræfttilfælde hos kvinder [1]. OC omfatter både epitelial cancer (EOC) og cancer, som udgår fra hhv. ovariestromaet og kønscellerne. EOC udgør langt størstedelen (90%) af OC og inddeles i serøs, mucinøs og endometroid cancer samt *clear cell*-cancer og sjældnere subtyper. I denne artikel omtales kun EOC.

Den hyppigste form for EOC, *high grade* serøst carcinom, udvikles formentlig fra den distale del af tuba uterina, hvorfra den spreder sig hurtigt til ovariet og peritoneum [2]. Kun ca. 25% af tilfældene diagnosticeres i International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO)-stadium I, hvor den totale femårsoverlevelse er 75-87%. Størstedelen af patienterne (68%) diagnosticeres i FIGO-stadium III-IV, og kun 22% og 14% af kvinder i hhv. FIGO-stadium IIIC og IV kan forventes at være i live fem år efter diagnosen [3] (**Figur 1**).

Der har derfor været iværksat flere større EOC-screeningsstudier hos den generelle befolkning, men indtil videre er der ikke fundet en brugbar model.

I det største studie, UKCTOCS fra 2016, inkluderedes 202.638 kvinder, der blev fulgt med transvaginal ultralydskanning og måling af serum cancerantigen (CA)-125. Medianfollowuptiden var 11,1 år, og man fandt en ikkesignifikant risikoreduktion for EOC på 15% ($p = 0,1$) [4].

En mutation i BRCA-generne er årsag 5-15% af alle tilfælde af EOC med variation mellem befolkningsgrup-

per. Kvinder med BRCA1- og BRCA2-mutationer har ca. 40% hhv. ca. 20% livstidsrisiko for at få EOC, og op mod 20% af kvinderne med BRCA1-mutationer vil have forstadier til EOC i 50-årsalderen [5].

Der er ikke god evidens for, at kvinder med familiær disposition har gavn af regelmæssig screening [6], men de bør efter endt reproduktion – eller senest ved 50-årsalderen – tilbydes profylaktisk salpingo-ooforektomi, hvorved risikoen reduceres til 1-2%, idet de stadig kan udvikle peritonealcancer [7]. Desuden bør alle kvinder, der får foretaget hysterektomi af anden årsag, tilbydes samtidig salpingektomi, da risikoen for EOC dermed reduceres, ligesom man bør overveje salpingektomi frem for sterilisation med bevarelse af salpinges [8].

UDREDNING FOR EPITELIAL OVARIECANCER

Aggressiv og hurtig progression, ofte ledsaget af kun få og uspecifikke symptomer som omfangsforøgelse af abdomen og trykgener, gør, at de fleste kvinder først diagnosticeres, når sygdommen er i et avanceret stadie, hvilket afspejler sig i den generelt dårlige overlevelse.

Operation af EOC er centraliseret på få danske centre. Kvinder, der har en Risk of Malignancy Index-score > 200 (**Figur 2**) henvises til en specialafdeling i pakkeforløb mhp. yderligere udredning og behandling.

Der foretages transvaginal og abdominal ultralydskanning samt en CT/PET-CT og/eller MR-skanning, hvorefter behandlingen vurderes på en multidisciplinær teamkonference.

Operation med fjernelse af alle synlige maligne forandringer er den vigtigste faktor for overlevelse [9].

I to situationer vil man imidlertid afstå fra primær kirurgisk behandling og i stedet give neoadjuverende kemoterapi (NACT): 1) Hvis patientens almentilstand er for dårlig, og/eller patienten har for megen komorbiditet til at kunne gennemstå et ekstensivt indgreb, kan kirurgi indebære en for stor risiko, og patienten vil i stedet blive henvist til NACT. I tilfælde af tilstrækkelig effekt af NACT og bedret almentilstand tilbydes intervalekirurgi (se nedenfor) efterfulgt af yderligere kemoterapi. 2) Hvis udredningen giver mistanke om, at der er nonresektabel spredning (se afsnittet om kirurgi), henvises patienten til NACT evt. forudgået af laparoskopisk evaluering [10]. I et Cochranereview vurderes laparoskopi som en mulig test til prædiktion af resektabel

