

Module voor richtlijndatabase Borderline ovariumtumor

Onderstaande richtlijntekst wordt na het doorlopen van de commentaar- en autorisatiefase opgenomen in de Richtlijndatabase (www.richtlijndatabase.nl). Verwijzingen naar 'tabbladen' zijn in de huidige versie van de richtlijntekst terug te vinden in de 'bijlagen' aan het einde van de hoofdtekst.

Uitgangsvraag

Welke plaats heeft cystectomie als behandeling van patiënten met een borderline ovariumtumor en een kinderwens ten aanzien van de prognose?

Inleiding

Van alle epitheliale ovariumtumoren is 10-15% een borderline ovariumtumor (1).

De stadiëring wordt genoteerd d.m.v. de FIGO-indeling van een ovariumcarcinoom. Ten tijde van de diagnose heeft 70-80% van de patiënten een ziekte in stadium 1. De vijfjaarsoverleving is zeer hoog te weten: >95%.

27-36% van de vrouwen met een borderline ovariumtumor is jonger dan 40 jaar (1-4).

Met deze grote groep jonge vrouwen met een goede overlevingskans komt ook de vraag naar fertiliteitspreservatie naar voren.

Het huidige advies van behandeling is chirurgisch. Buik(spoel)vocht voor cytologie dient te worden afgenomen. Bij postmenopauzale patiënten is een bilaterale salpingo-oöphorectomie aangewezen. Wanneer er sprake is van een (mogelijke) kinderwens kan met een unilaterale salpingo-oöphorectomie worden volstaan. In geval van een mono-ovarium en een kinderwens kan volstaan worden met een ovariële cystectomie, hoewel dit gepaard gaat met een grotere kans (8-58%) op een lokaal recidief (2, 4, 5). (Oncoline: Borderline ovariumtumoren: versie: 1.5, Maart 2010.)

In de huidige richtlijn heeft de cystectomie dus maar een beperkte plaats in de behandeling van borderline ovariumtumor en wordt er een grote range in recidiefkans beschreven, dit zijn data uit retrospectieve studies met kleine aantallen.

Aangezien er bij een cystectomie meer ovariumweefsel achterblijft en daarmee ook meer follikels, is het interessant om te weten of cystectomie ook een plaats heeft in de behandeling bij vrouwen met beide ovaria in situ en een (mogelijke) kinderwens. Welk effect heeft dit op de prognose en op de zwangerschapskansen?

Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende zoekvraag:

Wegen voor- en nadelen van cystectomie ten opzichte van een unilaterale of bilaterale salpingo-oöphorectomie op bij vrouwen in de fertiele levensfase (16-45 jaar) en een kinderwens met een borderline ovariumtumor ten aanzien van de ziektevrije overleving (risico t.a.v. recidief/ziektevrije overleving) en de zwangerschapskansen?

- P** vrouw in fertiele levensfase (16-45 jaar) met borderline ovariumtumor
I cystectomie
C unilaterale of bilaterale salpingo-oöphorectomie
O **Primair:** ziektevrije overleving; risico t.a.v. recidief/metastase
Secundair: verschil in zwangerschapskansen tussen en unilaterale salpingo-oöphorectomie en cystectomie.

Relevante uitkomstmaten

De werkgroep achtte 'recidief/metastase' en 'ziektevrije overleving' voor de besluitvorming kritieke uitkomstmaten; en 'zwangerschapskans' voor de besluitvorming belangrijke uitkomstmaten.

De werkgroep definieerde niet a priori de genoemde uitkomstmaten, maar hanteerde de in de studies gebruikte definities.

Zoeken en selecteren (Methode)

In de database Pubmed is met relevante zoektermen gezocht naar artikelen betreffende borderline ovariumtumor en fertiliteitsparende behandeling. De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording.

De literatuursearch vond plaats in december 2015 en leverde 276 treffers op. Vervolgens zijn daar de volgende filters op toegepast: gepubliceerd in de laatste 10 jaar, Nederlands- of Engelstalig. Daarna bleven er 140 artikelen over. Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria: chirurgische behandeling, borderline ovariumtumor, fertiliteitsparend. Case-reports en studies over de behandeling van ovariumcarcinoom werden geëxcludeerd. Verder werden studies die reeds geïnccludeerd waren in een meta-analyse of een systematische review niet separaat opgenomen in onze beschrijving van de literatuur.

Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie acht artikelen geselecteerd.

Uiteindelijk werden twee studies opgenomen in de literatuuranalyse. De belangrijkste studie-karakteristieken en resultaten zijn opgenomen in de evidencetabellen (zie bijlage). De beoordeling van de individuele studieopzet (risk of bias) is opgenomen in de risk-of-bias-tabellen (zie bijlage).

Zie de exclusietabel voor de artikelen die op basis van de tekst en inhoud zijn geëxcludeerd. De Cochrane review (6) beschreef slechts 1 randomized clinical trial (RCT) (7). Daarop werd besloten om de RCT zelf te includeren i.p.v. de Cochrane review. Deze RCT is overigens ook geïnccludeerd in een meta-analyse die opgenomen is in deze richtlijnmodule (8).

Samenvatting literatuur

Algemene terminologie, gebruikte afkortingen:

Sereus Borderline ovariumtumor (sBOT)

Mucineus Borderline ovariumtumor (mBOT)

Fertiliteitsparende chirurgie werd beschreven als:

- cystectomie (C)
- unilaterale salpingo-oöphorectomie (USO)
- bilaterale cystectomie (BC)
- unilaterale salpingo-oöphorectomie met contralaterale cystectomie (USO+CC).

