

# Guzy jajnika o granicznej złośliwości

Janina Markowska, Jacek Przemysław Grabowski,  
Wacław Śmierka

## 8.1. Wprowadzenie

W 1929 r. Howard Taylor opisał szczególny przypadek pacjentki z rozsianym w otrzewnej nowotworem jajnika, która przeżyła wiele lat od momentu rozpoznania, mimo zaawansowanego stadium choroby [1]. Ze względu na przebieg kliniczny guz ten nazwano „częściowo złośliwym” (*semi-malignant*) lub „o granicznej złośliwości” (*borderline*). W 1971 r. FIGO (fr. *Fédération Internationale de Gynécologie et d’Obstétrique*), a w 1973 r. Światowa Organizacja Zdrowia (*World Health Organization – WHO*) wyodrębniły grupę nowotworów o powolnym przebiegu klinicznym i bardzo dobrym rokowaniu, nazywając je „guzami jajnika o niskim potencjale złośliwości” lub „guzami o granicznej złośliwości” (*low malignant potential* lub *borderline ovarian tumors*) [2–4]. W 2003 r. w publikacji WHO ustalono nazwę tej grupy jako guzy graniczne jajnika (*borderline ovarian tumors – BOT*) [5].

## 8.2. Epidemiologia i czynniki ryzyka

Guzy jajnika o granicznej złośliwości stanowią 10–20% nowotworów nabłonkowych jajnika. Występują w każdym wieku, jednakże najczęściej są diagnozowane u kobiet przed menopauzą, pomiędzy 34. a 40. rokiem życia [6–8]. Dane o częstości ich występowania w różnych populacjach są rozbieżne, chociaż częściej pojawiają się u kobiet rasy białej [9]. Częstość występowania guzów jajnika o granicznej złośliwości rozpoznawanych w stadium I zaawansowania klinicznego według klasyfikacji FIGO dochodzi do 79%, z czego 60–90% zmian umiejscowiona jest jednostronnie [10, 11]. Zgodnie z aktualnymi doniesieniami, jak również corocznym raportem FIGO (*Annual FIGO World Report*) częstość występowania tych guzów wzrosła w ciągu ostatnich

20 lat o 10–15% [12, 13]. Jest to najprawdopodobniej wynik coraz doskonalszych metod diagnostycznych, w tym coraz dokładniejszych rozpoznań histopatologicznych.

Dotychczas nie wyjaśniono związku między mutacjami w genach *BRCAl/2* a rozwojem guzów jajnika o granicznej złośliwości. Dostępne obserwacje nie potwierdzają ich związku ze zwiększonym ryzykiem zachorowania, autorzy donoszą o wykrywaniu guzów granicznych jedynie incydentalnie u nosicielek tych mutacji [14].

Podobnie jak w przypadku raka jajnika, zaobserwowano związek hormonów płciowych z powstawaniem guzów o granicznej złośliwości. Zachorowalność kobiet, które nie rodziły, jest znacząco niższa w porównaniu z wieloródkami [15]. Wiąże się to najprawdopodobniej z większą liczbą owulacji, w czasie których dochodzi do uszkodzania nabłonka jajnika u kobiet bezdzietnych. W przeciwieństwie do badań nad powstawaniem raka jajnika w przypadku guzów o granicznej złośliwości nie wykazano roli ochronnej antykoncepcji hormonalnej [16].

### 8.3. Patogeneza

W 2004 r. Shih i Kurman [17] zaproponowali model powstawania dwóch typów raka jajnika oparty na morfologicznej i molekularno-genetycznej analizie, rozwinięty w późniejszym czasie przez Sama i Schiller [18]. Według tej teorii guzy typu *border-line* należą do typu pierwszego. Rozwijają się z nabłonka torbieli inkluzyjnych jajnika poprzez zmiany łagodne typu gruczolakotorbielaki (*endometrioma, cystadenoma*). Guzy graniczne jajnika mogą być zmianą prekursorową dla raków o wysokim zróżnicowaniu (*low-grade*): raków surowicznych, endometrioidalnych, jasnokomórkowych i przejściowych (guz Brennera).

