

DMCG.dk Benchmarking Consortium

Kapitel 4: Æggestokkræft 1995-2012

Danske Multidisciplinære Cancer Grupper (DMCG.dk)
Dansk Gynækologisk Cancer Gruppe (DGCG)



databasernes
fællessekretariat
regionernes kliniske kvalitetsudviklingsprogram

Kapitel 4: Æggestokkræft 1995-2012

Forfattere

Claus Høgdall, formand for DGCD, professor, overlæge, dr. med., gynækologisk klinik, Rigshospitalet

Lene Lundvall, formand for DGCG, Klinikchef, overlæge, gynækologisk klinik, Rigshospitalet

Ib Jarle Christensen, Biostatistiker, Senior forsker, Finsen laboratoriet, Rigshospitalet

Introduktion

Ovariecancer er den 8. hyppigste cancer blandt kvinder i Danmark med ca. 550 nye tilfælde per år. Livstidsrisikoen for danske kvinder er ca. 2 % og medianalderen for sygdomsdebut er ca. 63 år. Ovariecanceren er hyppigst af epithelial type ($\approx 98\%$) og ca. 90% af serøs type¹. Sygdommen har samtidig den højeste dødelighed blandt de gynækologiske cancer. Ovariecancer er oftest anført som en snigende sygdom, der først giver symptomer, når den har nået et avanceret stadium. Således har ca. 70% udviklet avanceret stadium III- IV sygdom, når canceren diagnosticeres. Idet 5 års overlevelsen i DGCD's årsrapporter for stadium III-IV kun er fra 14-23% mod 83% for stadium I, er det absolut nødvendigt at inddele patienterne i FIGO's stadier, når der laves internationale og historiske sammenlignelige undersøgelser (Benchmark). Patienternes holdning til at reagere på symptomer samt de forskellige nationale programmer, aktuelt og historisk, for diagnosticering af ovariecancer, specielt i de primære sektorer, har stor betydning for hvilke stadier ovariecanceren diagnosticeres i og dermed for den samlede overlevelse. I en Benchmark undersøgelse dækkende perioden 2004-2007 fandtes det, at danske patienter diagnosticeres i senere stadium end de gør i flere af de lande, vi sammenligner os med². I en større engelsk undersøgelse er det fundet, at en stor del af patienterne har ukarakteristiske symptomer op til 6 mdr. før diagnosen stilles, når de henvender sig til lægen. Myten om den snigende symptomløse sygdom bør derfor revideres³. En mulighed for at bedre overlevelsen fremadrettet, kunne derfor bestå i at oplyse kvinderne om symptomer, undervise de læger, der er de primære til at stille diagnosen og henvise patienten til udredning, samt at bedre diagnostikken og især lette tilgangen til hurtig diagnostik. Effekten af screening for at finde ovariecanceren på et tidligt tidspunkt er endnu uafklaret og må afvente resultatet af den store engelske undersøgelse, som først offentliggøres primo 2015 (UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOC)⁴.

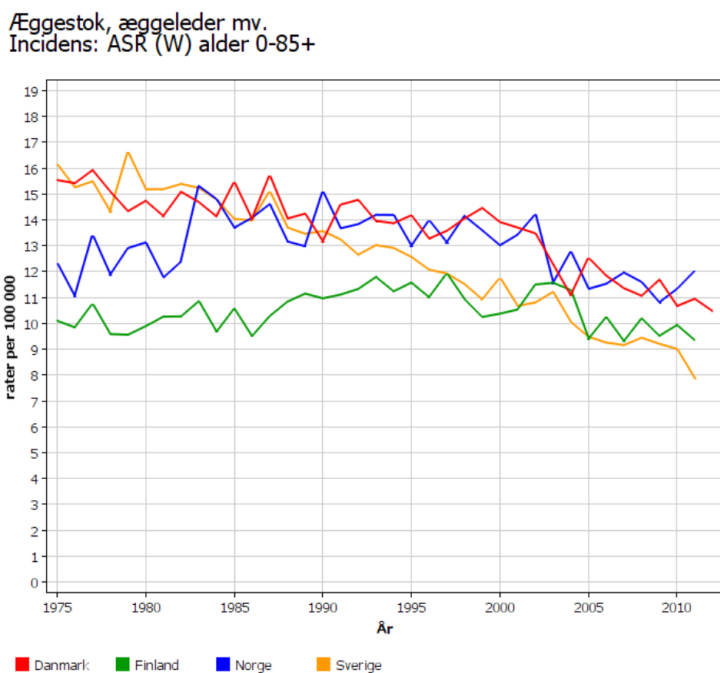
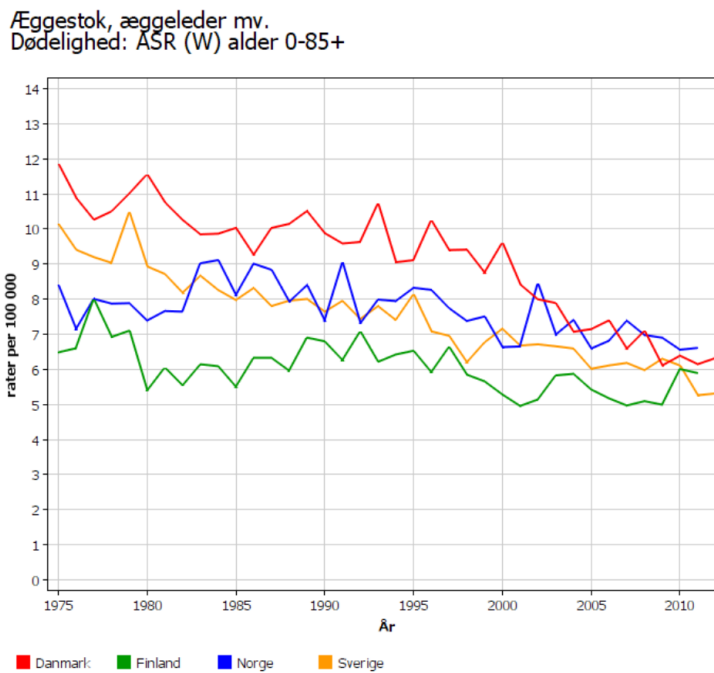
Den historiske udvikling i Danmark for behandling af ovariecancer.

I 1970'erne begyndte der at komme publikationer, der tydede på at overlevelsen for ovariecancer kunne forbedres ved bedre kirurgi og kemoterapi og det betød, at man også i Danmark begyndte at interessere sig for at ændre behandlingen⁵. I 1979 blev nedsat et udvalg med Kamma Bertelsen som initiativtager bestående af onkologer og gynækologer i Odense med det formål, at udarbejde nye retningslinjer for, hvordan behandlingen skulle være af ovariecancer i Danmark. Herefter blev DACOVA dannet, som var en gruppe af onkologer, gynækologer og patologer. I det regi blev der de følgende 20 år gennemført mange projekter og mange data indsamlet, som kunne danne basis for en evaluering af behandlingen.

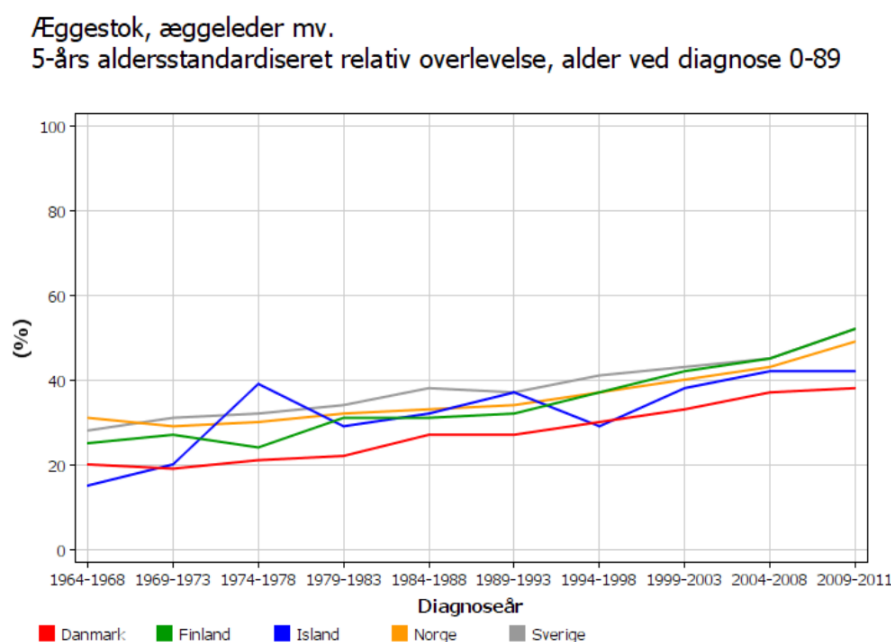
Organisationen af behandling af ovariecancer i Danmark var sådan, at den operative behandling blev foretaget på 58 forskellige gynækologiske afdelinger i Danmark⁶. Det vil sige at antallet af patienter, der blev opereret på det enkelte sted varierede mellem under 5 til over hundrede pr. år. Der var i 1970 ikke noget særlig fokus på, at den operative behandling af kompliceret

