

BORDERLINE OVARYAN TÜMÖRLERDE FERTİLİTE KORUYUCU CERRAHİ

FERTILITY-SPARING MANAGEMENT FOR BORDERLINE OVARIAN TUMORS

Nazlı Topfedaisi Özkan¹, Tayfun Güngör²

ÖZET

Borderline ovaryan tümörler tüm over malignansileri içinde yaklaşık %10-20 sıklıkta görülür. Her yaşta görülebilmekle birlikte en sık tanı yaşı 34-40 yaş arasındadır ve hastaların %34'ü 40 yaş altındadır. Borderline ovaryan tümörlerde fertilitate koruyucu cerrahi bu nedenle önemli bir konudur. Konservatif yaklaşım sonrası gebelik oranı neredeyse %50'dir ve çoğu spontan gebeliktir. Konservatif cerrahide rekürrens oranı daha fazla olmakla birlikte sağkalımı etkilemediği görülmektedir. Önemli konu hangi hastalar için konservatif cerrahinin jinekolog onkologlarca kabul edilebilir olduğudur. Bu nedenle, literatürde yayınlanan güncel verileri tartışarak borderline ovaryan tümörlerde fertilitate koruyucu cerrahi yaklaşımını ve sonuçlarını derledik.

Anahtar Kelimeler: Borderline Ovaryan Tümör; Fertilitate Koruyucu Cerrahi.

ABSTRACT

Borderline ovarian tumours account for 10–20% of all epithelial ovarian cancer. The most frequent age, at diagnosis, of borderline ovarian tumor (BOT) is 34-40, with 34% of patients younger than 40. Fertility-sparing treatment of BOT is therefore an important issue. This conservative treatment increases the rate of recurrence, albeit with no effect on survival. The pregnancy rate is nearly 50%, and most are achieved spontaneously. The question is whether this is acceptable from a gynaecologic oncologic point of view. For this reason, we will discuss recently published studies about the mode of fertility-sparing surgery and its consequences.

Key Words: Borderline Ovarian Tumors; Fertility-sparing Management.

Geliş Tarihi: 18/10/2015

Kabul Tarihi: 31/01/2016

¹Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum, Ankara, Türkiye

²Hitit Üniversitesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum, Çorum, Türkiye

İletişim: Nazlı Topfedaisi Özkan

Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum, Ankara, Türkiye

Tel: 0312 306 50 00

E-posta: drnazliozkan@gmail.com

GİRİŞ

Borderline ovaryan tümör (BOT), ilk olarak 1929 yılında Taylor tarafından tanımlanmış olup, histopatolojik ve klinik olarak benign ve malign ovaryan tümörler arasında olduğu için 'semi-malign' veya 'borderline' ovaryan tümörler olarak adlandırılmıştır (1). 1973 yılında the International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) bu grup tümörlerin histolojik sınıflaması için 'düşük malign potansiyelli karsinom' tanımını kullanmış (2), the World Health Organization (WHO) ise şu anki kullandığımız terminoloji olan BOT tanımını kabul etmiştir (3). BOT'ler tüm over malignansileri içinde yaklaşık %10-20 sıklıkta görülürler. Her yaşta görülebilmekle birlikte en sık tanı yaşı 34-40 yaşarasıdır ve hastaların %34'ü 40 yaş altındadır (4).

Risk Faktörleri

Görülme yaşı dışında, diğer risk faktörleri epitelyal over kanseri risk faktörlerinden farklı değildir. Primer infertilite ve nulliparite BOT için riski artırırken, oral kontraseptif kullanımı, gebelik ve emzirme riski azaltır (5).

