

4. Epitheliale borderline ovarietumorer

4.1 Indledning

Borderline ovarietumorer har fra begyndelsen af 1970'erne af både FIGO og WHO været defineret som en selvstændig gruppe ovarietumorer med lavt malignt potentiale (1). Epitheliale borderline ovarietumorer er langt overvejende serøse eller mucinøse tumorer og har atypisk celleproliferation uden destruktiv stromal invasion. I Danmark er der ca. 150 pr. år dvs. incidensen er ca. 5/100.000 pr. år (2-4).

Borderline ovarietumorer stadieinddeles som ovariekarcinomer i henhold til FIGO klassifikationen, men adskiller sig på en række væsentlige områder. Ca. 80 % diagnosticeres i Stadium I, og kun knapt 20 % er avancerede i Stadium II - III (4-6). En betragtelig del (ca. 37 %) af kvinderne er yngre end 50 år på diagnosetidspunktet, og på grund af sygdommens gode prognose kan man med konservativ kirurgi tilgodese eventuelle fertilitetsønsker (7, 8).

4.2 Behandling

Formål

1. Kirurgisk resektion af al tumorvæv med kurativt sigte og med det formål at nedsætte risikoen for recidiv.
2. Korrekt kirurgisk stadieinddeling, der har betydning for risikoen for recidiv og dermed planlægning af relevant opfølgning.
3. Fertilitetsbevarende kirurgi med samtidig korrekt stadieinddeling.

4.2.1. Standard/radikal operation

Kan foregå ved laparotomi eller laparoskopi afhængig af tumorstørrelse og omfatter:

- Fjernelse af tumor ved bilateral salpingo-oforektomi (BSO) ved postmenopausale kvinder eller kvinder uden fertilitetsønske
- Peritoneal staging:
 - Omhyggelig inspektion af peritoneale overflader, skyllevæske, infrakolisk omentektomi,
 - Peritoneale biopsier f.eks. fra parakoliske rum, bækkenvæggene, fossa Douglasi, blære-peritoneum.
- Appendektomi ved mucinøse tumorer
- Hysterektomi

4.2.2. Fertilitetsbevarende/konservativ operation

- Generelt anbefales enkeltsidig salpingooforektomi (USO) ved en solitær cyste i Stadium I sygdom samt peritoneal staging dvs. skyllevæske, infrakolisk omentektomi og peritonealbiopsier. Recidivhyppigheden nedsættes markant (ca. 10 % mod 30 % indenfor 5 år) og fertiliteten skønnes ikke væsentlig nedsat i forhold til cystektomi, men sidstnævnte er omdiskuteret.
- Ved enkeltsidig mucinøs borderline tumor (mBOT) bør USO foretages, da visse studier tyder på øget risiko for recidiv i form af adenocarcinom ved cystektomi (4).
- Ved enkeltsidig serøs borderline tumor (sBOT) vil cystektomi medføre øget recidiv risiko, men overlevelsen forringes ikke iht. de nuværende foreliggende data (8).
- Ved dobbeltsidige borderline tumorer, der næsten altid er serøse, må man overveje enten USO + CC (contralateral cystektomi) eller bilateral cystektomi (BC), fordi man ikke reducerer recidivraten ved at fjerne det ene adneks helt samtidig med cystektomi i det modsatte ovarium. Følgen kan blive infertilitet pga. for lidt efterladt ovarievæv, og derfor accepteres bilateral cystektomi.

4.2.3. Adjuverende behandling

Anbefales ikke jvf. Cochrane review og metaanalyse (9, 10).

4.2.4 Staging

Eftersom diagnosen borderline tumor ofte først kendes efter den primære operation, har der været kutyme for re-staging, dels for at afklare tumor stadie, dels for at fjerne evt. resttumor f.eks. i et efterladt adneks af prognostiske hensyn. En del (15-29 %) af de serøse tumorer upstages, hvorimod næsten ingen af de mucinøse up-stages (11-17). Dette stemmer overens med fundet af Stadium II/III tumor ved sBOT (24 %) mod kun 4 % ved patienter med mBOT, der havde modtaget standard operation i det tyske AGO studie af du Bois et al. (6).