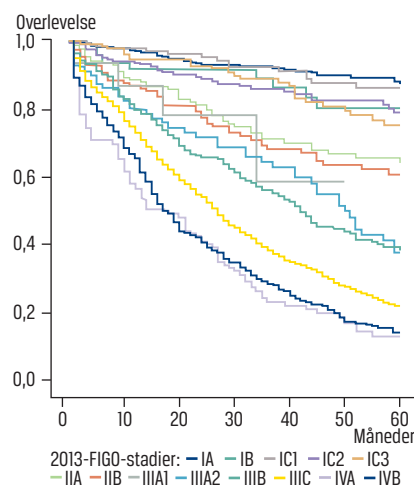
HOVEDBUDSKABER

- ▶ Der er årligt 550 nye tilfælde af ovariecancer i Danmark, og ovariecancer udgør 3% af alle cancertilfælde hos kvinder.
- ▶ Hurtig og aggressiv progression ledsaget af få og uspecifikke symptomer gør, at 68% af tilfældene først opdages i stadium III-IV.
- ▶ Den totale femårsoverlevelse i stadium IIIC-IV er 14-22%.
- ▶ Der er ikke en anvendelig screeningsmetode for ovariecancer. Den primære behandling er radikal kirurgi efterfulgt af platinbaseret kemoterapi.
- ▶ Et stigende antal nye biologiske stoffer har vist effekt i behandlingen.
- ▶ Tidligere diagnostik ville medføre bedre generel overlevelse.
- ▶ Resultaterne af flere randomiserede studier, såvel kirurgiske som medicinske, forventes yderligere at kunne individualisere behandlingen og øge overlevelsen.

FIGUR 1

Stadium	Stadium ved diagnose, %	Femårsoverlevelsesrate, %
IA	11	87
IB	1	80
IC1	4	87
IC2	5	79
IC3	3	75
IIA	3	61
IIB	4	64
IIIA1	1	- ^a
IIIA2	2	38
IIIB	7	38
IIIC	39	22
IVA	4	13
IVB	15	14

a) For få til beregning.



Overlevelse efter International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO)-stadium. Gengivet efter [3].

biliteten [11], men uens studiedesign vanskeliggør vurderingen af laparoskopis effektivitet. De danske guidelines for udredning og behandling af EOC er i overensstemmelse med de amerikanske og europæiske guidelines fra hhv. 2016 og 2017 [12] (Figur 3).

Palliativ kemoterapi som eneste behandling kan vælges, hvis almentilstand eller komorbiditet umuliggør operation.

KIRURGISK BEHANDLING AF EPITELIAL OVARIECANCER

Det kirurgiske mål er fjernelse af alt synligt tumorvæv, da det 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, omend mindre overlevelsesgevinst end ved efterladt tumorbyrde > 1 cm [13]. Endvidere opnås korrekt kirurgisk stadietildeling, og der kan være palliative fordele ved operation.

Ved laparotomi gennemgås alle intraperitoneale organer og overflader, og lymfeknuder vurderes. Som minimum foretages der bilateral salpingo-ooforektomi, total hysterektomi, omentektomi, pelvin og paraaortal lymfadenektomi. Ved udbredt karcinose i bækkenet udføres der retroperitoneal pelvin en bloc-resektion, hvor bækkenperitoneum, uterus, adnexae og rektosigmoidium fjernes samlet i ét præparat. Fremfor stomi udføres helst primær anastomose mellem rectum og colon descendens (Figur 4).

Pelvin og paraaortal lymfeknudefjernelse foretages mhp. *staging*. For nylig præsenteredes data fra det randomiserede LION-studie, der viste, at kun fjernelse af suspekter lymfeknuder, og ikke systematisk lymfadenektomi, har en betydning for overlevelsen [14].

Resektion af peritoneum parietale, inklusive diafragma, udføres ved karcinose. Overfladiske levermetastaser resekeres, og splenektomi udføres ved metastaser eller omentinvolvering ved milthilus. Tumorindvækst i mesenterica superior-karrene, vena cava, aorta, truncus coeliacus, dybt i porta hepatis, caput/corpus pancreatis, multisegmentære parenkymatøse lever-

FIGUR 2

Risk of Malignancy Index-udregning.