Liczne doniesienia wskazują na znaczącą rolę mutacji w genach *BRAF* i *KRAS* w rozwoju guzów jajnika o granicznej złośliwości. Geny te uczestniczą w szlaku transdukcji sygnału mitogennego MEK/ERK/MAPK (*mitogen extracellular signal kinase/extracellular signal regulated kinase/mitogen-activated protein kinase*) [19]. Mutacje *BRAF* lub *KRAS* stwierdzane są w 47–60% surowicznych granicznych guzach jajnika, a wg niektórych badaczy wykryto je nawet w 88% preparatów histologicznych z tym typem nowotworu [18, 20, 21]. Nie ma jednoznacznych wyników co do obecności mutacji *BRAF* i *KRAS* w implantach; wg niektórych badaczy są obecne w 25% guzów o granicznej złośliwości i mają związek z mutacją stwierdzaną w guzie pierwotnym [22]. Wyżej wymienione mutacje obserwowane są również w rakach jajnika charakteryzujących się wysokim zróżnicowaniem komórek *low-grade*. Według modelu Ueda i wsp. [23] mutacje *KRAS* lub *BRAF* mogą działać komplementarnie w rozwoju surowiczego guza granicznego; aktywacja *BRAF* może być wczesnym zdarzeniem somatycznym w przekształceniu torbielako-gruczolaka jajnika poprzez guz graniczny w raka jajnika o wysokim zróżnicowaniu komórek (*low-grade*) [17, 18, 24–27]. Hipoteza ta, nazwana teorią transformacji, pozostaje w zgodności z tzw. teorią dualistyczną (*two pathway*) powstawania surowiczego raka jajnika, która opisuje różnice w pochodzeniu raka jajnika o wysokim (*low-grade*) oraz niskim stopniu zróżnicowania (*high-grade*) obejmująca wyżej wspomniane podobieństwa pomiędzy

wysoko zróżnicowanymi rakami jajnika, a guzami jajnika o granicznej złośliwości [25, 28]. Teoria ta została sformułowana na podstawie analizy histologicznej raków jajnika powstałych w wyniku zezłośliwienia guzów granicznych, wśród których zdecydowanie częściej obserwowano raki o wysokim zróżnicowaniu komórek. W ostatnich badaniach obejmujących ponad 1000 chorych z guzami granicznymi jajnika analiza rozpoznania histopatologicznego u pacjentek, u których doszło do transformacji w raka jajnika, nie wykazała jednak różnic w częstości występowania raków niezależnie od stopnia zróżnicowania komórek [29].

Ponadto w BOT stwierdza się mutacje w *PTEN*, *ERBB2*, niestabilność mikrosatelitarną, mutacje w genach naprawy DNA-*MMR* (*mismatch repair*) oraz mutacje w *ARID1A*, które wiążą się z powstaniem raków endometrioidalnych i jasnokomórkowych na podłożu endometriozy.

### **8.4. Obraz kliniczny i rozpoznanie**

Guzy jajnika o granicznej złośliwości nie wiążą się z charakterystycznymi objawami. Jedna trzecia pacjentek nie zgłasza żadnych dolegliwości [30]. Ucisk w podbrzuszu, zwiększone parcie na mocz, zwiększenie obwodu lub bóle brzucha pojawiają się najczęściej wraz z powiększaniem się guza. Wzdęcia, zaparcia, uczucie sytości wiążą się z zaawansowanym stadium choroby, a wywołane są przez zmiany nowotworowe lokalizujące się w obrębie przewodu pokarmowego [10].

Ultrasonografia przezpochwowa jest badaniem z wyboru ułatwiającym rozpoznanie. Najczęściej uwidacznia się zmianę cystyczną wypełnioną surowiczym lub śluzowym płynem. Niekiedy widoczne są również struktury brodawkowate. W badaniu z zastosowaniem metody Dopplera zarówno wskaźnik oporu (*resistance index* – RI; średnia wartość 0,45), jak i pulsacji (*pulsatility index* – PI; średnia wartość 0,67) są jednak niższe od wartości tych parametrów obserwowanych w rakach inwazyjnych [31]. Ostatecznego rozpoznania guza jajnika o granicznej złośliwości dokonuje się na podstawie badania histopatologicznego preparatów uzyskanych w trakcie leczenia operacyjnego.