Beschrijving studies

Vasconcelos, Meta-analyse, 2015 (8)

De meta-analyse van Vasconcelos, uit 2015, beschreef in totaal 39 studies, met 5105 patiënten waarvan er 2752 patiënten een fertiliteitsparende chirurgische behandeling ondergingen. De gemiddelde follow-up was 21-134 maanden, waarbij er 18 studies waren die een follow-up hadden van meer dan vijf jaar. De leeftijd van deze patiënten varieerde van 25 tot 53 jaar. In acht studies waren alleen FIGO-stadium I patiënten geïnccludeerd, in 14 studies meer dan 90% FIGO-stadium I en in vijf studies alleen patiënten met stadium II/III. Zie Tabel 1 van betreffende geïnccludeerde studies in de meta-analyse van Vasconcelos. Inclusiecriteria voor deze studies waren: peer-reviewed retrospectieve of prospectieve studies, beschrijving van verschillende vormen van fertiliteitsparende chirurgie (C, BC, USO en USO + CC). Exclusie; indien de follow-up en de uitkomsten niet separaat voor de verschillende type operatieve behandeling waren beschreven, gemiddelde duur van follow-up <20 maanden en case-reports en kleine case series (<18 patiënten behandeld middels fertiliteitsparende chirurgie).

Palomba, RCT, 2007 (7)

In de gerandomiseerde controle studie van Palomba, 2007 werden 32 patiënten geïnccludeerd voor analyse. Dit betreft een eindanalyse na operatie en pathologisch onderzoek. 80 patiënten werden pre-operatief gerandomiseerd, vier werden er geëxcludeerd vanwege maligniteit en 42 vanwege goedaardige cystes. De patiënten in de analyse waren jonger dan 35 jaar en hadden een actieve kinderwens. Meer dan 90% van hen had een FIGO-stadium 1 bilaterale sBOT. Patiënten werden of

behandeld met USO+CC of met BC. De follow-up was 81 maanden, in het eerste jaar werden ze à 3 maanden gezien en de vier jaar daaropvolgend à 6 maanden. Alle patiënten werden aangespoord om na behandeling zo snel mogelijk te starten met poging tot zwangerschap en een ovulatiemonitoring werd aangeboden. De uitkomstmaten van deze studie waren de veiligheid en vruchtbaarheid van de jonge vrouwen met bilaterale BOTs met een kinderwens op korte termijn.

Resultaten

Recidiefkans

Vasconcelos, Meta-analyse, 2015 (8)

Bij fertiliteitsparende chirurgie bij een borderline ovariumtumor geeft USO een lagere recidiefkans t.o.v. C. De gepoolde recidiefkansen waren, C 25% (95% BI 0,170-0,360), USO 12.5% (95% BI 0,108-0,144), BC 25.6% (95% BI 0,159-0,385) en USO+CC 26,1% (95% BI 0,174-0,371).

Bij een analyse van de studies met inclusie van meer dan 50 patiënten met een follow-up van vijf jaar of langer ondergingen 936 vrouwen fertiliteitsparende chirurgie, was de recidiefkans voor C 23.6% (95% BI 0,189-0,292) versus 9.5% (95% BI 0,074-0,123) voor USO.

In de subanalyse voor sBOT en mBOT was er een hogere recidiefkans voor sBOT bij fertiliteitsparende chirurgie. De recurrence rates (gebaseerd op 10 studies met totaal n=433) voor sBOT was voor C, USO en USO+CC respectievelijk 43.2% (95% BI 0,349-0,519), 32.1% (95% BI 0,251-0,400) en 15.3% (95% BI 0,64-0,320). Voor BC kon geen analyse worden verricht aangezien slechts 14 patiënten met sBOT dit ondergingen. De gepoolde recidiefkans (gebaseerd op zes studies, totaal n=394) voor mBOT was voor C en USO respectievelijk 29.0% (95% BI 0.182-0.428) en 7.9% (95% BI 0.047-0.130).

Palomba, RCT, 2007 (7)

In de totale groep waren er 19/32 (59%) vrouwen met een recidief BOT. Er was geen significant verschil in recidief tussen beide groepen, BC n=9 (60%) vs USO+CC n=10 (58,8%), HR 1.522 (95%BI= 0,61-3,77).

Ziektevrrije overleving

Vasconcelos, Meta-analyse, 2015 (8)

De tijd tot recidief is niet beschreven in deze meta-analyse. De tijd tot sterfte wordt ook niet precies beschreven, maar de mortaliteit in de grote studies met lange follow-up (>5 jaar) onder Stage I patiënten was 1.2% (95% BI 0,005-0,028) in de fertiliteitsparende chirurgiegroep en 0.9 % (95% BI 0,003-0,022) in de radicale chirurgiegroep.

Palomba, RCT, 2007 (7)

De mediane tijdsinterval tot recidief was significant verschillend; 16 maanden in de groep met BC, versus 48 maanden in de groep met USO+CC, p<0,001. Alle recidieven werden chirurgisch behandeld en niet één van hen had progressie tot een ovariumcarcinoom.

In de follow-up van 81 maanden was in de totale groep de mortaliteit 0/32 (0%).