sygdom fordrede særlig uddannelse og ekspertise samt en vis rutine, som kun kommer med et vist volumen. Dødelighed, incidens og relativ overlevelse for ovariecancer patienterne i Danmark var derfor indtil medio forrige decennium blandt de højeste sammenlignet med de lande, vi sammenligner os med og også blandt de højeste i verden (Figur 1 og 2). De dårlige resultater viste et tydeligt behov for nationale guidelines og ensretning i den kirurgiske procedure samt en systematisk mere detaljeret dataindsamling af kliniske data mhp. at kunne vurdere outcome af de forskellige tiltag.

Figur 1. Aldersstandardiseret dødelighed og incidens i henhold til Nordcan⁷



Figur 2. 5 års relativ overlevelse fra Nordcan



NORDCAN © Association of the Nordic Cancer Registries (21.10.2014)

	Danmark	Finland	Island	Norge	Sverige
1964-1968	20	25	15	31	28
1969-1973	19	27	20	29	31
1974-1978	21	24	39	30	32
1979-1983	22	31	29	32	34
1984-1988	27	31	32	33	38
1989-1993	27	32	37	34	37
1994-1998	30	37	29	37	41
1999-2003	33	42	38	40	43
2004-2008	37	45	42	43	45
2009-2011	38	52	42	49	52

NORDCAN © 2009-2010 Association of the Nordic Cancer Registries - Alle rettigheder re

Sundhedsstyrelsen nedfældede i sin specialeplan for år 2001, at der i Danmark var 5 højt specialiserede afdelinger, som skulle varetage behandlingen af ovariecancer. Samtidig opstod der i 2000 i Danmark et behov for en mere formaliseret struktur og der blev rettet henvendelse til de medicinske selskaber med henblik på at udpege medlemmer i DGC (Dansk gynækologisk Cancer), det senere DGCG, (Dansk gynækologisk Cancer Gruppe). I dette regi blev der udformet landsdækkende guidelines baseret så vidt muligt på evidens omfattende alle aspekter af udredning, kirurgisk og medicinsk behandling, patologi, og efterforløb samt etablering af en national klinisk database kaldet Dansk Gynækologisk Cancer Database (DGCD). I løbet af de næste 10 år blev centraliseringen af den kirurgiske behandling gradvist etableret og i dag foregår den kirurgiske behandling af ovariecancer på 4 højt specialiserede afdelinger i Danmark for 91 % af patienterne. Med basis i DGCD kunne der for første gang vises en signifikant effekt af national centralisering med en overlevelsesgevinst på op til ca. 5%⁸

I 2005 blev DGCD etableret og den har med sin on-line registrering en meget høj indberetnings- og dækningsprocent og udgør derfor et også i internationalt sammenhæng et unikt materiale og bæredygtigt grundlag for forskning, udvikling samt kvalitetssikring. Til databasen blev senere tilknyttet biobank, som giver yderligere muligheder for forskning. Databasen er særlig, fordi den er landsdækkende og data derfor er mere komplette end data for de lande, vi sammenligner os med.

Der er også i løbet af 2000 til 2014 kommet ekspertuddannelse af de enkelte gynækologiske kirurger, en ESGO/EBCOG certificering af de enkelte kirurger og ESGO certificering af de højt specialiserede afdelinger, der varetager den kirurgiske behandling. Selve den kirurgiske procedure er blevet mere ensrettet og på internationalt niveau og der er en løbende dialog afdelingerne imellem, for at udvikle og afstemme behandlingen. Dette har medført, at radikaliteten af den operative behandling er bedret betydeligt og det afspejles bl.a. i, at den samlede DGCD rapporterede overlevelse for patienter med ovariecancer er øget med 8% i 5 års overlevelse for landet som helhed⁹.

Udviklingen er yderligere støtte af kræftplan I,II og III i Sundhedsstyrelsens regi og lovmæssig ret til hurtig behandling samt etablering kræftpakker, som understøtter den lovmæssige anbefaling. Som et led i kræftpakkerne er MDT konferencer et væsentligt omdrejningspunkt. Evidensen for virkningen af kræftpakker og MDT konference er endnu ikke evidensbaseret. Comorbiditet er en signifikant faktor i relation til overlevelse. Dette har været belyst ved anvendelse af Charlson comorbidity index i flere danske undersøgelser¹⁰⁻¹². I disse undersøgelser fandtes en stigende andel patienter med comorbiditet gennem de forskellige perioder fra ca. 19% i 1995 til 35% i 2009-11^{11; 12}. I den nyeste undersøgelse sås et fald i 1 års overlevelse fra 73% i 2002-2002 til 69% i 2009-2011 og lille ændring fra 37% til 39% for de tilsvarende 5 års overlevelser. Det konkluderes, at det forventede fald i overlevelse pga en øget andel patienter med comorbiditet gennem perioderne blev modsvaret af bedre og mere aggressiv kirurgi¹⁰. En væsentlig kritik mod Charlson er, at det er utidssvarende, idet det er udviklet til medicinske patienter i 1980'erne og ikke til patienter med kirurgiske problemstillinger. Endvidere er vægtningen af sygdomme utidssvarende pga nye effektive behandlinger. En kritik til den register baserede anvendelse af Charlson indexet er endvidere, at sygdommene kan være historiske og velbehandlede flere år tilbage. Endvidere kan adskillige aktive betydende sygdomme, der behandles i primær sektoren være under rapporterede i de anvendte administrative registre som feks. LPR. Ud fra disse betragtninger er der forsøgt anvendt registrerede aktive sygdomme fra den kliniske gynækologiske cancer database DGCD suppleret med enkelte LPR data. De andre sygdomme er aktive sygdomme angivet ved journaloptagelse og ud fra de aktuelle henvisninger. I denne DGCD baserede undersøgelse fandtes comorbiditet hos 23,1% og en 31% øget risiko for død hos patienter med comorbiditet svarende til 1 års overlevelse for henholdsvis 79% for ingen anden sygdom til ca. 67% for patienter med anden sygdom og tilsvarende 41% ned til 30% for 5 års overlevelsen¹³.

Der er vist en udvikling i øget comorbiditet gennem tidsperioderne¹⁰⁻¹². Femårsoverlevelsen lå for gruppen med comorbiditet konstant omkring 43%, mens 5-års overlevelsen for patienter uden comorbiditet øgedes fra 73% i starten af perioden til 82% i perioden 2000-4. Det er ikke muligt på baggrund af det foreliggende evidensgrundlag at inddrage comorbiditet i sammenligninger på tværs af landegrænser.

Metoder

Alle indgåede ovariecancer patienter fra perioden 1. januar 2005 er indgået i henholdsvis Patobank, Landspatientregisteret (LPR) og Dansk Gynækologisk Cancer Database (DGCD). Betingelserne for inklusion er DGCD's kriterier for diagnosen ovariecancer. Betingelserne anvendes i udfærdigelse af mangellister og kvalitetskontrol. Rå DGCD udtræk er sammenkørt med LPR udtræk med 100% overensstemmelse. Ud fra de angivne regler fås 93% overensstemmelse mellem DGCD, LPR og Patobank. En del af de manglende 7% står på DGCD's mangellister og må for den overvejende del regnes som sande ovariecancer patienter. De manglende patienter er overvejende patienter registreret med ovariecancer på andre ikke gynækologiske afdelinger. Da der i opgørelsen indgår patienter fra 1995, har vi valgt at inkludere de 7% manglende DGCD patienter fra 2005 i den samlede opgørelse, således, at vi har sammenlignelige patienter hele vejen igennem fra 1995. Patientmaterialet anses for en ovariecancer kohorte rensset for patienter med borderline tumorer og metastaser fra andre cancere til ovarier. Udfra ovenstående kriterier indgår der fra 1995 til 2012 i alt 9972 ovariecancer patienter svarende til median 554 nye patienter / år. I den tilsvarende periode er der i NORCAN rapporteret 10589 patienter (median 588; 532-628). NORCAN er baseret på data fra cancerregisteret (CR) med følgende SKS koder, der anvendes i LPR: C56,C57.0-4.