Stadium zaawansowania klinicznego guzów jajnika o granicznej złośliwości definiuje się wg klasyfikacji FIGO, analogicznie jak w przypadkach raka jajnika. Opiera się ona na ocenie śródoperacyjnej rozległości procesu nowotworowego, przedoperacyjnym badaniu ginekologicznym oraz diagnostyce obrazowej: ultrasonografii (przezpochwowej, brzusznej), ocenie radiologicznej płuc, względnie tomografii komputerowej lub rezonansie magnetycznym – badaniach niekiedy niezbędnych do wykrycia przerzutów.

### **8.5. Histopatologia**

Kryterium histologiczne rozpoznania guzów jajnika o granicznej złośliwości opiera się na proliferacji komórek nabłonka z aktywnością mitotyczną i atypią jąder,

tworzeniu wyrosły brodawkowatych, ale z zachowaną warstwowością i bez naciekania podścieliska [32]. Tak zwane mikroinwazje, o największym wymiarze do 3 mm i powierzchni nieprzekraczającej 10 mm<sup>2</sup>, mogą jednak występować w guzach jajnika o granicznej złośliwości, zwłaszcza w typie surowiczym [33, 34]. Szczególną cechą guzów granicznych są implanty otrzewnowe, które zaliczane są do kryteriów rozpoznania BOT wg wytycznych WHO. Charakterystyczne są głównie dla typów surowiczego i śluzowego oraz dzieli się na [35, 36]:

- nieinwazyjne:
  - nabłonkowe – tworzą rozrosty egzo- lub endofityczne bez odczynu pościeliska,
  - desmoplastyczne – utworzone są z grupy komórek lub struktur podobnych do gruczolów, zlokalizowane na otrzewnej lub pod nią z odczynem zapalnym podścieliska [33, 37];
- inwazyjne (10%) utworzone z brodawkowatych struktur; w sposób chaotyczny naciekają prawidłową architekturę narządu lub też tworzą zgrupowanie komórek nabłonka z drobnobrodawkowatą budową; niekiedy otoczone pustą przestrzenią; ich obecność związana jest z gorszą prognozą [38]. Zgodnie z klasyfikacją WHO z 2014 r. guzy jajnika o granicznej złośliwości oraz z inwazyjnymi implantami włączone zostały do grupy raka jajnika o wysokim zróżnicowaniu komórek (*low-grade*) [39].

Podtypy histologiczne guzów jajnika o granicznej złośliwości to:

- surowicze (37–50%) – charakteryzują się drobnobrodawkowymi zmianami (10%), często z inwazyjnymi wszczepami, obustronnymi oraz pozajajnikowymi zmianami, są związane z gorszym rokowaniem [39];
- śluzowe (38–52%):
  - jelitowe – jednostronne, nierzadko w powiązaniu z *pseudomyxoma peritonei*;
  - często obecne zmiany w wyrostku robaczkowym,
  - wewnątrzszłyjkowe;
- endometrioidalne (1,1–3,5%) – rozwijające się zazwyczaj w okresie okołomenopauzalnym; często współistnieją z endometriozą, hiperplazją lub rakiem endometrium;
- jasnokomórkowe (< 1%).

## **8.6. Leczenie**

Leczenie operacyjne jest leczeniem z wyboru w guzach jajnika o granicznej złośliwości. Celem jest całkowite usunięcie widocznych zmian nowotworowych oraz ocena stanu zaawansowania choroby. Standardowym postępowaniem jest dokładna inspekcja jamy brzusznej po przeprowadzonym cięciu podłużnym w linii środkowej brzucha, ponadto obustronne usunięcie przydatków, sieci większej, pobraniu płynu do badania cytologicznego, jak również wykonaniu biopsji otrzewnej w okolicy miednicy, ścian brzucha oraz przepony [11, 41]. Całkowite usunięcie macicy pozostaje tematem dyskusji, jednakże jego zasadność szczególnie dotyczy guzów endometrioidalnych, u których obserwuje się równoczesne zmiany błony śluzowej macicy. W przypad-

ku guza śluzowego zaleca się usunięcie wyrostka robaczkowego. W zależności od rozległości procesu nowotworowego mogą być konieczne dodatkowe procedury, jak usunięcie fragmentu jelita [42]. Systematyczna limfadenektomia obejmująca węzły chłonne miedniczne i paraaortalne, jeśli takowe nie są zmienione makroskopowo, nie jest zalecana. Zgodnie z wynikami licznych badań klinicznych niewykonanie limfadenektomii nie wiązało się z niekorzystnym wpływem dla pacjentek, biorąc pod uwagę ryzyko nawrotu choroby lub przeżycia [38, 43, 44].