I. Menopause:		Point	Antal point
JA.....	3 point	}	Score I
NEJ..	1 point		
(def.: ingen blødning i 1 år eller hvis hysterektomeret alder >50 år)			
II. Ultralydundersøgelse		Point	Angiv 0 eller 1 point for et eller flere områder
Unilokulær	0	→	_____
> Unilokulær	1	→	_____
Solide områder	1	→	_____
Excrescenser	1	→	_____
Bilateral	1	→	_____
Ascites	1	→	_____
Anden ovarie sgd.	1	→	_____
Pointsum (fra 0 til max 6)		→	_____
Hvis summen er:		0 eller 1 anfør 1 i "Score II", 2 eller derover anfør 3	→ Score II
III. Se-CA125 (anfør værdi under "Score III")		→	Score III
Beregning af RMI:			
RMI = (Score I) x (Score II) x (Score III)		→	RMI
RMI under 200:		<input type="checkbox"/>	lav risiko for cancer
RMI over 200:		<input type="checkbox"/>	henvises til onkologisk center

Kilde: www.gyncph.dk/procedur/rmi.pdf

metastaser, diffus karcinose på størstedelen af tyndtarmen eller dybt i tyndtarmsmesenteriet og tilstedeværelse af ikke-resecerbare ekstraabdominale metastaser medfører, at patienten ikke kan opereres radikalt [15].

Laparoskopisk kirurgi

Laparoskopi kan anvendes som led i udredning ved mistanke om malignitet, men anvendes ikke i behandlingen af avanceret EOC.

Fertilitetsbevarende kirurgi

Ved klinisk FIGO-stadium I-sygdom kan fertilitetsbevarende indgreb overvejes i samråd med patienten. Hvis det kontralaterale ovarie vurderes at være normalt, bevares det og uterus, men i øvrigt gennemføres en komplet *staging*-procedure. Overlevelsen hos denne selekterede gruppe er lige så god som overlevelsen hos patienter, der får fjernet begge adnexae og uterus [16].

Intervalkirurgi

Intervalkirurgi foretages efter tre serier NACT hos patienter, der primært har for dårlig almentilstand til at kunne tåle et ekstensivt indgreb, eller hos patienter, der har primær nonresektabel sygdom. Operationen, der har samme formål og involverer de samme procedurer som den primære operation, forudsætter god almentilstand samt ikkeprogressiv sygdom.

Der er randomiserede studier, hvor man anbefaler at øge andelen, der får NACT og intervalkirurgi, og studier, hvor man anbefaler at fastholde, at en stor andel får primærkirurgi. Et nyligt opdateret Cochranereview [17], baseret på tre randomiserede undersøgelser med

i alt 781 patienter, kunne ikke bidrage med konklusive beviser til fordel for én af disse strategier.

I et nyt multinationalt, randomiseret studie (TRUST) forventes det afklaret, om primær kirurgi efterfulgt af adjuverende kemoterapi eller om NACT og intervalkirurgi giver den bedste overlevelse (ClinicalTrials.gov nr. NCT02828618).

MEDICINSK BEHANDLING AF PRIMÆR EPITELIAL OVARIECANCER

Platinbaseret kemoterapi er hjørnestenen i den medicinske behandling af EOC og er blevet anvendt siden slutningen af 1970'erne. Førstelinjebehandling som både NACT og adjuverende behandling efter primær operation er således kombinationskemoterapi med carboplatin og paclitaxel.

Førstelinjekemoterapi har høj responsrate (80%) [18], som dog kan variere mellem histologiske subtyper, og på trods af den initialt høje responsrate, vil de fleste af disse patienter opleve tilbagefald og kun have lille chance for helbredelse. Det seneste årti er en række nye biologiske lægemidler blevet præsenteret, og de forventes i kombination med kirurgi og kemoterapi at forbedre overlevelsen. Fordelen ved de biologiske modaliteter er, at der kun sjældent forekommer hæmatologisk toksicitet, og sædvanligvis er der en helt anden og væsentlig mindre toksisk bivirkningsprofil end ved konventionel kemoterapi. Måltrettet antiangiogenetisk biologisk behandling har for nylig tiltrukket sig opmærksomhed i behandlingen af EOC med en række signifikante resultater i både førstelinje- og recidivbehandling. Bevacizumab er et rekombinant, humaniseret monoklonalt antistof, som via binding til *vascular endothelial growth factor* virker antiangiogenetisk og dermed hæmmer tumurvækst. Bevacizumab er godkendt i Europa til førstelinjebehandling, når det gives i tillæg til carboplatin og paclitaxel og derefter som vedligeholdelsesbehandling efter kemoterapi, hvilket er baseret på to fase 3-studier, ICON7 og GOG218 [19, 20], som begge viste signifikant forskel i progressionsfri overlevelse (PFS) på mellem 3,5 mdr. (højrisikogruppen i ICON7) og 3,8 mdr. (GOG218). Det er endvidere godkendt til FIGO-stadium IV-sygdom, ved rest-tumor efter kirurgi, og hvis patienten ikke er operabel.