I dag indberettes en primær ovariecancerdiagnose med tillægskoder for anmeldelsesstatus, diagnosegrundlag og TNMstadiet til såvel LPR som CR. Når der gennemføres udtræk over en længere årrække, skal man være opmærksom på ændringerne i kodepraksis¹⁴. Første ovariecancer diagnose i LPR/ DGCD udtræk er koblet til samhørende indlæggelsesdato (INDTO) fra LPR og anvendt som startdato i overlevelsesanalyserne.

Fra 1995 blev ovariecanceren stadiendelt i henhold til International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO)¹⁵ De stadiendelte DC56-koder blev af sundhedsstyrelsen afskaffet ultimo 2005, hvor det blev obligatorisk at indberette TNM- klassificering af de enkelte tumorer, af hvilken stadiet fremgår. Idet FIGO stadiendelingen fortsat anvendes både internationalt og nationalt af alle gynækologer og onkologer, har Dansk Gynækologisk Cancer Gruppe (DGCG) lavet en oversættelse af TNM klassifikationen til FIGO's stadiendeling, som derfor altid anvendes i statistiske opgørelser som bla. aktuelle rapport.

Borderline tumor er, som navnet siger, en grænsetilstand mellem benign og malign. Cellerne er godartede, men med malignt potentiale. Borderline tumor har en god prognose med 10 årsoverlevelse på 95%, især set i sammenligning med ovariekræft. Det giver mulighed for en mere konservativ behandling hos unge patienter med graviditetsønske. Klassifikationen følger den for ovariekræft og standardbehandlingen er ligeledes som ved ovariekræft.(DGCG.dk/ovariecancer) Borderline- tumor må derfor ikke sidestilles med OC og har skiftet diagnosekode fire gange siden 1995. I to omgange har den haft sin egen specifik borderline-kode (DD391A), men har ellers hørt under uspecifikke maligne og nonmaligne ovarietumorer (Figur 3). Fra den 1. juli 2005 til den 31. marts 2007 blev en borderline- tumor kodet som »neoplasma malignum ovarii uden specifikation« (DC569) plus borderline-morfologikoden (ZM99990 eller ZM8xxx1). Denne kodning er u hensigtsmæssig, dels fordi en borderline- tumor ikke er malign, dels fordi morfologikodningen ofte glemmes. Såfremt der ikke korrigeres for dette i opgørelser over ovariecancerincidens og overlevelse for den pågældende periode, vil der tegnes et urealistisk billede¹⁴. I DGCD's årsrapport for 2005 var antallet af reelle ovariecancer- og borderline-diagnoser henholdsvis lavere og højere end hidtil registreret. Da DGCD's histologiske diagnoseoplysninger indberettes direkte af patologerne, har disse data en

høj validitet, selv om der også hos patologen foretages skøn ved vurdering af en given tumors histologi og oprindelse. Ændringerne i borderline kodepraksis kan muligvis afspejle sig i tallene fra NORCAN, idet der i perioden 1995 til 2002 var median 610 patienter / år og den efterfølgende periode median 570⁷.

Det er i Danmark lovpligtigt at anmelde både CO og borderline- tumorer til CR via LPR samt til DGCD og PDB, men den beskrevne borderline-problematik er ikke udelukkende et nationalt problem. I en undersøgelse fra England angives der i en tidligere undersøgelse at være ukorrekte histologiske data i over 20% af 241 indberettede ovarieneoplasier^{14; 16}.

Figur 3. Oversigt over ovariecancer- og *borderline*-tumor-diagnoseændringer 1971-2007

	International Classification of Diseases. Eighth Revision (ICD-8)			The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders (ICD-10)				
	1.4.1971- 31.12.1993	1.1.1987- 31.12.1993	31.12.1993	1.1.1994- 31.12.2005	31.5.1995-	1.1.2001- 30.6.2005	1.7.2005- 31.3.2007	1.4.2007-
<i>Kodetekster</i>								
Neoplasma malignum ovarii aliud definitum		18308						
Neoplasma malignum ovarii uden specifikation	18309			DC56	DC569 ^a			
Neoplasma malignum ovarii, tubaeuterinae et ligamentalati, pars non specificatum	18399							
Neoplasma malignum ovarii, stadium 1		18300		DC560				
Neoplasma malignum ovarii, stadium 2		18301		DC561				
Neoplasma malignum ovarii, stadium 3		18302		DC562				
Neoplasma malignum ovarii, stadium 4		18303		DC563				
<i>Borderline-kodetekster</i>								
Neoplasma non specificatum ovarii (<i>borderline</i>)			23.599					
Ovarietumor af <i>borderline</i> -type . .						DD391A		DD391A
Neoplasma malignum ovarii uden specifikation + <i>borderline</i> - morfologi							DC569 + ZM99990 eller ZM8xxx1	

Kilde: Petri A.L., Hogdall C. and Lidgaard O. (2009). *Ugeskrift for Læger* 171, 408-411. ¹⁴

Den **DGCD** observerede danske øgning i overlevelse er i overensstemmelse med en faldende dødelighed i henhold til Cancerregisterets rapportering i Nordcan (Figur 1). Dødeligheden synes derfor nu at være på højde med de øvrige nordiske lande⁷. Den faldende aldersstandardiserede dødelighed skal dog sammenlignes med det samtidige fald i incidens og den stigende relative overlevelse. Disse ændringer kan tyde på, at de delvis afspejler de tidsmæssige ændringer i registreringspraksis af bla. borderline sygdommen og metastaser til ovarierne fra andre cancer sygdomme. Formålet med denne DGCG undersøgelse er, at belyse overlevelsen ud fra den registreringspraksis, som er vedtaget i DGCD og at optimere statistikken ved at sammenkøre de 3 registre LPR, Patobanken og DGCD. Ved at sammenkøre med patobanken er der i oprensningen anvendt 1 og 2 endelserne for henholdsvis benigne og borderline tumorer i morfologikoderne M8* og M9*. Endelserne 6 og 7 sammen med relevante topografi (T) og Æ koder er anvendt til at oprense for metastaser til ovarierne fra andre cancere. Den stigende, men fortsat nordisk laveste, relative overlevelse i NORDCAN (Figur 2) og den rapporterede

dårlige danske stadierelaterede overlevelse i *the International Cancer Benchmarking Partnership* ²nødvendiggør yderligere denne aktuelle undersøgelse ud fra de kriterier og data, der er vedtaget i DGCG.

Resultater

Patient karakteristika

I undersøgelsen indgår 9972 patienter over 15 år med ovariecancer. I perioden 2005-2012 var 4013 registreret i DGCD med ovariecancer. Ud fra DGCG's kriterier for ovariecancer i henholdsvis LPR og Patobanken fandtes i samme periode 4388 patienter. Der forekommer enkelte registrerede børn < 16 år gamle registrerede med ovariecancer i LPR og Patobank. Idet disse adskiller sig fra voksen ovariecancer der hovedsageligt er epithelialt baserede, er der valgt en aldersgrænse på > 15 år. Median alderen er let stigende gennem perioden fra 62 til 66 år, hvilket sandsynligvis skyldes, at befolkningen er blevet ældre. Aldersfordelingen viser, at ovariecanceren kan findes gennem hele livet (Table 1).