Histoloji

Histolojik olarak borderline ovaryan tümörlerde stromal invazyon olmaksızın anormal epitelyal hücre proliferasyonu ile hücresel tabakalaşma görülür. Ayrıca yapısal atipi ve papiller çıkıntı görülebilir (6). BOT'lerde stromal invazyonun olmadığı kabul edilmekle birlikte stromal invazyonun 10 mm²'den az olduğu tümörler de klinik olarak BOT gibi davranırlar ve günümüzde BOT olarak sınıflandırılırlar (7). BOT'lerin %94-95'i müsinöz ve seröz tip iken, geriye kalan %4-5'i ise endometrioid, berrak hücreli, mikst ve transisyonel epitel tipindedir. En sık görülen tip olan seröz BOT'lerin üçte biri bilateraldir. Vakaların %35'inde ekstra-ovaryan peritoneal yayılım görülür ve bunların %40'ı benign, %35'i non-invazive, %25'i ise invaziv peritoneal implantlardır (8). İnvaziv implantlar seröz karsinoma ilerleyebileceği gibi, çoğu implant esas tümör çıkarıldıktan sonra stabil kalır veya gerileme gösterir (9).

Müsinöz borderline ovaryan tümörlerin %85'i intestinal tip, %15'i endoservikal histolojik tiptedir (8,10). Aynı tümör, içerisinde benign yapıdan invazive kadar tüm malignite derecelerini içerebilir ve vakaların %10'unda ekstra-ovaryan difüzyona bağlı psödomikso-ma peritonei görülebilir (11).

Prognostik Faktörler ve Sağkalım

Borderline ovaryan tümörlerde sağkalım genel olarak oldukça iyidir. Hastaların çoğu tanı anında reproduktif çağdadır ve bu hastalarda konservatif yaklaşım tercih edilebilir. Hastalıkta rekürrens ve sağkalım için en önemli prognostik faktör, invaziv ovaryan kanserlerde

olduğu gibi hastalığın FIGO evresidir. Mikropapiller histoloji seröz BOT'ler için ek risk faktörüdür ancak bu risk tartışmalıdır. Kötü prognoz bu histolojik yapının ancak invaziv implantlarla birliktelik gösterdiği zaman olduğu gösterilmiştir (12). Ayhan A. ve ark. yüz vakanın klinik izlemine değerlendirdikleri retrospektif çalışma sonucunda; 30 yaş altı, fertilitte koruyucu cerrahi uygulanan, mikropapiller histolojik yapı ve peritoneal implantları olan hastalarda hastaliksız sağkalımın daha az olduğunu belirlemiştir (13).

Norveç'te 1970-1982 yılları arasında tedavi edilmiş 370 vakanın uzun dönem izleminin sonucunda hastaliksız ve uzun dönem sağkalım için FIGO evresi, histolojik tip ve yaş bağımsız prognostik faktörler olarak belirlenmiştir. Çalışmada 370 hasta için 15 yıllık ortalama sağkalım %89.8 olarak bildirilmiştir (14). Aynı hastaların dahil edildiği farklı bir çalışmada ise hastalar, DNA plöidisi dahil olmak üzere bazı özelliklerine göre iki gruba ayrılmış, düşük risk grubundaki hastalar 40 yaş altı, evre I hastalığı olan, diploid seröz veya müsinöz tümürlü hastalardan oluşmakta iken, yüksek risk grubundaki hastalar 70 yaş üstü, aneuploid seröz veya müsinöz, evre II-III hastalığı olanlar olarak belirlenmiştir (15). Güvenal T. ve ark.'nın yaptığı çok merkezli çalışmada %73.5'i evre I hastalığı olan 539 BOT'lü hastanın 5 yıllık sağkalımı %100 olarak bildirilmiştir (16).

Tanı

Borderline over tümörü olan hastalarda invaziv ovaryan kanseri olan hastalara benzer belirgin semptomlar beklenmez. Birçok hasta asemptomatik olup rutin pelvik muayene sırasında tanı alır. Ancak bazı olgularda abdominal ağrı ve rahatsızlık, üriner semptomlar, bulantı, kilo kaybı gibi semptomlardan en az bir tanesi izlenir (17,18). Bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans görüntüleme ve son zamanlarda transvajinal doppler ultrasonografi borderline ovaryan tümörleri ovaryan karsinomadan ayırt etmeyi öngörebilmek için kullanılan yöntemler olmakla birlikte klinik yararları kısıtlıdır (19).

Borderline ovaryan tümör tanısı cerrahi öncesi konulamadığı gibi, intraoperatif frozen inceleme ile bazen deneyimli bir patolog için bile zor olabilir (1,20). Kesin tanı cerrahi sonrası spesmenin histopatolojik incelemesi ile konulur.