RECIDIVBEHANDLING

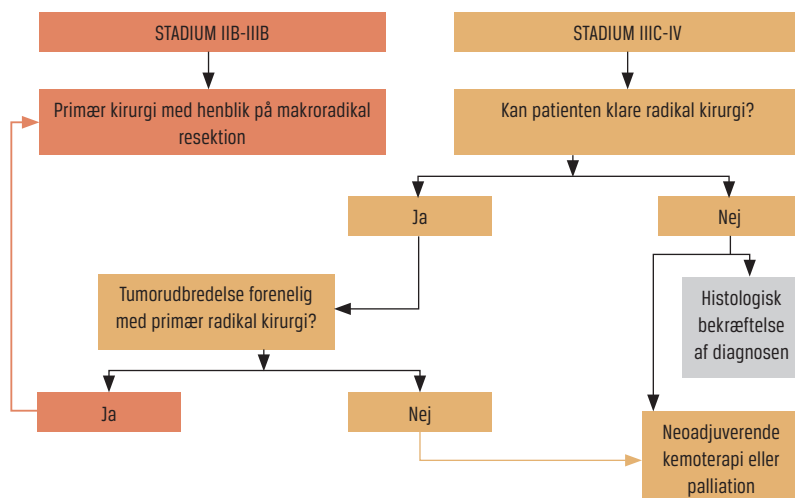
Trods den gode effekt af den primære standardbehandling vil 80% af patienterne opleve recidiv inden for to år [21].

Kirurgi ved recidiv af epitelial ovariecancer

Ifølge et Cochranereview har makroradikal operation sandsynligvis også prognostisk betydning for overlevelsen ved recidiv af platinfølsom EOC [22]. I ni ikke-randomiserede studier med i alt 1.194 patienter havde alle

FIGUR 3

Algoritme for kirurgi af epitelial ovariecancer [12]. Figuren er oversat fra https://guidelines.esgo.org/media/2016/08/ESGO_ovarian_algorithmy_brA5_V00.pdf.



med residualtumor en signifikant større risiko for død end patienter uden residualtumor efter recidivkirurgi. Reviewets begrænsninger ligger i, at patienterne i de inkluderede studier er relativt unge og har god performancestatus, hvorfor generaliserbarheden er uvis.

De foreløbige resultater af AGO-DESKTOP III-studiet viste, at patienter med 1) god performancestatus (ECOG 0), 2) makroradikal operation ved primær kirurgi og 3) fravær af ascites vinder ca. fem mdr.s PFS ved radikal kirurgi efterfulgt af platinbaseret kemoterapi frem for ved behandling med kemoterapi alene [23].

Medicinsk behandling af recidiv

Recidiv \geq 12 mdr. efter primær behandling betragtes som platinfølsomt, mens recidiv 6-11 mdr. anses som delvist platinfølsomt. Begge grupper genbehandles med enkeltstofplatin eller platinbaseret kombinationsskemoterapi. Recidiv $<$ 6 mdr. fra sidste platinbaserede behandling betragtes som værende platinresistent. Efterfølgende kemoterapi ved platinresistens har ofte begrænset effekt, da der kun hos 15-20% af patienterne ses respons af behandlingen i form af sygdomssvind [24].

Baseret på Fase 3-OCEANS-undersøgelsen [25] blev bevacizumab godkendt til behandling af platin sensitivt recidiv. Ydermere genererede AURELIA-studiet [26] en godkendelse af bevacizumab til patienter med platinresistent tilbagefald – i begge studier i kombination med kemoterapi.

Et andet biologisk lægemiddel, poly-(ADP-ribose)-polymerase (PARP)-inhibitorer, har vist sig at være effektive hos patienter med *BRCA1*-/*BRCA2*-mutationer [27]. Et randomiseret fase 2-studie med PARP-inhibitoren olaparib som peroral vedligeholdelsesbehandling efter platinfølsomt recidiv viste, at patienter med *BRCA*-mutation havde signifikant forlængelse af PFS til 11,2 mdr., vs. 4,3 mdr. i placebogruppen [28].