Zwangerschapskans

Vasconcelos, Meta-analyse, 2015 (8)

Slechts 15 studies (n= 896 patiënten die fertiliteitsparende chirurgie ondergingen) benoemden het aantal patiënten dat daadwerkelijk een zwangschapswens hadden. De data van vrouwen die zwanger werden in de verschillende chirurgische subgroepen waren nog schaarser. Het cumulatieve percentage zwangschappen in de USO-groep was 45.4% (95% BI 0,309-0,607, N=21/46). Voor de vrouwen in de C-groep was het cumulatieve percentage 40.3% (95% BI 0,282-0,537, N= 26/61), dit was niet significant. Er werd niet apart beschreven uit welke studies deze gegevens kwamen en de aantallen waren onvoldoende om in deze meta-analyse een conclusie te trekken betreffende de zwangschapsuitkomst.

Palomba, RCT, 2007 (7)

Over de totale groep werden 23/32 (72%) van de patiënten zwanger. Het percentage zwangeren was in de BC-groep significant hoger dan in de USO+CC-groep, HR 3.29 (95% BI 1,36-7,96). Van de BC-groep werden 14/15 (93.3%) vrouwen zwanger en van de USO+CC-groep 9/17 (52.9%) vrouwen. Ook de mediane tijd tot zwangschap was korter in de BC-groep, 5 maanden (spreiding: 3-9 maanden) versus 8 maanden (spreiding 3-14 maanden), dit verschil in tijd tot zwangschap was significant p0.025.

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht van de meta-analyse van Vasconcelos 2015 (8) is met één niveau verlaagd gezien het gebrek aan informatie in welke range van jaartallen naar literatuur is gezocht en dat er met name observationele en retrospectieve studies zijn geïncludeerd (waardoor er een groter risk-of-bias bestaat), wordt deze studie op GRADE 'Matig' gewaardeerd.

De bewijskracht van de gerandomiseerde controle studie van Palmoba 2007 (7) is met twee niveaus verlaagd vanwege een grote mate van imprecisie; dit komt door het lage aantal geïncludeerde patiënten (N= 32) daarbij zie je een grote spreiding in de Hazard Ratio voor de recidiefkans (HR 1.522 (95% BI 0.61-3.77)). Daarnaast was er sprake van strenge in- en exclusie criteria waardoor er sprake is van een sterke selectiebias.

Conclusies¹

GRADE Matig	<u>Recidiefkans:</u> Bij een FIGO-stadium I borderline ovariumtumor geeft een unilaterale salpingo-oöphorectomie de laagste kans op recidief t.o.v. cystectomie. Bronnen: (Vasconcelos 2015)
GRADE Laag	<u>Recidiefkans:</u> Indien er sprake is van een bilaterale sereuse borderline ovariumtumor dan is het recidiefpercentage tussen bilaterale cystectomie en unilaterale salpingo-oöphorectomie met contralaterale cystectomie niet significant verschillend. Bronnen: (Palomba 2007)
GRADE Matig	<u>Ziektevrije overleving:</u> In een follow-up van ≥5 jaar is de mortaliteit na fertiliteitsparende chirurgie (unilaterale salpingo-oöphorectomie of cystectomie) 1,2% en na radicale chirurgie 0.9% (niet significant). De huidige studies maken geen onderscheid tussen unilaterale salpingo-oöphorectomie of cystectomie. Bronnen: (Vasconcelos 2015)
GRADE Laag	<u>Ziektevrije overleving:</u> Indien er sprake is van een bilaterale sereuse borderline ovariumtumor dan is de tijd tot recidief significant langer voor unilaterale salpingo-oöphorectomie met contralaterale cystectomie (48 maanden) t.o.v. bilaterale cystectomie (16 maanden). Binnen deze studie was er geen sprake van mortaliteit. Bronnen: (Palomba 2007)
GRADE Matig	<u>Zwangerschapkans:</u> De kans op zwangerschap na cystectomie of unilaterale salpingo-oöphorectomie is niet significant verschillend en ligt tussen de 40% en de 45%. Bronnen: (Vasconcelos 2015)
GRADE Laag	<u>Zwangerschapkans:</u> Indien er sprake is van een bilaterale sereuse borderline ovariumtumor is de kans op spontane zwangerschap significant hoger en de mediane duur tot zwangerschap korter na bilaterale cystectomie t.o.v. unilaterale salpingo-oöphorectomie met contralaterale cystectomie, 93% (14/15) vs 53% (9/17) en 8 maanden vs 14 maanden, respectievelijk. Bronnen: (Palomba 2007)

¹ Alle conclusies betreffen FIGO-stadium I tumoren, uni- of bilateraal

Overwegingen

- BOT is vaak een toevalsbevinding. Indien er reeds een cystectomie is verricht en er blijkt na pathologisch onderzoek sprake te zijn van een BOT, hoeft er geen nieuwe operatie plaats te vinden, wel dienen adequate counseling en follow-up te geschieden.

- Bij laparoscopie wordt het gebruik van een endoscopie zak aanbevolen. De kans op spill in de buikholte is groter bij cystectomie.
- Een recidief BOT dient opnieuw chirurgisch te worden behandeld. Totdat de kinderwens is vervuld, zou dit, indien technisch mogelijk, fertiliteitsparend kunnen worden uitgevoerd.

Aanbevelingen

Kies bij verdenking op een unilaterale borderline ovariumtumor bij een patiënt met een kinderwens voor een unilaterale salpingo-oöphorectomie. De recidiefkans na cystectomie is groter.

Overweeg, na counseling van de patiënt, bij een verdenking op een bilaterale borderline ovariumtumor bij een patiënt met kinderwens een bilaterale cystectomie (indien technisch mogelijk), i.p.v. unilaterale salpingo-oöphorectomie en contralaterale cystectomie, wegens een significant hogere kans op zwangerschap en een kortere mediane duur tot zwangerschap.