Comorbiditeten findes jævnt stigende gennem perioderne fra ca. 17% til 28%. Der ses ligeledes en stigning i graden af comorbiditet med op til ca. 13% med svær comorbiditet > 1 i perioden 2010-12. Ligeledes ses der at være en stigning i andelen af mere avancerede stadier III + IV gennem perioderne fra samlet ca. 47% til ca. 63%. Denne stigning skal sammenholdes med en nogenlunde konstant andel af lokaliserede FIGO stadier på ca. 30% og en stor faldende andel af ikke stadieinddelte patienter på ca. 22% i perioden 1995-1999 til 10% i sidste periode. Forskellene skyldes således mest sandsynligt, at en stor del af de ikke stadieinddelte patienter er i avancerede stadium III+IV, som er insufficient stadieinddelt og registrerede af almene gynækologer eller andet speciale som deltog i behandlingen inden antallet af behandlingssteder blev reduceret fra 58 til 5 på landsplan.

Total overlevelse

Tabel 3a og 3b viser en stigning for alle stadier i både 1 og 5 års total overlevelsen fra henholdsvis 68% og 33% i perioden 1995-1999 til 76% og 36% i de sidste perioder. Den sidste 5 års overlevelse er opgjort i perioden 2005-2009, hvor centraliseringen endnu ikke var fuldt gennemført. Opdelt på aldersgrupper ses der en nogenlunde ensartet lille stigning gennem perioderne i 1 års overlevelse for alle aldersgrupper < 75 år. Den største forbedring ses i gruppen 75+, hvor der ses stigninger på op til ca. 18% (Tabel 3a). Fordelt på stadier fandtes der en næsten konstant ensartet 1 års overlevelse for stadium I på ca. 91% (Table 3a). For 5 års overlevelsen sås stigninger for både stadium I (fra 70% til 76%) og II (fra 46% til 57%). For stadium III og IV fandtes en konstant øgning i 1 års overlevelsen gennem perioderne på henholdsvis 11% (fra 69% til 80%) og 23%. (fra 45% til 68%) For stadium III ses en 3% øgning i 5 års overlevelse (fra 20% til 23% i 2005-09). For stadium IV var der tilsvarende kun en stigning til 2005-09 på 3%. For ikke stadieinddelte patienter sås der et fald i både antal patienter og 1 års overlevelse. Det har ikke været muligt at udregne 5 års total overlevelsen for 2005-09 pga., at sidste dødsfald er sket væsentlig før opgørelsestidspunkt og fordi antallet er lille.

I tabel 3a ses den totale 1 års overlevelse at stige gennem perioderne fra 70% til 82% for patienter uden comorbiditet. 5 års overlevelsen fra 1995-99 til 2005-09 er fra 35% til 39%. Ændringerne skal sammenholdes med et fald på 11% i andelen af patienter uden comorbiditet. Der sås som ventet et fald i total overlevelse for stigende Charlson index i hele tabel 3a.

Relativ overlevelse

Tabel 4 viser en stigning i både 1 og 5 års relativ overlevelsen fra henholdsvis 69% og 34% i perioden 1995-1999 til 78% og 37% i de sidste perioder. Den sidste 5 års overlevelse er opgjort i perioden 2005-2009. Opdelt på aldersgrupper ses der, som ved den totale overlevelse en nogenlunde ensartet lille stigning gennem perioderne i 1 års relativ overlevelse for alle aldersgrupper < 75 år. I gruppen 75+ ses stigning på 19% (fra 49% til 68%). Fordelt på stadier fandtes der en næsten konstant ensartet 1 års relativ overlevelse for stadium I på ca. 93% (Tabel 4). For 5 års overlevelsen sås en stigning på ca. 5% (fra 72% til 77%) til 11% (47% til 58%) for henholdsvis stadium I og II. For stadium III og IV fandtes en øgning i 1 års overlevelsen på henholdsvis 10% (fra 71% til 81%) og 24% (46% til 70%). For stadium III ses en 3% øgning i relativ 5 års overlevelse på til 2005-09. For stadium IV var der en 2% stigning til 2005-09. For ikke stadieinddelte patienter sås der et fald i overlevelsen på ca. 11% i 1 års overlevelse.

Et års relativ overlevelse stiger periodevis fra ca. 71% til 83% for patienter uden comorbiditet (Tabel 4). Tilsvarende er 5 års overlevelsen fra 1995-99 til 2005-09 fra 36% til 40%. Stigende Charlson var generelt korreleret til faldende relativ overlevelse.

Diskussion

Data viser samlet en mindre fremgang i overlevelsen for danske patienter med ovariecancer fra 1995 til 2012. Fremgangen findes størst for 1 års overlevelserne og i enkelte af subgrupperne. Desværre er det fortsat ikke muligt at opgøre 5 års overlevelsen for de seneste år og op til dato. Forhåbentlig vil alle de nationale tiltag, som er igangsat medio forrige 2000 decennium, som f.eks. centralisering, guidelines, DGCD og kræftpakker vise sig at følge fremgangen i 1 års overlevelsen. Desværre var det kun muligt at anvende DGCD data fra 2005, hvor DGCD blev startet. For at evaluere overlevelsen fra 1995 var det nødvendigt at anvende data fra LPR og Patobanken og sammenkøre data med DGCD fra 2005 ved at anvende de betingelser, der er fastlagt i DGCG for at kode som primær ovariecancer. For at kunne sammenligne gennem hele perioden var det også nødvendigt at anvende samme udtræksbetingelser fra 2005. Dette betød, at der fra 2005 indgik ca. 7% flere patienter i forhold til DGCD. Der vil derfor fremkomme forskelle mellem aktuelle opgørelse baseret på LPR, Patobank og DGCD i forhold til de rene DGCD rapporter. Forventeligt vil overlevelsen være bedre i de rene DGCD rapporter, idet en del af de 7% vil være andre sygdomme, især metastaser til ovarier, og meget syge patienter diagnosticeret på andre afdelinger, som aldrig er overflyttet til gynækologisk afdeling. En del af disse patienter har andre diagnoser og er fejlagtigt blevet registreret med diagnosen ovariecancer.

I aktuelle opgørelse er den relative 5 års overlevelse for alle stadier 34% for 1995-1999 og 37% i 2005-09. Disse kan sammenlignes med henholdsvis 30% og 37% fra Nordcan⁷. Aktuelle overlevelser kan sammenlignes med Finland (37% og 45%), Sverige (41% og 45%) samt Norge (37% og 40%)⁷. I England og Wales er den relative 5 års overlevelse 42,9% for 2005-¹⁷. I USA angives den relative 5 års overlevelse til 42,1 % i 1995 og 45,2% i 2005¹⁸.

I aktuelle opgørelse findes de relative 1 års overlevelser for henholdsvis 1995-99 og 2005-09 på 69% og 78%. I NORDCAN findes 1 års relativ overlevelse for 1994-1998 på 60% og for 2009-11 på 74% for Danmark. I Finland er de tilsvarende perioder 68% og 79%, Norge 71% og 75% og Sverige 77% og 86%⁷. I UK er den relative 1 års overlevelse for 2005-09 72,3%¹⁷ og i USA

72,9% i 1995 og 75,8% i 2009¹⁸. Overlevelsen i aktuelle opgørelse ligger således nogenlunde på niveau med de øvrige lande vi sammenligner os med, på nær Sverige, der ligger nogle procent højere. Årsagen til den højere procent i Sverige lægger op til en sammenligning mellem diagnostisk delay, registreringspraksis, stadiefordeling, tumorbiologi, comorbiditet og behandling. En sådan sammenligning er aktuelt under planlægning mellem DGCD og de øvrige nordiske kliniske databaser.

Borderline tumorer i ovarierne stadieinddeles som ovariecancer og de tidlige stadium I udgjorde i 2012 87%. Flere undersøgelser har vist en høj andel af borderline tumorer på op til 29% i forhold til maligne tumorer i ovarierne^{1;19}. Overlevelsen af borderline tumorer i ovarierne specielt for de tidlige stadier er meget høj og sammenlignelig med baggrundsbefolkningen^{1;20}. I ovariecancer opgørelser er det derfor betydende, at data er oprensede for patienter med borderline tumorer. Andelen af borderline patienter kan variere gennem tidsperioderne begrundet i ændringer af registreringspraksis og diagnostik. I aktuelle opgørelse er det forsøgt at danne en oprenset ovariecancer kohorte ud fra de 3 registre LPR, Patobank og DGCD. En del af de ændringerne, der ses i antal ovariecancerpatienter gennem perioderne, kan skyldes borderline patienter registreret med borderline sygdom. Såfremt der skulle tages højde for dette, skulle alle vævsblokke gennemgå patologi review, hvilket ikke findes muligt til aktuelle undersøgelser²⁰. Ovariecancer overlevelsen er tidligere beskrevet som specielt dårlig i Danmark. Såfremt der i disse prognostisk dårlige undersøgelser var inkluderet borderline patienter, må det konkluderes, at overlevelsen for de rene ovariecancer patienter i Danmark, tidligere var endnu dårligere end rapporteret og den sete aktuelle fremgang i overlevelse procentvis større end publiceret.