W przypadkach kobiet w wieku rozrodczym oraz we wczesnym stadium choroby niektóre ze standardowo zalecanych procedur są przedmiotem ciągłej dyskusji. U tych pacjentek można rozważyć operację oszczędzającą, w trakcie której zachowuje się zdrowy jajnik lub przynajmniej część jajnika oraz macicę. Warunkiem wykonania tego typu zabiegu jest dokładna inspekcja jamy brzusznej (*staging*). W sytuacji obustronnych zmian jajników dokonuje się resekcji guzów z zachowaniem zdrowej tkanki jajnika. Niemniej jednak w wyżej wymienionych sytuacjach operacja uzupełniająca obejmująca wszystkie standardowe procedury zalecane w guzach jajnika o granicznej złośliwości powinna zostać przeprowadzona po zakończeniu planowania rodziny. Niewykonanie takiej operacji wiąże się z podwyższonym ryzykiem wystąpienia wznowy, o czym należy pacjentkę wraz z jej rodziną dokładnie poinformować [45–48].

Coraz większą rolę w leczeniu guzów granicznych odgrywa laparoscopia, która w wielu przypadkach pozwala na przeprowadzenie dokładnej inspekcji jamy brzusznej. W szczególności we wczesnych stadiach zaawansowania choroby może stanowić bezpieczną alternatywę. Niemniej jednak w przypadku obecności podejrzanych zmian poza przydatkami nadal jest zalecana klasyczna laparotomia. Laparoscopia również jest często preferowana przez same pacjentki, które uważają ją za mniej obciążającą. Jednakże w niektórych badaniach wiąże się ona z częstszym występowaniem wznów niż po klasycznej laparotomii.

W ostatnich latach w leczeniu adiuwantowym guzów jajnika o granicznej złośliwości dyskutowane były radioterapia oraz chemioterapia. W leczeniu systemowym próbowano stosować analogi platyny, paklitaksel oraz wewnątrztrzewnową terapię hipertermiczną (*hyperthermic intraperitoneal chemotherapy* – HIPEC), którą aplikowano pacjentkom z guzem śluzowym typu jelitowego oraz *Pseudomyxoma peritonei* [49]. Biorąc pod uwagę fakt, iż większość pacjentek diagnozowana jest we wczesnym stadium zaawansowania choroby, co wiąże się samoistnie z bardzo dobrym rokowaniem, nie ma u nich wskazań do stosowania terapii adiuwantowej. Ponadto dostępne wyniki badań wykazały znaczącą oporność guzów jajnika o granicznej złośliwości na chemioterapię oraz brak istotnych długoterminowych korzyści związanych z jej zastosowaniem [46, 50, 51]. Nie należy zapominać, że leczenie systemowe często wiąże się z dużą toksycznością oraz – co również obserwowano – paradoksalnie częstszym odsetkiem wznów w grupie pacjentek, u których stosowano chemioterapię. Reasumując – obecnie nie zaleca się leczenia adiuwantowego w guzach jajnika o granicznej złośliwości.

Szczególną sytuację prezentują w aspekcie dalszego leczenia guzy jajnika o granicznej złośliwości wraz z inwazyjnymi implantami. Od 2014 r. zgodnie z zaleceniami WHO zaklasyfikowano je jako raki jajnika o wysokim zróżnicowaniu komórek

(*low-grade*) [39]. Dotychczas nie ma jednak doniesień precyzujących proces leczenia w tych przypadkach.

Nie ma jednoznacznych danych dotyczących leczenia wznów guzów jajnika o granicznej złośliwości. Leczeniem z wyboru pozostaje leczenie chirurgiczne mające na celu całkowite usunięcie zmian nowotworowych [40]. Również w przypadku wznowy w formie zlokalizowanej można rozważyć leczenie oszczędzające płodność pacjentki, oczywiście biorąc pod uwagę wyższe ryzyko kolejnych wznów. Analogicznie, także w tych przypadkach zaleca się operację uzupełniającą po zakończeniu planowania rodziny. Jeśli wznowa występuje w postaci transformacji w kierunku raka jajnika o niskim stopniu zróżnicowania komórek (*low-grade*), zaleca się odpowiednie leczenie chirurgiczne, jak również chemioterapię stosowaną w tej chorobie.