Adviseer de patiënt om na een bilaterale cystectomie niet te wachten met het vervullen van de kinderwens. De recidiefkans is gelijk aan unilaterale salpingo-oöphorectomie gecombineerd met unilaterale cystectomie, maar het termijn tot recidief is korter (16 versus 48 maanden).

Geldigheid en Onderhoud

Deze richtlijnmodule is geldig tot 2021 waarna revisie plaatsvindt, of zoveel eerder als daar aanleiding toe is.

Auteurs

C.E. Schmeink, (AIOS) en M.B. Verbruggen-Zweemer, Zaans Medisch Centrum

Meelezers

- Commissie Richtlijnen Gynaecologische Oncologie (CRGO)

Consultatie en autorisatie

Stichting Olijf

Patiëntenfederatie Nederland

Belangen

De KNMG-code ter voorkoming van oneigenlijke beïnvloeding door belangenverstremgeling is gevolgd. Alle werkgroepleden hebben schriftelijk verklaard of zij in de laatste drie jaar directe financiële belangen (betrekking bij een commercieel bedrijf, persoonlijke financiële belangen, onderzoeksfinanciering) of indirecte belangen (persoonlijke relaties, reputatiemanagement, kennisvalorisatie) hebben gehad. De ingevulde belangenverklaring zijn beoordeeld door de onafhankelijke voorzitter. Er is geen belemmering voor participatie in de werkgroep naar voren gekomen. De verklaringen kunnen worden opgevraagd bij de NVOG.

NVOG-richtlijnen/modules beschrijven een minimum van zorg te verlenen door een gynaecoloog in gemiddelde omstandigheden. Zij hebben een adviserend karakter. Een gynaecoloog kan geargumenteed afwijken van een richtlijn/module wanneer concrete omstandigheden dat noodzakelijk maken. Dat kan onder meer het geval zijn wanneer een gynaecoloog tegemoet moet komen aan de objectieve noden en/of subjectieve behoeften van een individuele patiënt. Beleid op instellingsniveau kan er incidenteel toe leiden dat (volledige) lokale toepassing van een richtlijn/module niet mogelijk is.

© Nederlandse Vereniging voor Obstetrie & Gynaecologie

Postbus 20075

3502 LB Utrecht <http://www.nvog.nl>

E-mail: kwaliteit@nvog.nl

December 2018, Utrecht

Disclaimer

De NVOG sluit iedere aansprakelijkheid uit voor de opmaak en de inhoud van de NVOG-voorlichtingsfolders, -standpunten, -richtlijnen(modules) etc., alsmede voor de gevolgen die de toepassing hiervan in de patiëntenzorg mocht hebben. De NVOG stelt zich daarentegen wel open voor attendering op (vermeende) fouten in de opmaak of inhoud van deze voorlichtingsfolders, standpunten of richtlijnen. Neemt u dan contact op met het Bureau van de NVOG (e-mail: kwaliteit@nvog.nl).

BIJLAGEN

Kennislacune(s)

Het doen van prospectief gerandomiseerd onderzoek naar borderline ovariumtumoren is moeilijk omdat de diagnose vrijwel altijd pas na de operatie wordt gesteld. Daarom zijn er vrijwel alleen retrospectieve analyses van therapie in relatie tot prognose en recidiefkans.

Literatuur

1. Alvarez RM, Vazquez-Vicente D. Fertility sparing treatment in borderline ovarian tumours. *Ecancermedicalscience*. 2015;9:507.
2. Akesson M, Zetterqvist BM, Dahllof K, Jakobsen AM, Brannstrom M, Horvath G. Population-based cohort follow-up study of all patients operated for borderline ovarian tumor in western Sweden during an 11-year period. *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society*. 2008;18(3):453-9.
3. Zanetta G, Rota S, Chiari S, Bonazzi C, Bratina G, Mangioni C. Behavior of borderline tumors with particular interest to persistence, recurrence, and progression to invasive carcinoma: a prospective study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2001;19(10):2658-64.
4. Trope CG, Kaern J, Davidson B. Borderline ovarian tumours. *Best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology*. 2012;26(3):325-36.
5. Camatte S, Morice P, Atallah D, Thoury A, Pautier P, Lhomme C, et al. Clinical outcome after laparoscopic pure management of borderline ovarian tumors: results of a series of 34 patients. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2004;15(4):605-9.
6. 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.
7. Palomba S, Zupi E, Russo T, Falbo A, Del Negro S, Manguso F, et al. Comparison of two fertility-sparing approaches for bilateral borderline ovarian tumours: a randomized controlled study. *Human reproduction*. 2007;22(2):578-85.
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*. 2015;51(5):620-31.
9. Gershenson DM. Treatment of ovarian cancer in young women. *Clinical obstetrics and gynecology*. 2012;55(1):65-74.
10. Borgfeldt C, Iosif C, Masback A. Fertility-sparing surgery and outcome in fertile women with ovarian borderline tumors and epithelial invasive ovarian cancer. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*. 2007;134(1):110-4.
11. Morice P. Borderline tumours of the ovary and fertility. *European journal of cancer*. 2006;42(2):149-58.

Evidence table voor gerandomiseerde controle studie. – module borderline ovariumtumoren - ‘Welke plaats heeft cystectomie als behandeling van patiënten met een Borderline ovariumtumor en een kinderwens ten aanzien van de prognose?’