Den største stigning i overlevelse findes i den ældste aldersgruppe 75+. Dette er til dels forventeligt ud fra en ændret holdning til behandling af ældre. I de tidligste perioder fandtes en nihilistisk holdning til operation og kemoterapi af patienter > 70 år. De ældre patienter blev tidligere anbefalet behandlet med mindre ikke radikale indgreb og ikke tilbudt den mere effektive, og mere toksiske, adjuverende kemoterapi. Den store stigning for 75+ skyldes sandsynligvis en ændret holdning til at behandle de ældre. I DGCG guidelines er angivet følgende: *Ældre patienter har tidligere ikke generelt været tilbudt en lige så radikal kirurgi som yngre patienter, og man har ligeledes været tilbageholdende med kombinationskemoterapi. Dette forhold er nok en del af forklaringen på den dårlige prognose hos ældre. Moderne narkose har ændret dette billede og langt de fleste ældre kvinder med ovariecancer tåler radikal kirurgi lige så godt som yngre. En dansk undersøgelse har vist at carboplatin og paclitaxel tåles lige godt af yngre og ældre kvinder, og der er således ingen medicinsk indikation for at have forskellig aldersbetinget behandlingsstrategi, forudsat, at den ældre patient ikke er præget af alderdomssvækkelse eller udtalt komorbiditet*^{21; 22}.

Stadieinddelingen har væsentlig betydning for den totale overlevelse, idet overlevelsen er betydelig bedre for patienter med tidlige lokaliserede stadier¹. Stadiefordelingen anvendes herudover som et mål for diagnostisk praksis og delay, idet den større andel af danske kvinder med avanceret stadium III + IV har været anvendt som mål for, at patienterne i Danmark diagnosticeres senere i forhold til patienterne i Australien, Canada og UK (74% i DK mod 60-70%)². I aktuelle rapport udgør stadium III+IV 63% af de stadieinddelte patienter i perioden 1995-04 og 68% i perioden 2005-12 (Tabel 1). Andelen af stadium IV, ud af de stadieinddelte, er angivet som den højeste i forhold til ovenstående lande med 43% vs. 23% og den laveste andel af stadium III (31% vs. 38% eller mere)². I Aktuelle rapport udgør andelen af IV (352+426)/4438

(18%) i perioden 1995-04 og 473+317/3886 (20%) i perioden 2005-12, mens de tilsvarende andel af stadium III var henholdsvis 895+1136/4438 (46%) og 1186+688/3886 (48%). Vi finder således, at den samlede andel af denne stadier III+IV er mere sammenlignelig med de øvrige lande i den publicerede benchmark, hvilket peger imod en senere diagnostisering i Danmark. Det bør i øvrigt bemærkes, at andelen af ikke stadieinddelte falder til ca. 10% i forbindelse start af DGCD i 2005. De forskellige andele af stadium III og IV fordelingen kan skyldes forskellige diagnostiske udredningsprogrammer og registreringspraksis. I Danmark er der i den sidste periode indført PET/CT i udredningsprogrammerne, hvilket i en dansk PhD er vist at øge diagnostiseringen af metastaser og upstage ca. 30% fra stadium III til IV. Der ligger herudover i stadieinddelingen et krav om, at metastaserne skal være biopsi verificerede. I Danmark bliver en del upstaged baseret på de kliniske/ røntgen fund uden biopsi.

Overlevelsen i Danmark for stadium I patienter er tidligere rapporteret dårlig i sammenlignende rapporter. Aktuelle 1 års overlevelse for 1995-99 på 93% og for 2005-12 på 94% kan sammenlignes med Canada 97%, Norge 98%, UK 97%². En af årsagerne til den lidt dårligere overlevelse i Danmark for stadium I kan skyldes, at man i Danmark ikke tidligere har foretaget lymfeknuderesektion på stadium I patienter modsat dette i andre lande. I Danmark er dette indgreb først indskrevet delvis i retningslinierne i 2008 og først blevet obligatorisk i 2012. I 2005 fik kun 25% og i 2011 kun 55% af kirurgisk stadium I foretaget lymfeknuderesektion i Danmark²³. Tidligere blev lymfeknuderesektion næsten aldrig foretaget. I henhold til FIGO klassifikationen skal patienter med lymfeknude metastaser stadieinddeles til stadium III. Andelen af patienter med lymfeknudemetastaser varierer mellem 6-20% og udgør patienterne med den dårligste prognose. Manglende lymfeknuderesektion vil derfor bevirke, at overlevelsen i stadium I vil blive dårligere end den er i de lande vi sammenligner os med og som foretager lymfeknuderesektion. Den danske lidt lavere 1 års overlevelse skal således, som observeret, forventeligt stige fremover i forbindelse med, at lymfeknuderesektion indføres i Danmark ved kirurgisk stadium I. For stadium III, er der gennem perioderne set stigende 1 års overlevelse til 81% i 2010-12, hvilket nu er på højde med de øvrige landes publikation for perioden 2004-07 (Canada 82%, Norge 78%, UK 70%)². For stadium IV ses ligeledes fremgang til 70% i 2010-12, hvilket skal sammenlignes med 57% i Canada, 55% i Norge og 53% UK. I denne periode er 1 års overlevelsen kun 45% for ikke stadieinddelte patienter, som kun udgør ca. 10% i aktuelle materiale mod 23-32% i de udenlandske materialer (Norge dog 9,3%). En del af forklaringen for de sete forskelle for stadium III+IV i denne opgørelse og de internationale, kan således skyldes en mere nøjagtig stadieinddeling i aktuelle rapport med færre prognostisk dårlige ikke stadieinddelte patienter skjult i de sene stadier.

For stadium I kan 5 års relativ overlevelsen 2005-09 på 76% sammenlignes med 92% i UK¹⁷, 84% i Nederlandene²⁴ og 92% i USA¹⁸. En del af den lavere 1 års overlevelse i Danmark kan sandsynligvis forklares ud fra manglende lymfeknuderesektion som beskrevet i foregående afsnit. For stadium III findes en 5 års overlevelse på 29%, der kan sammenholdes med ca. 27% i USA¹⁸, 29% Nederlandene og 28% i UK. For stadium IV er der også højere overlevelse i aktuelle rapport med 17% i 2000-09, hvilket kan sammenlignes med 6% i UK og 14% i nederlandene²⁴.

Konklusion

På basis af materialet gennemgået i denne rapport finder vi en tydelig stigning i overlevelsen for patienter med ovariekræft udredt og behandlet i Danmark. Fremgangen i dansk overlevelse betyder, at overlevelsen nu er på højde med nogle af de lande, vi traditionelt sammenligner os med, men fortsat også på nogle punkter lavere end de bedste lande. De største ændringer i den danske behandling af ovariecancer patienter er gradvis sket inden for de sidste perioder i denne opgørelse, hvor specielt 5 års overlevelsen ikke har kunnet opgøres. Ligeledes må det også forventes at 1 års overlevelserne vil stige i forbindelse med, at lymfeknuderesektion er implementeret i de aktuelle perioder. Den stigning i overlevelsen, som vi finder i denne rapport, ses derfor som et indicium for yderligere forbedrede resultater i de fremtidige rapporter.