Den prognostiske vigtighed af re-staging er omdiskuteret, og proceduren må overvejes i lyset af omfanget af den primære operation og under grundig information af patienten. Nogen øget overlevelsesevinst er ikke påvist (4, 15). Et argument for restaging er, at det kan få indflydelse på den individuelle opfølgning, da kun et veldokumenteret Stadium 1 har meget lav recidivrisiko (15). En subgruppeanalyse af sBOT i det tyske studie tyder på en forbedret prognose af staging kirurgi især omentectomi, men studiet er retrospektivt og gruppen lille. Hysterektomi er ikke inkluderet i staging proceduren, men er udført ved 70 % af patienterne (11).

Standard kirurgi efter endt fertilitetsønske er omdiskuteret. I en ny meta-analyse omhandlende 2.770 patienter påviser Shim et al. (18) ingen overlevelsesevinst, men derimod en signifikant reduktion i recidiv hyppigheden. Svagheden i studierne er den relativt korte opfølgning og fraværet af randomiserede studier. I overensstemmelse hermed anbefaler ESGO individuel vurdering og rådgivning, samt regelmæssig opfølgning ved bevarelse af det modsidige ovarium (7).

Standard kirurgi vil således nedsætte recidivhyppigheden og dermed behov for opfølgning. Omvendt vil det fåtal, der udvikler recidiv, relativt let kunne få det fjernet, og en overlevelsesevinst har ikke kunnet påvises.

4.2.5. Recidivkirurgi

Gentagne operationer kan kurere små recidiver, og derfor kan konservativ behandling foretages, såfremt der fortsat er fertilitetsønske og efter grundig information af patienten om bl.a. den øgede recidivrisiko (4, 6-8). Recidivkirurgi efter endt fertilitetsønske udføres som standardkirurgi evt. med udeladelse af hysterektomi.

4.3 Baggrund for de kirurgiske anbefalinger:

Den eksisterende litteratur består langt overvejende af retrospektive eller prognostiske follow up studier, samt enkelte omfattende reviews og meta-analyser.

Der foreligger ikke randomiserede studier som sammenlignende radikal med konservativ behandling, og heller ikke sammenlignende laparoskopi versus laparotomi (9). Laparoskopi medfører flere tilfælde af cysteruptur og dermed upstaging til Stadium 1C, dog uden at det medfører højere recidivfrekvens og dårligere overlevelse iht Vasconcelos metaanalyse af 39 studier med mere end 5000 kvinder i alt (8).

Et Cochrane review fra 2010 har gennemgået 7 randomiserede kontrollerede studier, og man finder ingen overlevelses- eller progressionsfri gevinst ved at give adjuverende behandling med kemoterapi, strålebehandling eller intraperitoneal radioaktiv isotop terapi (9). Spørgsmålet diskuteres dog fortsat ved sBOT med invasive peritoneale implants på grund af tendens til dårligere prognose jf. ESGO re-kommendationer (7, 10)

Et eneste randomiseret studie omhandler fertilitetsbevarende behandling af bilaterale serøse borderline tumorer i Stadium 1 med follow-up efter 11 år. I studiet indgår 32 patienter med fertilitetsønske randomiseret til hhv. eksperimentel bilateral cystektomi (BC), eller til ooforektomi + kontralateral

cystektomi (CC), hvorefter alle modtog fertilitetsbehandling. Resultaterne efter 11 års opfølgning viste signifikant hurtigere (128 vs 132 måneder, $P < 0,02$) opnåelse af graviditet samt tendens til et større antal børn i BC gruppen. Tooghalvfjerds procent opnåede graviditet. Der var ingen forskel i antallet af patienter med recidiv eller alderen ved recidiv, men flere i BC gruppen havde multiple recidiver og kortere tid til recidiv. Efter endt fertilitetsønske modtog patienterne standard operation ved forekomst af recidiv, hvilket var hyppigst i BC gruppen. Ingen af disse patienter udviklede cancer i løbet af opfølgningsperioden (19).