Studie referentie	Studie karakteristieken	Patiënt karakteristieken	Interventie groep (I)	Controle groep (C)	Follow-up	Uitkomstmaten en aantallen en significantie	Aanvullingen
Palomba, 2007	<p>Type studie: Gerandomiseerde controle studie</p> <p>Setting: Tussen 1997 en 2000 patiënten verdacht voor een bilaterale BOT en een kinderwens, Afdeling Obstetrie en Gynaecologie van de Universiteit ‘Magna Graecia’ te Cantanzaro</p> <p>Land: Italië</p> <p>Gelden/sponsorin g: niet benoemd</p>	<p><u>Inclusion criteria:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - pre-operatieve verdenking op bilaterale BOT in FIGO stage 1 - kinderwens op korte termijn <p><u>Exclusion criteria:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Leeftijd >35 jaar - FSH > 15IU/l - Obesitas BMI > 30 - Unilaterale ovariumtumor - afwezigheid van overgebleven ovarium parenchym - aanwezigheid van (pre-) maligniteit - medisch ernstige aandoeningen - psychiatrische aandoeningen - eerdere operatie in het bekken - tumor >8 cm - voorgeschiedenis van infertiliteit - oligo-anovulatoire cycli - tubafactor of mannelijke subfertiliteit <p><u>Baseline total N</u> Interventie: 40 Controle: 40</p> <p>leeftijd ± range: I: 25 j (21-34) C: 28 j (30-35)</p> <p>Groepen vergelijkbaar bij baseline? Geen significant verschil in patiënt karakteristieken.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Laparoscopische bilaterale cystectomie - Inspectie abdomen - excisie suspectie laesies intra-abdominaal - cytologische onderzoek van buikvocht en/of buikspoelvocht 	<ul style="list-style-type: none"> - Laparoscopische unilaterale oophorectomie met cystectomie aan contralaterale zijde - Inspectie abdomen - excisie suspectie laesies intra-abdominaal - cytologische onderzoek van buikvocht en/of buikspoelvocht 	<p><u>Length of follow-up:</u> Ten minste 5 jaar. In het eerste jaar na 3, 6 en 12 maanden, daarna iedere 6 maanden</p> <p><u>Loss-to-follow-up:</u> Van de patiënten geïncludeerd in de eindanalyse was niemand lost-to-follow-up</p> <p>Intervention: Baseline N=40 Eind analyse N=15 Uitval i.v.m. conversie naar laparotomie bij verdenking maligniteit (N=1), post-operatief na pathologisch onderzoek bleek er sprake van benigne cystes (N=24)</p> <p>Control: Baseline N=40 Eind analyse N=17 Uitval i.v.m. conversie naar laparotomie bij verdenking maligniteit (N=3), post-operatief na pathologisch onderzoek bleek er sprake van benigne cystes (N=20)</p>	<p>Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Patiënten met recidief: I n=9 (60,0%), C n=10 (28,8%); p0.964 - Tijd tot eerste recidief (maanden): I 16 maanden (range 4-24), C 48 (range 17-75), p<0.001 - Patiënten met zwangerschap: I n=14 (93,3%), C n=9 (52,9%), p0.011 - Tijd tot conceptie (maanden): I 5 (range 3-9), C 8 (range 3-14), p 0.025 	Alle ingrepen werden door dezelfde operateur uitgevoerd

Evidence table voor meta-analyse

Studie referentie	Studie karakteristieken	Patiënt karakteristieken	Interventie groep (I)	Controle groep (C)	Follow-up	Uitkomstmaten en aantallen en significantie	Aanvullingen
Vasconcelos, 2015	<p><i>Zoekstrategie: (range van tijd niet bekend)</i> PubMed Database en Cochrane Library; zoektermen ((Borderline) OR (low malignant potential) AND (ovarian) AND ((tumor) OR (cancer)) AND ((fertility sparing surgery) OR (conservative surgery)))</p> <p>A: Anfiman, 2011 B: Barnhill, 1995 C: Beiner, 2001 D: Boran, 2005 E: Camatte, 2002 F: Ferrero, 2012 G: Gotlieb, 1998 H: De Laco, 2009 I: Ji, 1996 J: Kanat-Pektas, 2011 K: Kane, 2010 L: Khumamornton, 2011 M: Kokawa, 2009 N: Koskas, 2011 O: Maneo, 2004 P: Morice, 2003 Q: Morice, 2001 R: Morris, 2000 S: Palomba, 2007 T: Park, 2011 U: Park, 2009 V: Poncelet, 2006 W: Rao, 2005 X: Rice, 1990 Y: Romangolo, 2006 Z: Seracchioli, 2001</p>	<p>Inclusie criteria type studies: - Peer-reviewed artikelen, retrospectief of prospectief - Studie m.b.t. verschillende vormen van fertiliteitsparende chirurgie (C, BC, USO en USO+CC) bij vrouwen met een primaire BOT</p> <p>Exclusie criteria type studies: - Follow-up van patiënten met fertiliteitsparende chirurgie niet apart vermeld van patiënten met radicale chirurgie - Up-to-date FIGO classificatie van BOT niet beschikbaar - Uitkomsten van de verschillende chirurgie groepen niet separaat vermeld - Follow-up korter dan 20 maanden - Case-reports en kleine case series (<18 patiënten)</p> <p>39 studies worden geïncludeerd</p> <p><u>Studie karakteristieken:</u> - 1 prospectief gerandomiseerde studie (n=32) - 4 prospectieve studies (n=898) - 34 retrospectieve studies (n=?) - Totaal n= 5105, waarvan n= 2752 fertiliteitsparende chirurgie. - Mediane aantal patiënten per studie 119 (range 17-360); waarvan 44 fertiliteitsparende geopereerd (range 5-193)</p>	Fertiliteitsparende chirurgie Het gepoolde aantal patiënten totaal n=2725, per type ingreep: C n=817, BC n=89, USO n=1686, USO+CC n=118	Radicale chirurgie (ten minste BSO) Totaal aantal patiënten n=2377	Duur van follow-up: maanden (mean/median): A: 37 (median) B: 42 (median) C: 75 (mean) D: 44 (mean) E: 60 (mean) F: 53 (mean) G: 57 (mean) H: 61 (mean) I: 88 (mean) J: 61 (mean) K: 38 (median) L: 68 (mean) M: 39 (mean) N: ? O: 61 (median) P: 94 (median) Q: 109 (median) R: 68 (median) S: 128 (mean) T: 79 (median) U: 70 (median) V: 19 (median) W: 26 (median) X: 49 (mean) Y: 40 (median) Z: 42 (mean) A2: 56 (median) B2: 71 (median) C2: 83 (mean) D2: 61 (mean) E2: 45 (mean)	Zie table 1	Conclusie van auteur: Cystectomy in unilateral sBOT is significantly associated with a higher recurrence rate, albeit no impact on survival can be demonstrated. Whether this is related to the duration of follow-up, remains to be proven. Nonetheless, recent data seem to suggest that USO is advisable in the case of mBOT. On the contrary, a more conservative approach (BC) should be definitively favoured in bilateral BOT, which is almost always sBOT, because no significant difference is seen in terms of recurrence rate when compared to USO+CC.