Tables: Ovarian Cancer

Table 1 Distribution of ovarian cancer by age group, comorbidity and cancer stage (1995-2012)

	Total Period	Calendar Period of Ovarian Cancer Diagnosis			
	N	N			
	1995-2012	1995-1999	2000-2004	2005-2009	2010-2012
Total	9972	2678	2906	2779	1609
Median age	64	62	62	64	66
(min-max years)	(16-103)	(16-94)	(16-103)	(17-94)	(16-99)
Age Group					
<45 years	886	285	270	211	120
45-54 years	1851	598	572	443	238
55-64 years	2605	624	788	794	399
65-74 years	2733	694	738	799	502
≥75 years	1897	477	538	532	350
Comorbidity Index					
CCI=0 (None)	7669	2229	2226	2050	1164
CCI=1 (Low)	869	184	259	297	129
CCI=2 (Medium)	1025	217	301	300	207
CCI≥3 (High)	409	48	120	132	109
FIGO Cancer Stage					
I	2183	632	576	656	319
II	755	217	201	215	122
III	3906	896	1136	1186	688
IV	1570	354	426	473	317
Unknown	1558	579	567	249	163

Abbreviations: CCI, Charlson Comorbidity Index, FIGO, International Federation of Gynecology and Obstetrics

Table 2 1-year and 5-year age-adjusted mortality rate for ovarian cancer. Overall estimates and stratified by age group, comorbidity and cancer stage (1995-2012)

Mortality Rate, per 100 Patient-Year (95% CI)	Calendar Period of Ovarian Cancer Diagnosis												
	1995-1999			2000-2004			2005-2009			2010-2012			
	Year	Rate	Upper 95% CI	Lower 95% CI	Rate	Upper 95% CI	Lower 95% CI	Rate	Upper 95% CI	Lower 95% CI	Rate	Upper 95% CI	Lower 95% CI
Total	0-1 year	42.84	40.29	45.55	37.97	35.72	40.38	31.91	29.89	34.07	28.26	25.88	30.87
	0-5 year	28.24	27.03	29.51	27.95	26.82	29.12	23.94	22.95	24.97	.	.	.
Age Group													
	<45 years												
	0-1 year	15.15	13.19	17.40	14.86	12.87	17.17	8.41	6.80	10.40	7.76	5.79	10.39
	0-5 year	9.15	8.39	9.98	8.27	7.53	9.08	6.06	5.38	6.83	.	.	.
45-54 years	0-1 year	13.99	12.67	15.45	17.26	15.74	18.92	11.56	10.19	13.12	10.22	8.51	12.27
	0-5 year	14.25	13.54	15.00	14.51	13.78	15.28	11.97	11.25	12.74	.	.	.
55-64 years	0-1 year	25.69	23.86	27.66	20.53	19.09	22.09	20.77	19.33	22.32	18.09	16.24	20.15
	0-5 year	20.62	19.72	21.57	19.41	18.64	20.21	18.53	17.80	19.30	.	.	.
65-74 years	0-1 year	41.05	38.75	43.48	35.41	33.35	37.60	28.93	27.17	30.80	26.49	24.42	28.73
	0-5 year	27.07	26.01	28.18	27.14	26.12	28.21	22.63	21.77	23.52	.	.	.
≥75 years	0-1 year	82.18	77.82	86.79	73.65	69.83	77.69	58.82	55.49	62.35	46.76	43.26	50.54
	0-5 year	47.85	45.78	50.02	47.26	45.35	49.26	38.14	36.55	39.80	.	.	.
Comorbidity Index													
	CCI=0 (None)												
	0-1 year	39.13	36.47	41.98	32.58	30.21	35.15	25.29	23.22	27.55	21.13	18.77	23.81
	0-5 year	26.74	25.45	28.09	25.52	24.30	26.80	20.83	19.79	21.93	.	.	.
CCI=1 (Low)	0-1 year	61.60	51.17	74.36	51.60	43.87	60.83	42.16	35.97	49.56	34.29	26.76	44.35
	0-5 year	33.23	28.76	38.43	34.78	30.89	39.18	29.75	26.62	33.27	.	.	.

CCI=2 (Medium)	0-1 year	54.56	44.88	66.45	51.93	43.99	61.40	51.86	44.04	61.13	43.80	35.69	53.90
	0-5 year	36.21	31.33	41.87	33.60	29.78	37.93	36.28	32.25	40.83	.	.	.
CCI≥3 (High)	0-1 year	95.52	70.22	130.53	77.88	62.66	97.08	73.52	59.94	90.33	77.00	61.85	96.21
	0-5 year	56.60	43.71	73.38	49.78	41.93	59.18	43.25	36.73	51.01	.	.	.
FIGO Cancer Stage													
I	0-1 year	9.49	7.32	12.36	10.58	8.30	13.60	8.53	6.69	10.96	8.45	5.89	12.25
	0-5 year	7.79	6.73	9.01	7.97	6.88	9.23	5.89	5.08	6.83	.	.	.
II	0-1 year	26.93	20.78	35.14	14.20	9.99	20.45	14.34	10.41	20.06	17.16	11.61	25.61
	0-5 year	20.45	17.14	24.40	13.70	11.28	16.66	13.35	11.13	16.03	.	.	.
III	0-1 year	39.10	35.09	43.59	36.54	33.19	40.25	31.30	28.43	34.50	22.90	19.86	26.45
	0-5 year	38.54	35.95	41.32	35.85	33.76	38.07	31.73	29.97	33.59	.	.	.
IV	0-1 year	91.26	80.78	103.19	70.13	61.94	79.47	57.69	50.96	65.37	41.87	35.53	49.46
	0-5 year	69.42	62.86	76.67	51.90	47.29	56.97	45.95	42.12	50.14	.	.	.
Unknown	0-1 year	67.56	60.68	75.25	60.19	53.56	67.68	91.80	78.52	107.41	97.60	82.05	116.25
	0-5 year	33.04	30.29	36.03	34.13	31.19	37.35	41.10	35.87	47.11	.	.	.

Abbreviations: CCI, Charlson Comorbidity Index; CI, confidence interval; FIGO, International Federation of Gynecology and Obstetrics

Table 3a 1-year and 5-year age-adjusted absolute survival for ovarian cancer. Overall estimates and stratified by age group, comorbidity and cancer stage (2001-2012)

Absolute Survival % (95% CI)	Calendar Period of Ovarian Cancer Diagnosis												
	1995-1999			2000-2004			2005-2009			2010-2012			
	Year	Survival %	Upper 95% CI	Lower 95% CI	Survival %	Upper 95% CI	Lower 95% CI	Survival %	Upper 95% CI	Lower 95% CI	Survival %	Upper 95% CI	Lower 95% CI
Total	1 year	68	66	69	71	69	72	74	73	76	76	74	78
	5 year	33	32	35	33	31	34	36	34	38	.	.	.
Age Group													
	<45 years	1 year	86	81	90	86	82	90	92	87	95	93	86
	5 year	64	58	69	67	61	73	74	68	80	.	.	.
45-54 years	1 year	87	84	89	84	81	87	89	86	92	90	86	93
	5 year	51	47	55	50	46	54	55	50	60	.	.	.
55-64 years	1 year	77	74	80	82	79	84	81	78	84	83	79	87
	5 year	39	35	43	40	37	43	41	37	44	.	.	.
65-74 years	1 year	67	63	70	71	68	74	76	72	78	77	73	80
	5 year	31	27	34	30	26	33	35	32	39	.	.	.
≥75 years	1 year	46	41	50	50	46	54	58	53	62	64	58	69
	5 year	18	15	21	17	14	20	21	17	24	.	.	.
Comorbidity Index													
	CCI=0 (None)	1 year	70	68	72	74	72	76	79	77	81	82	79
	5 year	35	33	37	35	33	37	39	37	42	.	.	.
CCI=1 (Low)	1 year	56	49	63	64	58	70	69	63	74	72	63	79
	5 year	29	22	36	28	22	33	29	24	35	.	.	.