## **8.7. Rokowanie i obserwacja**

Guzy jajnika o granicznej złośliwości charakteryzują się bardzo dobrym rokowaniem. Odsetek 5-letniego i 10-letniego całkowitego przeżycia wynosi odpowiednio 95% i 80–90%. Odsetek nawrotów wynosi 7,8%. Systematyczny przegląd wykazał, iż 37,1% nawrotów jest diagnozowanych w ciągu pierwszych dwóch lat, 37,8% w ciągu 5 lat i 10,4% nawet w czasie dłuższym niż 10 lat [52]. Rokowanie uzależnione jest od wielu czynników, spośród których najistotniejszym jest stadium zaawansowania choroby [11]. Pięcioletnie przeżycie w stadium I osiąga 100% w porównaniu ze stadium II/III, w którym mieści się pomiędzy 65% a 87%. Analiza częstości występowania wznów w zależności od pierwotnego stadium zaawansowania choroby wykazuje znaczące różnice, odpowiednio 2,1% dla FIGO I oraz 14,4% dla FIGO IV [8]. Niektórzy autorzy wiążą drobnobrodawkowate zmiany obserwowane w surowicznych guzach z wyższym ryzykiem wystąpienia wznowy osiągającym 30–40%. Mikroinwazja w surowicznych oraz śluzowych guzach jajnika o granicznej złośliwości również wiąże się z podwyższonym ryzykiem wznowy i oscyluje wokół 25%. Niektóre badania wiążą *Pseudomyxoma peritonei* współwystępujące ze śluzowym guzem o typie jelitowym z gorszym rokowaniem [39, 46, 53].

Rozpoznanie guzów jajnika o granicznej złośliwości opiera się na zmianach obejmujących jajniki, jednakże rokowanie determinowane jest przez zmiany nowotworowe wychodzące poza obręb przydatków. Szczególnie istotne znaczenie ma to w przypadkach pacjentek z inwazyjnymi implantami, które znajdują się u 20% spośród tych kobiet [39, 54]. U chorych w II i III stadium zaawansowania choroby wg FIGO oraz inwazyjnymi implantami odsetek 5- i 10-letnich przeżyć wynosi odpowiednio 85% i 55%. W metaanalizie opartej na 4129 pacjentkach w zaawansowanym stadium choroby, ale bez inwazyjnych implantów obserwowano 7-letnie przeżycie na poziomie 93,3% [33]. Zezłośliwienie obserwowane jest w 20–30% wszystkich wznów, szczególnie odległych czasowo, po 10 latach lub późniejszych. Jednakże w tych przypadkach wznowa zwykle traktowana jest jako nowy nowotwór różniący się biologicznie od guza pierwotnego [55]. Według wielu autorów obecność inwazyjnych implantów jest jednym z najistotniejszych izolowanych czynników wpływających

na rokowanie pacjentek [56]. Z tego względu bardzo istotna jest dalsza obserwacja pacjentek. Zgodnie z wcześniej wspomnianą nową klasyfikacją WHO guzy jajnika o granicznej złośliwości wraz z inwazyjnymi implantami odpowiadają rakowi jajnika o wysokim zróżnicowaniu komórek. Niemniej jednak brak dotychczas konkretnych wytycznych dotyczących leczenia tych pacjentek.

Kolejnymi istotnymi czynnikami są jakość i zakres leczenia operacyjnego. Niecałkowite usunięcie guza znacząco podwyższa ryzyko wystąpienia wznowy oraz pogarsza rokowanie pacjentek. Szczególnie dobrze uwidacznia to porównanie 5-letnich przeżyć po cytoredukcji całkowitej oraz z pozostawieniem resztek osiągające odpowiednio 83% oraz 26% [38]. Retrospektywna analiza przeprowadzona w ramach badania ROBOT (*Retrospective Multicenter Outcome Survey in Borderline Tumors*) wykazała 71-procentowy wzrost ryzyka nawrotu choroby u pacjentek, które poddały jednostronnemu usunięciu przydatków. Usunięcie wyłącznie zmiany z pierwotnie zajętego chorobą jajnika wiązało się z największym ryzykiem wznowy [45]. Ryzyko nawrotu jest znamienne wyższe u kobiet, u których przeprowadzono operację zachowawczą, chociaż w przypadku nawrotu w większości histologicznie pozostają BOT. Zwłaszcza w tej grupie pacjentek, które zdecydowały się na operację oszczędzającą, należy dokładnie przedyskutować ryzyko nawrotu choroby, jak również wykonanie operacji uzupełniającej po zakończeniu planowania rodziny.