	<p>A2: Song, 2011a B2: Song, 2011b C2: Suh-Burgman, 2006 D2: Tamakoshi, 1997 E2: Tinelli, 2007 F2: Tsai, 2011 G2: Uzan, 2010 H2: Uzan, 2014 I2: Wong, 2007 J2: Yinon, 2007 K2:Yokoyama, 2006 L2:Zanetta, 2001a M2:Zanetta, 2001b</p> <p><u>Studie design:</u> Meta-analyse</p> <p><u>Afdeling en land:</u> Afdeling obstetrie en Gynaecologie, Berlijn, Duitsland</p> <p><u>Sponsoring:</u> Niet benoemd</p> <p>Er is geen sprake van conflict of interest</p>	<p>-Gemiddelde follow-up range 21-134 maanden; waarvan 18 studies gegevens van follow-up > 5 jaar rapporteerden.</p> <ul style="list-style-type: none"> - 8 studies alleen Stage I patiënten - 14 studies >90% stage I patiënten - 5 studies alleen patiënten met Stage II/III -7 studies includeerden alleen sBOT -2 includeerden alleen mBOT <p>Patiënt karakteristieken:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mediane leeftijd 25-53 jaar <p>Er is sprake van een grote heterogeniteit tussen de studies</p>			<p>F2: 57 (mean) G2: 57 (median) H2: 45 (median) I2: 21 (mean) J2: 36 (mean) K2:57 (median) L2:71 (median) M2:70 (median)</p>		
--	--	---	--	--	--	--	--

Risk-of-bias-tabel gerandomiseerde controle studie

Studie referentie	Methode van randomisatie	Bias door inadequate beveiliging van de toewijzing? (onwaarschijnlijk/ waarschijnlijk/onduidelijk)	Bias door inadequate blinding van de patiënt? (onwaarschijnlijk/ waarschijnlijk/onduidelijk)	Bias door inadequate blinding van de zorgprofessional? (onwaarschijnlijk/ waarschijnlijk/onduidelijk)	Bias door inadequate blinding van registratie tijdens uitkomsten? (onwaarschijnlijk/ waarschijnlijk/onduidelijk)	Bias door selectieve reportage van uitkomstmaten? (onwaarschijnlijk/ waarschijnlijk/onduidelijk)	Bias door verlies in follow-up (onwaarschijnlijk/ waarschijnlijk/onduidelijk)	Bias door schending van de intentie van behandeling analyse? (onwaarschijnlijk/ waarschijnlijk/onduidelijk)
Palomba, 2007	Willekeurige toewijzing middels het gebruik van computer software (University of Cantazaro) in twee onafhankelijke groepen	Onwaarschijnlijk	Onwaarschijnlijk	Waarschijnlijk, bij aanvang van de operatie moest de operateur weten tot welke groep de patiënte behoorde	Waarschijnlijk, het is aannemelijk dat het, tijdens de follow-up, bekend is welke operatie patiënte heeft ondergaan	Onwaarschijnlijk	Onwaarschijnlijk	Onwaarschijnlijk

Risk-of-bias-tabel meta-analyse

Studie	Geschikte en duidelijk geformuleerde onderzoeksvraag?	Duidelijke/Begrijpelijke systematische literatuur onderzoek?	Beschrijving van geïncludeerde en ge-excludeerde studies?	Beschrijving van relevante eigenschappen van de geïncludeerde studies?	Geschikte aanpassingen voor potentiële confounders in de observationele studies?	Assessment van wetenschappelijke Kwaliteit van de studies?	Voldoende overeenkomsten tussen de geïncludeerde studies, wat het redelijk maakt om deze resultaten te combineren?	Rekening gehouden met potentieel risico van publicatie bias?	Belangenverstrengeling gerapporteerd?
	Ja/Nee/Onduidelijk	Ja/Nee/Onduidelijk	Ja/Nee/Onduidelijk	Ja/Nee/Onduidelijk	Ja/Nee/Onduidelijk / niet van toepassing	Ja/Nee/Onduidelijk	Ja/Nee/Onduidelijk	Ja/Nee/Onduidelijk	Ja/Nee/Onduidelijk
Vasconcelos, 2007	Ja	Ja	Ja, overzicht van geïncludeerde studies Nee, geen overzicht van geëxcludeerde studies	Ja	Ja, lijkt adequaat	Onduidelijk	Matig	Ja	Ja, niet aanwezig