CCI=2 (Medium)	1 year	61	54	68	63	57	69	63	57	68	67	59	73
	5 year	26	20	32	29	24	34	26	21	32	.	.	.
CCI≥3 (High)	1 year	44	29	57	50	41	59	52	43	60	48	38	57
	5 year	17	08	29	16	10	23	23	16	30	.	.	.
FIGO Cancer Stage													
I	1 year	91	88	93	90	87	93	92	90	94	92	88	95
	5 year	70	66	74	70	66	74	76	73	80	.	.	.
II	1 year	79	72	84	88	82	92	87	82	91	85	77	90
	5 year	46	39	52	54	47	61	57	49	63	.	.	.
III	1 year	69	66	72	71	68	74	75	72	77	80	76	83
	5 year	20	17	22	22	19	24	23	20	25	.	.	.
IV	1 year	45	39	50	57	52	61	60	55	64	68	63	73
	5 year	11	08	15	14	11	18	14	11	18	.	.	.
Unknown	1 year	55	50	59	58	54	62	48	42	55	44	36	52
	5 year	31	27	34	30	26	34

Abbreviations: CCI, Charlson Comorbidity Index; CI, confidence interval; FIGO, International Federation of Gynecology and Obstetrics

Table 3b 1-year and 5-year age-adjusted absolute survival for ovarian cancer by entry year

Entry Year	Total	Number Failed	Number Censored	1-year Survival			5-year Survival		
					Lower 95% CI	Upper 95% CI		Lower 95% CI	Upper 95% CI
1995	519	404	115	0.744	0.704	0.779	0.407	0.364	0.448
1996	513	407	106	0.702	0.660	0.739	0.398	0.355	0.440
1997	512	413	99	0.715	0.674	0.752	0.369	0.327	0.411
1998	535	425	110	0.697	0.656	0.734	0.378	0.337	0.419
1999	599	472	127	0.743	0.706	0.776	0.374	0.335	0.413
2000	605	454	151	0.727	0.690	0.761	0.395	0.356	0.434
2001	573	441	132	0.766	0.729	0.799	0.372	0.332	0.411
2002	618	477	141	0.728	0.691	0.761	0.350	0.312	0.387
2003	580	422	158	0.759	0.722	0.791	0.378	0.338	0.417
2004	530	392	138	0.719	0.679	0.755	0.383	0.342	0.424
2005	575	404	171	0.765	0.728	0.798	0.374	0.334	0.413
2006	544	380	164	0.783	0.746	0.815	0.399	0.358	0.440
2007	570	382	188	0.746	0.708	0.779	0.404	0.363	0.444
2008	535	342	193	0.778	0.740	0.810	0.400	0.358	0.441
2009	555	311	244	0.789	0.753	0.821	0.434	0.391	0.476
2010	537	297	240	0.782	0.745	0.815	.	.	.
2011	534	246	288	0.790	0.753	0.822	.	.	.
2012	538	191	347	0.792	0.755	0.824	.	.	.

Abbreviation: CI, confidence interval

Table 4 1-year and 5-year age-adjusted relative survival for ovarian cancer. Overall estimates and stratified by age group, comorbidity and cancer stage (1995-2012)

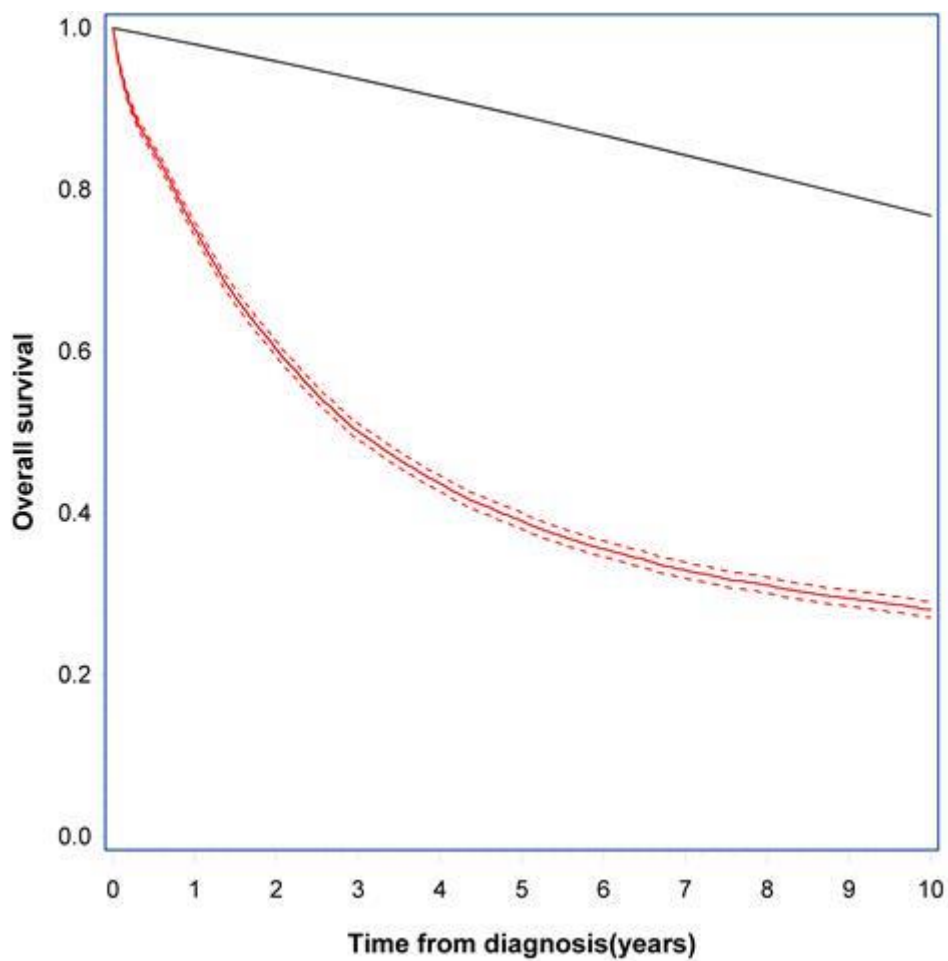
Relative Survival % (95% CI)	Calendar Period of Ovarian Cancer Diagnosis												
	Year	1995-1999			2000-2004			2005-2009			2010-2012		
		Relative survival	Upper 95% CI	Lower 95% CI	Relative survival	Upper 95% CI	Lower 95% CI	Relative survival	Upper 95% CI	Lower 95% CI	Relative survival	Upper 95% CI	Lower 95% CI
Total	1 year	69	67	71	72	70	74	76	74	78	78	76	80
	5 year	34	32	36	33	32	35	37	35	38	.	.	.
Age Group													
<45 years	1 year	86	81	90	86	82	90	92	87	95	93	86	96
	5 year	64	58	70	67	62	73	74	68	80	.	.	.
45-54 years	1 year	87	84	90	84	81	87	89	86	92	91	86	94
	5 year	51	47	55	50	46	54	55	51	60	.	.	.
55-64 years	1 year	78	75	81	82	79	85	82	79	85	84	80	87
	5 year	40	36	43	40	37	44	41	38	44	.	.	.
65-74 years	1 year	68	65	72	73	69	76	77	74	80	78	74	82
	5 year	32	28	35	30	27	34	36	33	39	.	.	.
≥75 years	1 year	49	44	54	53	49	58	61	57	66	68	62	73
	5 year	19	16	23	18	14	21	22	18	26	.	.	.
Comorbidity Index													
CCI=0 (None)	1 year	71	69	73	75	73	77	80	78	82	83	81	85
	5 year	36	34	38	36	33	38	40	38	42	.	.	.
CCI=1(Low)	1 year	58	50	65	66	60	72	71	65	76	74	65	81
	5 year	30	23	37	29	23	34	30	25	36	.	.	.
CCI=2 (Medium)	1 year	63	55	69	65	59	70	64	58	70	68	61	74
	5 year	27	21	33	29	24	35	27	22	32	.	.	.

CCI \geq 3 (High)	1 year	45	30	59	52	42	61	53	44	62	49	39	59
	5 year	18	08	30	16	10	24	23	16	31	.	.	.
FIGO Cancer Stage													
I	1 year	93	90	95	92	89	94	94	91	96	94	90	96
	5 year	72	67	75	71	67	75	77	74	81	.	.	.
II	1 year	81	74	86	89	84	93	89	83	93	87	79	93
	5 year	47	39	53	55	48	62	58	51	65	.	.	.
III	1 year	71	67	74	72	70	75	76	73	79	81	78	84
	5 year	20	17	23	22	20	25	23	21	26	.	.	.
IV	1 year	46	40	51	58	53	63	61	56	65	70	64	75
	5 year	12	08	15	14	11	18	14	11	18	.	.	.
Unknown	1 year	56	52	60	60	55	64	49	43	56	45	37	53
	5 year	31	27	35	30	26	34