Standart Tedavi Yaklaşımı

Borderline ovaryan tümörlerde evreleme invaziv ovaryan kanserlerle aynı olmakla birlikte, geniş kapsamlı evreleme yapmanın yararı ve uygulanması ile ilgili halen fikir birliği oluşmamıştır. Fertilitte isteği olmayan kadınlarda bütün makroskopik hastalığı çıkardıktan sonra histerektomi ile birlikte bilateral salpingooferek-

tomu, multiple peritoneal biyopsiler, peritoneal yıkama, omentektomi ve/veya appendektomi yapılarak evreleme cerrahisi tercih edilir. Lenf nodu diseksiyonu standart tedavinin bir parçası olmamakla birlikte bazı cerrahlar evrelemeye dahil etmektedir (21).

Erken Evre Borderline Ovaryan Tümörlerde Fertilitate Koruyucu Cerrahi

Borderline ovaryan tümörlerin invaziv ovaryan kanserlere göre daha sık genç hasta popülasyonunda görülmesi nedeni ile fertilitate koruyucu cerrahi önemli bir konudur. Evre Ia hastalık için 10 yıllık sağkalımın yaklaşık %97 olduğu göz önünde bulundurulduğunda, bu hastalar için dikkatli bir evreleme yapıldıktan sonra unilateral salpingo-ooferektomi veya kistektomi oldukça güvenilir görünmektedir. Yine de konservatif yaklaşımda radikal tedaviye göre rekürrens oranının daha yüksek olduğu gösterilmiştir (16,22). Bu nedenle, fertilitate koruyucu cerrahi için seçilen hastanın uzun dönem sağkalımın azalmayacağını ön görmek jinekolog onkologlar için çözülmesi gereken bir sorundur.

Palomba ve ark. evre I unilateral veya bilateral hastalıkta laparoskopik kistektomi ile unilateral salpingo-ooferektomi ve kontralateral kistektomi (bilateral hastalık için) uyguladıkları hastaların izlemlerinde; kistektomi ve salpingo-ooferektomi grubu arasında kümülatif rekürrens hızları arasında anlamlı fark bulunmamıştır, ancak gebelik oranları değerlendirildiğinde oran kistektomi grubunda daha yüksek bulunmuştur (23,24).

Kistektomi yaklaşımı daha önce kontralateral overi alınmış olan hastalarda geride bir miktar over dokusu bırakmak için tercih edilebilir. Preoperatif malignansi düşünülmeyen ve sadece kistektomi yapılmış ve postoperatif borderline tanısı almış fertilitatesini korumak isteyen hastalarda da, intraoperatif rüptür olmadığı keşinse, borderline oluşum kistin içine doğru ise ve kistin dış yüzünde vejetatif uzanım yoksa, lezyon ile cerrahi sınır arasında güvenilir miktarda sağlıklı doku varsa, tüm batın detaylı bir şekilde makroskopik olarak eksplore edilmek şartıyla ilave cerrahi evreleme yapılmadan yakın izleme takip edilebilirler (25). Yapılan çalışmalarda kistektomi sonrası rekürrens için en önemli risk faktörünün pozitif cerrahi sınır ve multifokal hastalık olduğu gösterilmiştir (26).

Konservatif cerrahi yapılacak hastalarda unilateral salpingo-ooferektomi rekürrens riskinin daha düşük olması nedeniyle ilk tercih edilecek yaklaşım olabilir. Operasyon laparoskopik olarak da yapılabileceği gibi bu prosedürde kist rüptürü, intraabdominal dökülme ve abdominal duvara kontaminasyon ile port-side metastaz riski daha yüksektir. Bu risk abondan peritoneal yıkama ve endo-bag kullanılarak azaltılabilir (27,28). Hem laparoskopide hem de laparatomide kist rüptürü

olduğu takdirde yapılacak olan pelvis ve abdomene bol yıkama yapmaktır ancak çalışmalarda kist rüptürü ile tümör rekürrensi arasında bir ilişki gösterilememiştir. Unilateral salpingo-ooferektomi yapılan hastalar diğer overlerinde rekürrens riski olabileceği için yakın izleme takip edilmelidir.