Table 1. Uitkomstmaten en aantallen, meta-analyse, Vasconcelos 2015

Distribution of patient within the studies according to histological subtype, recurrence data according to type of fertility-sparing surgery and pregnancy rates.
(8)

Author	N serous	N Mucinous	N Recurrence (C/N C) (%)	N Recurrence (USO/N USO) (%)	N Recurrence (BC/N BC) (%)	N Recurrence (USO+CC/ USO+CC) (%)	N Recurrence as IOC	N Patients achieving/ attempting pregnancy (%)
A Anfiman et al. (2011)	70	45	0/2 (0)	3/26 (12)	0/0 (0)	3/3 (100)	0	-
B Barnhill et al. (1995)	146	-	0/0 (0)	0/21 (0)	0/0 (0)	0/0 (0)	0	-
C Beiner et al. (2001)	28	15	2/9 (22)	4/27 (15)	0/0 (0)	3/3 (100)	0	-
D Boran et al (2005)	33	27	0/47 (0)	2/13 (15)	0/0 (0)	2/5 (40)	0	10/25 (40)
E Camatte et al (2002).	17	-	1/1 (100)	6/9 (67)	1/1 (100)	1/6 (17)	0	8/17 (47)
F Ferrero et al. (2012)	129	56	13/44 (30)	10/69 (14)	0/0 (0)	0/0 (0)	0	2/13 (15)
G Gotlieb et al (1998)	59	23	2/12 (17)	2/27 (7)	0/0 (0)	0/0 (0)	0	-
H De Iaco et al. (2009)	102	40	12/35 (34)	10/50 (20)	0/0 (0)	0/0 (0)	0	-
I Ji et al. (1996)	45	45	1/10 (10)	2/15 (13)	0/0 (0)	1/7 (14)	0	9/18 (50)
J Kanat-Pektas et al. (2011)	29	24	2/12 (17)	1/36 (3)	0/2 (0)	0/5 (0)	2	23/44 (52)
K Kane et al (2010)	18	-	2/2 (100)	4/8 (50)	0/0 (0)	1/3 (33)	3	5/5 (100)
L Khumamornpong et al. (2011)	-	171	1/1 (100)	3/59 (5)	0/0 (0)	0/0 (0)	2	-
M Kokawa et al. (2009)	47	169	1/6 (17)	1/52 (2)	0/0 (0)	0/24 (0)	0	-
N Koskas et al. (2011)	-	97	8/24 (33)	3/47 (6)	0/1 (0)	0/1 (0)	7	12/31 (39)
O Maneo et al. (2004)	42	18	8/24 (33)	3/34 (9)	0/9 (0)	0/0 (0)	1	-
P Morice et al. (2003)	15	-	0/1 (0)	2/8 (25)	0/1 (0)	2/5 (40)	2	-
Q Morice et al. (2001)	122	40	2/11 (18)	5/33 (15)	1/1 (100)	1/5 (20)	3	12/24 (50)
R Morris et al. (2000)	26	17	2/6 (33)	7/35 (20)	2/n.a.	3/n.a.	0	24/32 (75)
S Palomba et al. (2010)	29	3	0/0 (0)	0/0 (0)	9/15 (36)	10/17 (59)	0	-
T Park et al. (2011)	130	-	4/5 (80)	0/23 (0)	0/0 (0)	0/18 (0)	2	27/31 (87)
U Park et al. (2009)	112	245	1/56 (2)	3/128 (2)	5/40 (13)	0/4 (0)	5	-
V Poncelet et al. (2006)	154	129	10/53 (19)	11/96 (11)	0/0 (0)	0/0 (0)	0	-
W Rao et al. (2005)	176	57	0/5 (0)	2/27 (7)	4/4 (100)	0/6 (0)	0	-
X Rice et al. (1990)	42	37	10/32 (32)	n.a.	0/0 (0)	0/0 (0)	0	7/12 (32)
Y Romangolo et al. (2006)	75	35	6/21 (29)	4/32 (13)	0/0 (0)	0/0 (0)	1	6/10 (60)
Z Seracchioli et al. (2001)	19	3	1/9 (11)	0/8 (0)	0/2 (0)	0/0 (0)	0	45/51 (88)
A2 Song et al. (2011a)	37	106	7/38 (18)	5/117 (4)	0/0 (0)	0/0 (0)	1	4/4 (100)