Fertilitetsdata er også belyst i et systematisk review sammenfattende data fra 230 studier, hvori indgik > 50 konservativt behandlede cases, i alt 1694 patienter. Det poolede estimat for spontane graviditeter var 54 %, dog for de avancerede stadier 34 %. I serier med overvejende mucinøse tumorer har man fundet graviditetshyppigheder på o. 70-80 % efter konservativ behandling, lidt lavere for de serøse (20).

Lymfeknudefjernelse anbefales ikke pga. manglende prognostisk betydning; en meta-analyse inkluderende således > 4000 kvinder heraf 68 med lymfeknudeinvolvering og fandt en 98 % overlevelse i denne subgruppe efter 6,5 år (21).

4.4 Prognose

Prognosen er god med 5 års PFS på 86 % i AGO studiet inkluderende 950 kvinder (6).

En retrospektiv opgørelse fra Berlin med 155 cases, radikalt opereret med median opfølgningstid på 6 år fandt recidiv hos 17 %, og median tid til recidiv på 48 mdr., opgørelsen er dog væsentlig mindre og har kun 67 % i Stadium I (22).

Graden af konservativ fertilitetsbevarende kirurgisk behandling og risikoen for recidiv er temaet for Vasconcelos' metaanalyse fra Charité, Berlin. Metaanalysen inkluderer 39 studier med i alt 5.105 patienter. Heraf modtog 2.725 konservativ behandling, dvs. cystektomi, USO, eller USO + kontralateral cystektomi (USO+CC). På det samlede materiale dvs. både sBOT og mBOT finder man recidiv hyppigheder ved mean follow up på 21-134 mdr. på hhv. 25 % ved cystektomi, 12,5 % ved USO, og 26% ved bilateral cystektomi og USO + CC. I en subgruppe af studier med mere end 5 års opfølgning af 936 pt var recidivraten 24 % for de cystektomerede mod kun 9,5 % af de USO behandlede. Samme tendens finder man, når materialet opdeles i hhv. 433 pt med serøse og 394 pt med mucinøse tumorer, idet dog recidivraten er meget højere hos de serøse (43 % hos cystektomerede, 32 % for pt med USO og 15 % for USO + CC) end hos de mucinøse (cystektomerede 29 %, USO 7,5 %). De mucinøse er næsten aldrig dobbeltsidige. Man konkluderer, at fertilitetsbevarende behandling med USO nedsætter risikoen for recidiv sammenholdt med cystektomi i især for de mucinøse tumorer. Ved bilaterale serøse tumorer derimod anbefales bilateral cystektomi, da recidivraten er den samme som ved USO + CC. Fertilitetsraten for kvinder, som forsøgte at opnå graviditet var 58 %, bedst i Stadium 1 og lidt lavere i de højere stadier (8).

Tilsvarende høje recidivfrekvens (32 %) blev rapporteret i en fransk serie på 119 pt overvejende konservativt behandlede (23).

Fertilitetsbevarende kirurgi, avanceret sygdomsstadie, ung alder, laparoskopi og inkomplet staging er fundet af prognostisk betydning for øget hyppighed af recidiv (6, 7, 20, 22, 24).

4.5 Overall Survival

Langt de fleste data tyder på 99 % overall survival (OS), men sikkerheden begrænses af followup tid på mindre end 5 år, og man finder recidiv endnu senere. Du Bois et al. finder 5 års OS 98 % for mBOT (6). For sBOT fandt man i et dansk studie af Hannibal et al. inkluderende 942 patienter, hvoraf 88 % var i Stadium 1, relative OS rater for 5-, 10- and 15 år var på hhv. 99% (95% CI: 96.7–100.2), 98% (95% CI: 95.6–100.6) and 98% (95% CI: 94.6–101.6) i forhold til baggrundsbefolkningen. For

patienter med avanceret sygdom, Stadium II-IV, var den relative OS i forhold til baggrundsbefolkningen for 5- og 10- år opdelt på 114 patienter med noninvasive implants hhv. 95 % (95 % CI: 87.9–98.7) og 90 % (95 % CI: 80.7–95.7), og for de 19 patienter med invasive implants var tilsvarende OS for 5- og 10- år hhv. 75 % (95 % CI: 46.6–91.9) og 60 % (95% CI: 32.7–82.6) (25). I meta-analysen fandt man hos patienter med mere end 5 års opfølgning en mortalitetsrate for stadium I på ca. 1,5 %, og for de avancerede stadier ca 3,5% (8). Darai fandt poolede estimater af letale recidiver på hhv. 0,5 % for tidlige og 2 % for de avancerede stadier. Konservativ behandling har ikke kunnet påvises at medføre nedsættelse af OS (20).