İleri Evre Borderline Ovaryan Tümörlerde Fertilitate Koruyucu Cerrahi

Evre II ve III borderline over tümörlerde konservatif tedavi sonuçları ile ilgili yayınlar mevcuttur. Tüm çalışmaların ortak sonucu bu hastalarda ancak bütün peritoneal implantlar çıkarılabilirse bu opsiyonun göz önünde bulundurulabileceğidir. Eğer tüm non-invaziv implantlar çıkarılabilirse hastalığa bağlı ölüm riski düşüktür. Ancak invaziv implantlar dökümanete edildiyse relaps riski yüksek olacaktır. Zanetta ve ark. çalışmalarında, 339 BOT'lü hastanın ortalama 70 aylık takiplerinin sonuçlarını yayınlamıştır. Fertilitate koruyucu cerrahi yapılmış hastalarda rekürrens oranı (189 vakanın 35'inde; %18.5), radikal tedaviye göre (150 vakanın 7'sinde; %4.7) yüksek bulunmuştur, ancak rekürrens olan vakaların tamamında kurtarım sağlanmıştır. İnvaziv implantları olan 7 hastanın konservatif tedavi sonrası izlemlerinde, 5 hastanın kalan overinde relaps olduğu görülmüştür. Yine aynı çalışmada hastaliksız sağkalım evre I hastalık için %99.6, evre II için %95.8, evre III için %89 olarak belirlenmiştir (29).

Uzan ve ark. ileri evre BOT'lü 41 hastanın konservatif tedavi sonrası klinik izlemlerini değerlendirmiştir. Hastaların 20'sine unilateral salpingo-ooferektomi, 18'ine unilateral kistektomi, 2 hastaya ise bilateral kistektomi yapılmıştır (bir hastanın cerrahisi bilinmiyor). Hastaların üçünde invaziv implantlar olduğu kaydedilmiştir. Hastalar ortalama 57 ay (4-235) takip edilmiş ve sonuç olarak rekürrens riskinin yüksek (%59) ancak sağkalımın mükemmel olduğu (5 yıllık sağkalım %100, 10 yıllık sağkalım %92) görülmüştür. Sadece bir hasta invaziv hastalığa progresyon nedeniyle ölmüştür. On dört hastada, 9'u spontan gebelik olmak üzere toplam 18 gebelik elde edilmiştir (30).

Camatte ve ark. fertilitate koruyucu cerrahi uygulanmış evre II ve III BOT'lü 17 hastanın ortalama 60 aylık takibinde hastalarda %100 sağkalım olduğunu, sadece iki hastada rekürrens olduğunu bildirmiştir (31).

Konservatif Tedavi Sonrası Fertilitate

Borderline ovaryan tümör tanısı almış ve konservatif cerrahi yapılmış 55 hastanın fertilitate sonuçları ve gebelik sayılarının ortalama 61 aylık (22-120 ay) takibi sonucunun değerlendirildiği bir çalışmada, 11 hastanın seksüel olarak inaktif olduğu, fertilitate isteği olan 44 hastanın 23'ünde (%52.3) spontan ve in vitro ferti-

lizasyon yoluyla gebelik elde edildiği bildirilmiştir. Çalışmaya dahil olan hasta grubundan 36 hastaya (%65.5) ooferektomi, 12 hastaya (%21.8) kistektomi, 5 hastaya (%9.1) unilateral ooferektomi ile kontralateral kistektomi ve iki hastaya (%3.6) bilateral kistektomi yapılmıştır. Gebelik elde etme başarısının hasta yaşının genç olması ile korele olduğu gösterilmiş olup, unilateral kistektomi yapılan grupta gebelik elde etme oranının diğer cerrahi yöntemlere oranla daha yüksek olduğu bulunmuştur. Klinik gebelik oranı %54.5 iken, hastaların %41.8'inde canlı doğum elde edilmiştir (32).