B2 Song et al. (2011b)	20	5	-	1/5 (20)	-	-	2	-
C2 Suh-Burgmann et al. (2006)	109	81	11/46 (24)	12/146 (8)	0/0 (0)	0/0 (0)	2	-
D2 Tamakoshi et al. (1997)	56	90	0/4 (0)	4/54 (7)	0/0 (0)	0/0 (0)	0	21/21 (100)
E2 Tinelli et al. (2007)	36	7	2/6 (33)	1/31 (3)	0/0 (0)	0/6 (0)	0	-
F2 Tsai et al. (2011)	14	43	5/7 (71)	2/24 (8)	0/0 (0)	0/0 (0)	2	-
G2 Uzan et al. (2010)	413	-	16/18 (89)	6/11 (55)	0/2 (0)	0/9 (0)	3	-
H2 Uzan et al. (2014)	119	-	26/69 (26)	12/50 (24)	0/11 (0)	0/15 (0)	2	-
I2 Wong et al. (2007)	65	169	2/38 (5)	2/78 (3)	0/0 (0)	0/0 (0)	3	-
J2 Yinon et al. (2007)	38	24	5/22 (23)	11/40 (28)	0/0 (0)	0/0 (0)	0	-
K2 Yokoyama et al. (2006)	91	27	3/8 (38)	3/35 (9)	0/0 (0)	0/0 (0)	1	-
L2 Zanetta et al. (2001a)	105	124	20/79 (25)	11/110 (10)	0/5 (0)	0/24 (0)	7	-
M2 Zanetta et al. (2001b)	88	75	9/62 (15)	13/102 (13)	0/0 (0)	0/0 (0)	5	-
Cumulative rates	-	-	25.3 %	12.5%	25.6%	26.1%	15.4%	58.3%

Exclusietabel

Tabel Exclusie na het lezen van het volledige artikel

Auteur en jaartal	Redenen van exclusie
R. Alvarez et al. 2015 (1)	Algemeen beschrijvende review zonder analyse van gepoolde gegevens. Met betrekking tot de ziektevrije overleving en zwangerschapskans worden de percentages voor salpingo-oöphorectomie en cystectomie niet separaat beschreven. Grote overlap in geïncludeerde studies met de meta-analyse van Vasconcelos (2015) welke is geïncludeerd in de samenvatting van de literatuur.
O. Faluyi et al. 2014 (6)	Cochrane Database Systematic Review: Interventions for the treatment of borderline ovarian tumours. Exclusie omdat paragraaf betreffende cystectomie slechts 1 RCT bevat. We hebben ervoor gekozen deze RCT zelf te bespreken.
D. Gershenson. 2012 (9)	Algemeen beschrijvend artikel zonder duidelijke beschrijving van Materiaal en Methode.
C. Tropé et al. 2012 (4)	Algemeen beschrijvend artikel zonder duidelijke beschrijving van Materiaal en Methode.
C. Borgfeldt et al. 2006 (10)	Prospectieve studie betreffende standaard uitgebreide chirurgie en fertiliteitsparende chirurgie, waarin het onduidelijk is of fertiliteitsparende chirurgie een unilaterale salpingo-oöphorectomie en/of een cystectomie is.
P. Morice. 2006 (11)	Gedateerde review, bevat veel overlap met recentere review en meta-analyse.

Zoekverantwoording

Zoekstrategie Pubmed database: (Borderline ovarian tumor*[tiab] OR BOT[tiab] OR (“Ovarian neoplasms”[mesh] OR ovarian neoplasm*[tiab] OR ovary neoplasm*[tiab] OR ovarian tumor*[tiab] OR ovary tumor*[tiab] OR ovarian tumour*[tiab] OR ovary tumour*[tiab] OR ovarian cancer*[tiab] OR ovary cancer*[tiab]) AND (borderline[tiab] OR low malignant potential[tiab])) AND (“Cystectomy”[Mesh] OR cystectom*[tiab] OR “Ovariectomy”[Mesh] OR “Salpingectomy”[Mesh] OR ovariectom*[tiab] OR oophorectom*[tiab] OR salpingectom*[tiab] OR conservative surger*[tiab] OR fertility sparing surger*[tiab]) AND (“Disease-Free Survival”[Mesh] OR disease free survival*[tiab] OR progression free survival*[tiab] OR “Recurrence”[Mesh] OR “Neoplasm Recurrence, Local”[Mesh] OR recurrenc*[tiab] OR relapse*[tiab] OR “Neoplasm Metastasis”[Mesh] OR metastas*[tiab] OR metastat*[tiab] OR “Pregnancy Rate”[Mesh] OR pregnancy rate*[tiab] OR successful pregnanc*[tiab] OR birth rate*[tiab] OR fertility outcome*[tiab] OR pregnancy outcome*[tiab])

Algemene gegevens

Korte titel (max 40 tekens)	Cystectomie bij Borderline ovariumtumor
Volledige titel (max 100 tekens)	Fertiliteitsparende chirurgie, cystectomie, als behandeling van Borderline ovariumtumor
Versie (eerste versie of herziening van bestaande module op de richtlijndatabase)	1
Submodule van: (indien van toepassing)	Borderline ovariumtumoren
Referentie stijl	Vancouver
Taal (nederlands/engelse vertaling/engels geautoriseerd)	Nederlands
Methode (evidence/consensus)	GRADE
Autorisatiedatum	Dec 2018
Aanbevolen termijn voor herbeoordeling (jaartal)	2021
Tags:	
Zorgproces (Preventie, diagnostiek, behandeling, prognose, screening, nazorg)	
Symptomen (volgens ICPC)	
Aandoening (volgens ICD10)	
Specialisme (relevant voor welke specialismen)	
Trefwoorden (overige relevante termen, maximaal 2)	
Koppelingen andere aanbevelingen	
Gerelateerde modules (die geen onderdeel van de huidige richtlijn zijn)	
Gerelateerde richtlijnen	
Bijlagen	
HTML Bijlagen (welke bijlagen wilt u koppelen, graag juiste naam en volgorde doorgeven)	<i>Denk aan indicatoren, kennishiaten</i>
Hyperlinks (welke hyperlinks wilt u relateren, graag juiste naam en volgorde doorgeven)	<i>Denk aan www.kennisinstituut.nl, link naar patiëntenorganisatie</i>
Bijlagen als bestand (bijv. word of excel)	<i>Denk aan stroomschema</i>