Det er kontroversielt, om man ud fra histologien kan afgrænse en gruppe med øget risiko for recidiv og mortalitet. En nyligt publiceret review tyder på øget hyppighed af letale recidiver sammenholdt med avanceret sBOT ved mikropapillærer borderline tumorer, hvorimod mikroinvasion ikke havde signifikant betydning. Reviewet inkluderer 4400 sBOT og 894 mBOT, men studiets design og fraværet af randomisering betyder, at resultatet skal tolkes med forsigtighed (26).

4.6 Opfølgning

Recidiv af BOT kan forekomme mange år efter den primære debut. Standard behandlede Stadium I har omtrent samme overlevelse som baggrundsbefolkningen. Derfor finder man ikke fagligt grundlag for at foretage opfølgning af denne gruppe i hospitalsregi.

Evidens:

	Evidensgrad
Kirurgisk fjernelse af al tumor nedsætter risikoen for recidiv	2a
Cystektomi i stedet for adneksfjernelse øger graviditetschancen	Ia
Adjuverende behandling øger ikke PFS eller OS	Ia

Anbefalinger

Efter fertilitetsalderen anbefales bilateral salpingooforektomi, infrakolisk omentektomi, hysterektomi og multiple peritonealbiopsier.	B
Standard kirurgi ved fertilitetsønske er fjernelse af det afficerede adneks og stadietinddeling.	B
Ved fertilitetsønske kan foretages cystektomi under grundig information om øget recidivrate ift. adneksfjernelse.	A
Adjuverende behandling anbefales ikke.	A