Güncel bir meta-analizde ise, 39 çalışma analiz edilmiş, toplam 5105 BOT'lü hastanın 2752'sinin konservatif cerrahi sonrası takip sonuçları değerlendirilmiştir. Konservatif cerrahi olan hastalardan 817'sine unilateral kistektomi, 89'una bilateral kistektomi, 1686'sına unilateral salpingo-ooferektomi ve 118'ine unilateral kistektomi ve kontralateral salpingo-ooferektomi uygulanmıştır. Evre I hastalığı olan hastalar için kümülatif gebelik oranı %61.2 iken, ileri evre hastalık için %57.7 olarak bildirilmiştir (33).

Sonuç

Borderline ovaryan tümörlerde konservatif yaklaşım efektif ve güvenli görülmektedir. Erken evre hastalığa sahip olan ve fertilitate isteği olan kadınlarda uygun ve tercih edilecek bir seçenektir. Hastalar konservatif yaklaşım sonrası yakın takip edildikleri sürece rekürrens erken tespit edilip tedavi edilebilir. Bu şekilde hastalık için sağkalım mükemmel olacaktır. İleri evre hastalıkta konservatif yaklaşımın sağkalımı büyük ölçüde etkilemediği görülmekle birlikte, bu konuda kesin sonuç vermek için literatürdeki çalışma ve hasta sayısı yeterli değildir.

Kaynaklar

1. Taylor H.C. Malignant and semimalignant tumors of the ovary. *Surg Gynecol Obstet.* 1929;48:204–230.
2. Kottmeier HL., Kolstad P., McGarrity K.A. Annual report on results of treatment in gynaecologic cancer, vol. 17. Statements of results obtained in 1969–1972, inclusive. FIGO. Stockholm, Sweden, Editorialoffice, Radiumhemmet, 1973.
3. Serov S.F., Scully R.E. & Sobin L.H. International histological classification of tumors, no9. Histological typing of ovarian tumours. Geneva: World Health Organization, 1973.
4. 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. *Int. J. Cancer.* 2008;123:1897–1901.
5. Tropé C., Davidson B., Paulsen T. et al. Diagnosis and treatment of borderline ovarian neoplasms 'the state of the art'. *Eur J Gynecol Oncol* 2009; 30: 471–482.
6. Prat J. Borderline tumors of the ovary. *Attidella SIGO. Cic. Edit. Int.* 1996;LXXII:403–409.
7. Ren J., Peng Z., Yang K. A clinicopathologic multivariate analysis affecting recurrence of borderline ovarian tumors. *Gynecol Oncol.* 2008;110:162–167.
8. Trillsch F., Mahner S., Ruetzel J. et al, Clinical management of borderline ovarian tumors. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2010;10:1115–1124.
9. Bell D.A., Weinstock M.A., Scully R.E. Peritoneal implants of ovarian serous borderline tumors. Histologic features and prognosis. *Cancer.* 1988;62:2212–2222.
10. Tinelli R., Tinelli A., Tinelli F.G. et al, Conservative surgery for borderline ovarian tumors: a review. *Gynecol Oncol.* 2006;100:185–191. Landoni, F., Sartori, E., Maggino, T., Tisi, G., Vecchione, F. Terapia conservativa nei tumori dell'ovaio. *Oncologia.* 1999;3:1–7.
11. Landoni F, Sartori E., Maggino T., Tisi G., Vecchione F. Terapia conservativa nei tumori dell'ovaio. *Oncologia.* 1999;3:1–7.
12. Chang S.J., Ryu H.S., Chang K.H. et al, Prognostic significance of the micropapillary pattern in patients with serous borderline ovarian tumors. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2008;87:476–481.
13. Ayhan A., Guvendag Guven ES., Guven S., Kucukali T. Recurrence and prognostic factors in borderline ovarian tumors. *Gynecol Oncol* 2005;98(3):439-45.
14. Kaern J., Tropé, C.G., Abeler V.M. ,A retrospective study of 370 borderline tumors of the ovary treated at the Norwegian radium Hospital from 1970 to 1982. A review of clinicopathologic features and treatment modalities.
15. Kaern J., Tropé C.G., Kristensen G.B. et al, DNA ploidy; the most important prognostic factor in patients with borderline tumors of the ovary. *Int J Gynecol Cancer.* 1993;3:349–358.
16. Guvenal T., Dursun P., Hasdemir PS., et al, Effect of surgical staging on 539 patients with borderline ovarian tumors: a Turkish Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol. Oncol.* 2013;131:546-550.
17. Paulsen T., Kaern, J., Kjaerheim, K. et al, Symptoms and referral of women with epithelial ovarian tumors. *Int J Gynaecol Obstet.* 2005;88:31–37. Paulsen, T., Kaern, J., Kjaerheim, K. et al, Symptoms and referral of women with epithelial ovarian tumors. *Int J Gynaecol Obstet.* 2005;88:31–37.
18. Paulsen T. Epithelial ovarian cancer. A clinical epidemiological approach on diagnosis and treatment. *Dissertation, Faculty of Medicine, University of Oslo,* 2007.
19. Hata K., Hata T., Manabe A., Kitao M. Ovarian tumors of low malignant potential: transvaginal Doppler ultrasound features. *Gynecol. Oncol.* 1992;45:259–264.
20. Ilvan S., Ramazaoglu R., Ulker Akyıldız E., Calay Z., Bese T., Oruc N. The accuracy of frozen section (intraoperative consultation) in the diagnosis of ovarian masses. *Gynecol Oncol* 2005;97 (2):395-9.
21. Gershenson DM. Clinical management potential tumors of low malignancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynecol Aug.* 2002;16(4):513-27.
22. 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. *Hum. Reprod. Update.* 2013;19:151–166.