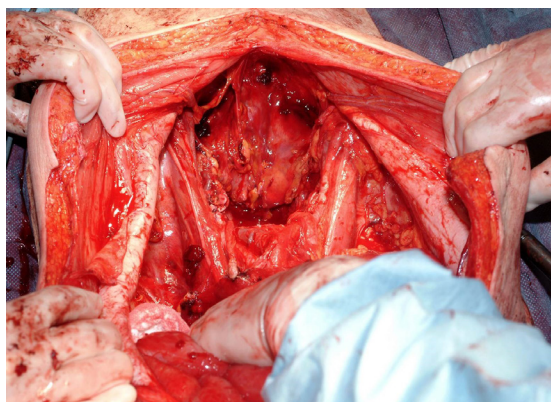
En anden PARP-inhibitor, niraparib, er siden også blevet undersøgt ved platinfølsomt recidiv [29]. Hos patienter, som havde en *BRCA*-mutation og fik niraparib, steg PFS fra 5,5 mdr. til 21 mdr. Hos patienter uden *BRCA*-mutation steg PFS fra 3,9 mdr. hos placebogruppen til 9,3 mdr. i niraparibgruppen.

FREMtiden FOR BEHANDLING AF EPITELIAL OVARIECANCER

Siden introduktionen af platinbehandling i 1970'erne, er de antiangiogenetiske og PARP-hæmmende midler det største fremskridt i den medicinske behandling. Immunterapi har endnu ikke fundet klinisk anvendelse, men der forskes i anvendelsen af inhibitorer af proteinerne *programmed death* (PD) og PD-ligand 1 og 2 som via hæmning af PD-L1- og PD-L2-binding har anti-tumoreffekt. Endvidere eksplorerer i epigenetisk be-

FIGUR 4

Bækken efter en bloc-resection af peritoneum, genitalia feminina og rektosigmoideum. (Foto: Berit Jul Mosgaard).



handling som bl.a. regulering af DNA-metylering og histondeacetylase. Stofferne er afprøvet i en række fase 1- og fase 2-undersøgelser, men klinisk anvendelige resultater afventes stadig [30].

KORRESPONDANCE: Mikkel Rosendahl.

E-mail: mikkel.rosendahl@regionh.dk

ANTAGET: 16. august 2017

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 22. januar 2018

INTERESSEKONFLIKTER: ingen. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

SUMMARY

Mikkel Rosendahl, Berit Jul Mosgaard & Karina Dahl Steffensen:

Treatment of primary and recurrent ovarian cancer

Ugeskr Læger 2018;180:V03170213

With 550 new cases/year ovarian cancer constitutes 3% of all cancers among women. The unspecific symptoms cause delayed diagnosis and hence poor survival rates. Screening initiatives have been disappointing. In order to accelerate diagnosis and correct surgical management, patients are referred to centralized, specialized units. The primary treatment comprises surgical total cytoreduction followed by platinum-based chemotherapy. Newer biological agents are added when randomized trials have shown a benefit. Recurrence is managed by chemotherapy alone or repeated radical surgery followed by chemotherapy.

LITTERATUR

1. NORDCAN. www-dep.iarc.fr/NORDCAN/english/frame.asp. 2014 (1. aug 2016).
2. Kurman RJ, Shih IEM. The dualistic model of ovarian carcinogenesis: revisited, revised, and expanded. *Am J Pathol* 2016;186:733-47.
3. 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;26:680-7.
4. Jacobs IJ, Menon U, Ryan A et al. Ovarian cancer screening and mortality in the UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UK-TOCS): a randomised controlled trial. *Lancet* 2016;387:945-56.
5. Girolimetti G, Perrone AM, Santini D et al. BRCA-associated ovarian cancer: from molecular genetics to risk management. *Biomed Res Int* 2014;2014:787143.
6. Rosenthal AN, Fraser L, Manchanda R et al. Results of annual screen-