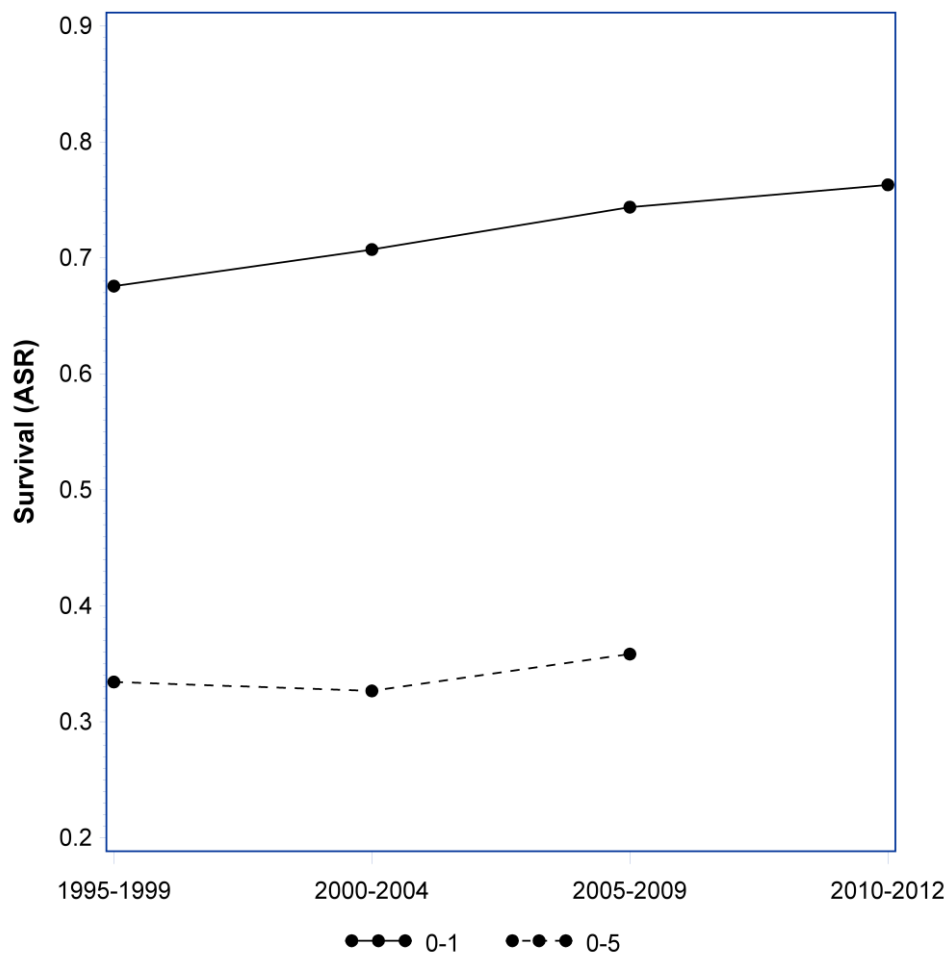
Abbreviations: CCI, Charlson Comorbidity Index; CI, confidence interval; FIGO, International Federation of Gynecology and Obstetrics

Additional Figures

Figure 4 Expected survival and observed survival with 95% confidence limits (CI. Kaplan-Meier estimates of overall (absolute) survival.



Expected survival = black line ———— Observed = red line ————,
95% CI = red dotted lines

Figure 5 Age-standardized 1-year and 5-year relative survival

Referencer

1. Høgdall CK, Taaning L, Nielsen MLS. The Danish Gynecologic Cancer Database - A nationwide clinical database for ovarian cancer, endometrial cancer and cervical cancer, year 2011. <http://www.dgdk.dk/images/DGCD%20rsrapport%202011.pdf> Online ISSN 1903-0223 2012;:1-97.
2. Maringe C, Walters S, Butler J et al. Stage at diagnosis and ovarian cancer survival: evidence from the International Cancer Benchmarking Partnership. *Gynecol Oncol* 2012;127(1):75-82.
3. Hamilton W, Peters TJ, Bankhead C, Sharp D. Risk of ovarian cancer in women with symptoms in primary care: population based case-control study. *BMJ* 2009;339:b2998.
4. Menon U, Griffin M, Gentry-Maharaj A. Ovarian cancer screening--current status, future directions. *Gynecol Oncol* 2014;132(2):490-5.
5. Bertelsen K. Er der mulighed for at nedsætte mortaliteten ved ovariecancer? *Ugeskr Laeger* 1987;149:3344.
6. Bertelsen K. Tumor reduction surgery and long-term survival in advanced ovarian cancer: a DACOVA study. *Gynecol Oncol* 1990;38:203-9.
7. Nordcan A. The NORDCAN project. <http://www-depiarcfr/NORDCAN/English/frameasp2014>.
8. Fagö-Olsen CL, Høgdall C, Kehlet H, Christensen IJ, Ottesen B. Centralized treatment of advanced stages of ovarian cancer improves survival: a nationwide Danish survey. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2011;90(3):273-9.
9. Høgdall C, Nielsen MLS. The Danish Gynecologic Cancer Database - A nationwide clinical database for ovarian cancer, endometrial cancer and cervical cancer. <http://www.dgdk.dk/images/DGCG-til-DMCG-2013%20rsberetning-enderlig1.pdf> 2013;:1-83.
10. Grann AF, Thomsen RW, Jacobsen JB, Nørgaard M, Blaakær J, Søgaard M. Comorbidity and survival of Danish ovarian cancer patients from 2000-2011: a population-based cohort study. *Clin Epidemiol* 2013;5(SUPPL 1):57-63.
11. Tetsche MS, Dethlefsen C, Pedersen L, Sorensen HT, Norgaard M. The impact of comorbidity and stage on ovarian cancer mortality: a nationwide Danish cohort study. *BMC Cancer* 2008;8:31.
12. Tetsche MS, Nørgaard M, Jacobsen J, Wogelius P, Sørensen HT. Comorbidity and ovarian cancer survival in Denmark, 1995-2005: a population-based cohort study. *Int J Gynecol Cancer* 2008;18(3):421-7.
13. Sperling C, Noer MC, Christensen IJ, Nielsen ML, Lidsgaard Ø, Høgdall C. Comorbidity is an independent prognostic factor for the survival of ovarian cancer: a Danish register-based cohort study from a clinical database. *Gynecol Oncol* 2013;129(1):97-102.

14. Petri AL, Hogdall C, Lidegaard O. [Registration of primary ovarian cancer in Denmark]. *Ugeskr Laeger* 2009;171(6):408-11.
15. International Federation of Gynecology and Obstetrics. Carcinoma of the Ovary: FIGO Nomenclature (Rio De Janeiro, 1988). www.FIGO.org 1988;.
16. Mukherjee AK, Leck I, Langley FA, Ashcroft C. The completeness and accuracy of health authority and cancer registry records according to a study of ovarian neoplasms. *Public Health* 1991;105(1):69-78.
17. Cancer Research UK. Cancer research UK. Ovarian cancer survival statistics. One, five and ten year survival rates. Anglia Cancer Network, <http://www.cancerresearchuk.org/cancer-info/cancerstats/types/ovary/survival/ovarian-cancer-survival-statistics> 2014;.
18. SEER. SEER Relative survival. Cancer of the ovary (Invasive). http://seercancer.gov/csr/1975_2011/results_merged/topic_survival_by_year_dxp.pdf 2014;.
19. Hannibal CG, Huusom LD, Kjaerbye-Thygesen A, Tabor A, Kjaer SK. Trends in incidence of borderline ovarian tumors in Denmark 1978-2006. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2011;90(4):305-12.
20. Hannibal CG, Vang R, Junge J et al. A nationwide study of serous "borderline" ovarian tumors in Denmark 1978-2002: centralized pathology review and overall survival compared with the general population. *Gynecol Oncol* 2014;134(2):267-73.
21. Gronlund B, Høgdall C, Hansen HH, Engelholm SA. Performance status rather than age is the key prognostic factor in second-line treatment of elderly patients with epithelial ovarian carcinoma. *Cancer* 2002;94(7):1961-7.
22. DGCG. Ovariecancer guidelines ver. 3. <http://www.dgcfgdk/index.php/guidelines/ovariecancer-guidelines> 2014;.
23. Svolgaard O, Lidegaard O, Nielsen ML et al. Lymphadenectomy in surgical stage I epithelial ovarian cancer. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2014;93(3):256-60.
24. van Altena AM, Karim-Kos HE, de Vries E, Kruitwagen RF, Massuger LF, Kiemeneij LA. Trends in therapy and survival of advanced stage epithelial ovarian cancer patients in the Netherlands. *Gynecol Oncol* 2012;125(3):649-54.