23. Palomba S., Zupi E., Russo T., Falbo A., Del Negro S., Manguso F., Marconi D., Tolino A., Zullo F. Comparison of two fertility-sparing approaches for bilateral borderline ovarian tumours: a randomized controlled study. *Hum. Reprod.* 2007;22:578–585.
24. Palomba S., Falbo A., Del Negro S., Rocca M., Russo T., Cariati F., Annunziata G., Tolino A., Tagliaferri P., Zullo F. Ultra-conservative fertility-sparing strategy for bilateral borderline ovarian tumours: an 11-year follow-up. *Hum. Reprod.* 2010;25:1966–1972.
25. Seracchioli R., Venturoli S., Colombo F., Covoni F., Missiroli S., Bagnoli A. Fertility and tumor recurrence rate after conservative laparoscopic management of young women with early-stage borderline ovarian tumors. *Fertil. Steril.* 2001;76:999–1004.
26. Lim-Tan S.K., Cajigas H.E., Scully R.E. Ovarian cystectomy for serous borderline tumors: a follow-up study of 35 cases. *Obstet Gynecol.* 1988;72:775–781.
27. Fauvet R., Boccaro J., Dufournet C. et al. Laparoscopic management of borderline ovarian tumors: results of a French multicenter study. *Ann Oncol.* 2005;16:403–410.
28. Vandenput I., Amant F., Vergote I. Peritoneal recurrences might be less common in advanced stage serous borderline ovarian tumors that were treated by laparotomy. *Gynecol Oncol.* 2005;98:523.
29. 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. *J. Clin. Oncol.* 2001;19:2658–2664.
30. Uzan C., Kane A., Rey A., Gouy S., Duvillard P., Morice P. Outcomes after conservative treatment of advanced-stage serous borderline tumors of the ovary. *Ann. Oncol.* 2010;21:55–60.
31. Camatte S., Morice P., Pautier P., Atallah D., Duvillard P., Castaigne D. Fertility results after conservative treatment of advanced stage serous borderline tumor of the ovary. *BJOG.* 2002;109:376–380.
32. Kanat-Pektas M., Ozat M., Gungor T., Dikici T., Yilmaz B., Mollamahmutoglu L. Fertility outcome after conservative surgery for borderline ovarian tumors: a single center experience. *Arch Gynecol Obstet* 2011; 284: 1253-8.
33. Vasconcelos I., de Sousa Mendes M. Conservative surgery in ovarian borderline tumours: a meta-analysis with emphasis on recurrence risk. *Eur. J. Cancer.* 2015;51:620–631.