- ing in phase I of the United Kingdom familial ovarian cancer screening study highlight the need for strict adherence to screening schedule. *J Clin Oncol* 2013;31:49-57.
7. Finch A, Evans G, Narod SA. BRCA carriers, prophylactic salpingo-oophorectomy and menopause: clinical management considerations and recommendations. *Womens Health (Lond)* 2012;8:543-55.
 8. Long Roche KC, Abu-Rustum NR, Nourmoussavi M et al. Risk-reducing salpingectomy: let us be opportunistic. *Cancer* 2017;123:1714-20.
 9. Bristow RE, Tomacruz RS, Armstrong DK et al. Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era: a meta-analysis. *J Clin Oncol* 2002;20:1248-59.
 10. Fagotti A, Ferrandina G, Fanfani F et al. Prospective validation of a laparoscopic predictive model for optimal cytoreduction in advanced ovarian carcinoma. *Am J Obstet Gynecol* 2008;199:642.e1-6.
 11. Rutten MJ, Leeftang MM, Kenter GG et al. Laparoscopy for diagnosing resectability of disease in patients with advanced ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;2:CD009786.
 12. Wright AA, Bohlke K, Armstrong DK et al. Neoadjuvant chemotherapy for newly diagnosed, advanced ovarian cancer: Society of Gynecologic Oncology and American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol* 2016;143:3-15.
 13. Elattar A, Bryant A, Winter-Roach BA et al. Optimal primary surgical treatment for advanced epithelial ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;8:CD007565.
 14. Harter P, Sehouli J, Lorusso D et al. LION: lymphadenectomy in ovarian neoplasms – a prospective randomized AGO study group led gynecologic cancer intergroup trial. Abstract ASCO (2. jun 2017). http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.5500.
 15. Vergote I, du Bois A, Amant F et al. Neoadjuvant chemotherapy in advanced ovarian cancer: on what do we agree and disagree? *Gynecol Oncol* 2013;128:6-11.
 16. Ng JS, Low JJ, Ilancheran A. Epithelial ovarian cancer. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2012;26:337-45.
 17. Tangjitgamol S, Manusirivithaya S, Laopaiboon M et al. Interval debulking surgery for advanced epithelial ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;9:CD006014.
 18. Thigpen JT. Chemotherapy for advanced ovarian cancer: overview of randomized trials. *Semin Oncol* 2000;27:11-6.
 19. Burger RA, Brady MF, Bookman MA et al. Incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer. *N Engl J Med* 2011;365:2473-83.
 20. Perren TJ, Swart AM, Pfisterer J et al. A phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer. *N Engl J Med* 2011;365:2484-96.
 21. Rustin G, van der Burg M, Griffin C et al. Early versus delayed treatment of relapsed ovarian cancer. *Lancet* 2011;377:380-1.
 22. Al Rawahi T, Lopes AD, Bristow RE et al. Surgical cytoreduction for recurrent epithelial ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;2:CD008765.
 23. du Bois A, Vergote I, Ferron G et al. Randomized controlled phase III study evaluating the impact of secondary cytoreductive surgery in recurrent ovarian cancer: AGO DESKTOP III/ENGOT ov20. Abstract ASCO, 2017.
 24. Harries M, Gore M. Part II: chemotherapy for epithelial ovarian cancer-treatment of recurrent disease. *Lancet Oncol* 2002;3:537-45.
 25. Aghajanian C, Blank SV, Goff BA et al. OCEANS: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent epithelial ovarian, primary peritoneal, or fallopian tube cancer. *J Clin Oncol* 2012;30:2039-45.
 26. Pujade-Lauraine E, Hilpert F, Weber B et al. Bevacizumab combined with chemotherapy for platinum-resistant recurrent ovarian cancer: the AURELIA open-label randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2014;32:1302-8.
 27. Fong PC, Boss DS, Yap TA et al. Inhibition of poly(ADP-ribose) polymerase in tumors from BRCA mutation carriers. *N Engl J Med* 2009;361:123-34.
 28. Ledermann J, Harter P, Gourley C et al. Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer: a preplanned retrospective analysis of outcomes by BRCA status in a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2014;15:852-61.
 29. Mirza MR, Monk BJ, Herrstedt J et al. Niraparib maintenance therapy in platinum-sensitive, recurrent ovarian cancer. *N Engl J Med* 2016;375:2154-64.
 30. Smith HJ, Straughn JM, Buchsbaum DJ et al. Epigenetic therapy for the treatment of epithelial ovarian cancer: a clinical review. *Gynecol Oncol Rep* 2017;20:81-6.