Referencer

1. Scully RE. Classification of human ovarian tumors. Environmental health perspectives. 1987;73:15-25.
2. Hannibal CG, Huusom LD, Kjaerbye-Thygesen A, Tabor A, Kjaer SK. Trends in incidence of borderline ovarian tumors in Denmark 1978-2006. Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica. 2011;90(4):305-12.
3. Skirnisdottir I, Garmo H, Wilander E, Holmberg L. Borderline ovarian tumors in Sweden 1960-2005: trends in incidence and age at diagnosis compared to ovarian cancer. International journal of cancer Journal international du cancer. 2008;123(8):1897-901.
4. Trope CG, Kaern J, Davidson B. Borderline ovarian tumours. Best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology. 2012;26(3):325-36.
5. (DGCD) DGCD. Annual report 2011. 2011.
6. du Bois A, Ewald-Riegler N, de Gregorio N, Reuss A, Mahner S, Fotopoulou C, et al. Borderline tumours of the ovary: A cohort study of the Arbeitsgemeinschaft Gynakologische Onkologie (AGO) Study Group. European journal of cancer (Oxford, England : 1990). 2013;49(8):1905-14.
7. Morice P, Denschlag D, Rodolakis A, Reed N, Schneider A, Kesic V, et al. Recommendations of the Fertility Task Force of the European Society of Gynecologic Oncology about the conservative management of ovarian malignant tumors. International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society. 2011;21(5):951-63.
8. Vasconcelos I, de Sousa Mendes M. Conservative surgery in ovarian borderline tumours: a meta-analysis with emphasis on recurrence risk. European journal of cancer (Oxford, England : 1990). 2015;51(5):620-31.
9. Faluyi O, Mackean M, Gourley C, Bryant A, Dickinson HO. Interventions for the treatment of borderline ovarian tumours. The Cochrane database of systematic reviews. 2010(9):Cd007696.
10. Vasconcelos I, Olschewski J, Braicu I, Sehouli J. A meta-analysis on the impact of platinum-based adjuvant treatment on the outcome of borderline ovarian tumors with invasive implants. The oncologist. 2015;20(2):151-8.
11. Trillsch F, Mahner S, Vettorazzi E, Woelber L, Reuss A, Baumann K, et al. Surgical staging and prognosis in serous borderline ovarian tumours (BOT): a subanalysis of the AGO ROBOT study. British journal of cancer. 2015;112(4):660-6.
12. Fauvet R, Boccara J, Dufournet C, David-Montefiore E, Poncelet C, Darai E. Restaging surgery for women with borderline ovarian tumors: results of a French multicenter study. Cancer. 2004;100(6):1145-51.
13. Querleu D, Papageorgiou T, Lambaudie E, Sonoda Y, Narducci F, LeBlanc E. Laparoscopic restaging of borderline ovarian tumours: results of 30 cases initially presumed as stage IA borderline ovarian tumours. BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology. 2003;110(2):201-4.
14. Trope CG, Kristensen G, Makar A. Surgery for borderline tumor of the ovary. Seminars in surgical oncology. 2000;19(1):69-75.
15. Zapardiel I, Rosenberg P, Peiretti M, Zanagnolo V, Sanguineti F, Aletti G, et al. The role of restaging borderline ovarian tumors: single institution experience and review of the literature. Gynecologic oncology. 2010;119(2):274-7.
16. Bendifallah S, Nikpayam M, Ballester M, Uzan C, Fauvet R, Morice P, et al. New Pointers for Surgical Staging of Borderline Ovarian Tumors. Annals of surgical oncology. 2015.
17. Kristensen GS, Schledermann D, Mogensen O, Jochumsen KM. The value of random biopsies, omentectomy, and hysterectomy in operations for borderline ovarian tumors. International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society. 2014;24(5):874-9.
18. Shim SH, Kim SN, Jung PS, Dong M, Kim JE, Lee SJ. Impact of surgical staging on prognosis in patients with borderline ovarian tumours: A meta-analysis. European journal of cancer (Oxford, England : 1990). 2016;54:84-95.

19. Palomba S, Falbo A, Del Negro S, Rocca M, Russo T, Cariatì F, et al. Ultra-conservative fertility-sparing strategy for bilateral borderline ovarian tumours: an 11-year follow-up. *Human reproduction* (Oxford, England). 2010;25(8):1966-72.
20. Darai E, Fauvet R, Uzan C, Gouy S, Duvillard P, Morice P. Fertility and borderline ovarian tumor: a systematic review of conservative management, risk of recurrence and alternative options. *Human reproduction update*. 2013;19(2):151-66.
21. Seidman JD, Kurman RJ. Ovarian serous borderline tumors: a critical review of the literature with emphasis on prognostic indicators. *Human pathology*. 2000;31(5):539-57.
22. Lazarou A, Fotopoulou C, Coumbos A, Sehouli J, Vasiljeva J, Braicu I, et al. Long-term follow-up of borderline ovarian tumors clinical outcome and prognostic factors. *Anticancer research*. 2014;34(11):6725-30.
23. Uzan C, Muller E, Kane A, Rey A, Gouy S, Bendifallah S, et al. Prognostic factors for recurrence after conservative treatment in a series of 119 patients with stage I serous borderline tumors of the ovary. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2014;25(1):166-71.
24. Uzan C, Nikpayam M, Ribassin-Majed L, Gouy S, Bendifallah S, Cortez A, et al. Influence of histological subtypes on the risk of an invasive recurrence in a large series of stage I borderline ovarian tumor including 191 conservative treatments. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2014;25(7):1312-9.
25. Hannibal CG, Vang R, Junge J, Frederiksen K, Kjaerbye-Thygesen A, Andersen KK, 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. *Gynecologic oncology*. 2014;134(2):267-73.
26. Vasconcelos I, Darb-Esfahani S, Sehouli J. Serous and mucinous borderline ovarian tumours: differences in clinical presentation, high-risk histopathological features, and lethal recurrence rates. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*. 2015.