W większości przypadków rozpoznanie guza jajnika o granicznej złośliwości następuje w trakcie lub po przeprowadzonej operacji. Z tego względu bardzo istotne jest badanie histopatologiczne, od którego zależy zakres przeprowadzonej operacji. Ponadto ostateczny wynik leczenia chirurgicznego, czyli całkowite usunięcie guza, zależy od umiejętności lekarza przeprowadzającego zabieg. Z tego względu zalecane jest kierowanie pacjentów do wyspecjalizowanych centrów onkologii ginekologicznej, które gwarantują wysoko wyspecjalizowany zespół w ramach różnych specjalności.

Długoterminowa obserwacja zalecana jest u wszystkich pacjentek z guzami jajnika o granicznej złośliwości. Szczególnie istotna jest u kobiet w zaawansowanych stadiach choroby, niecałkowitej operacji lub operacjach oszczędzających płodność. Ponadto kobiety z guzami charakteryzującymi się zmianami drobnobrodawkowatymi lub mikroinwazją wymagają regularnych badań ginekologicznych równocześnie z kontrolą ultrasonograficzną. W niektórych przypadkach konieczne może być wykonanie tomografii komputerowej lub badania rezonansem magnetycznym. Mimo że dostępne dane nie potwierdzają skuteczności CA125 w monitorowaniu choroby, zaleca się kontrolowanie tego parametru, szczególnie w aspekcie transformacji w kierunku raka jajnika.

### Piśmiennictwo

1. Taylor HC Jr. Malignant and semimalignant tumors of the ovary. *Surg Gynecol Obstet* 1929; 48: 204-230.
2. Seidman JD, Soslow RA, Vang R i wsp. Borderline ovarian tumors: diverse contemporary viewpoints on terminology and diagnostic criteria with illustrative images. *Hum Pathol* 2004; 35: 918-933.
3. Bell DA, Longacre TA, Prat J i wsp. Serous borderline (low malignant potential, atypical proliferative) ovarian tumors: workshop perspectives. *Hum Pathol* 2004; 35: 934-948.

4. Silverberg SG, Bell DA, Kurman RJ i wsp. Borderline ovarian tumors: key points and workshop summary. *Hum Pathol* 2004; 35: 910-917.
5. Tavassoli FA, Devilee P. Pathology and genetics of tumors of the breast and female genital organs. IARC Press, Lyon, France 2003.
6. Silva EG, Gershenson DM, Malpica A i wsp. The recurrence and the overall survival rates of ovarian serous borderline neoplasms with noninvasive implants is time dependent. *Am J Surg Pathol* 2006; 30: 1367-1371.
7. Behtash N, Modares M, Abolhasani M i wsp. Borderline ovarian tumours: clinical analysis of 38 cases. *J Obstet Gynecol* 2004; 24: 157-160.
8. Sherman ME, Mink PJ, Curtis R i wsp. Survival among women with borderline ovarian tumors and ovarian carcinoma: a population-based analysis. *Cancer* 2004; 100: 1045-1052.
9. Harlow BL, Weiss NS, Lofton S. Epidemiology of borderline ovarian tumors. *J Natl Cancer Inst* 1987; 78: 71-74.
10. Tropé C, Davidson B, Paulsen T i wsp. Diagnosis and treatment of borderline ovarian "the state of the art". *Eur J Gynecol Oncol* 2009; 30: 471-482.
11. du Bois A, Ewald-Riegler N, du Bois O, Harter P. Borderline tumors of the ovary – a systematic review. *Geburtsh Frauenheil* 2009; 69: 807-833.
12. Skirnisdottir I, Garmo H, Wilander E i wsp. 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.
13. Heintz AP, Odicino F, Maisonneuve P i wsp. Carcinom of the ovary. W: 26th Annual Report on the results of treatment in gynecological cancer. Pecorelli S (red.). *Int J Gynecol Obstet* 2006; 95: 161-192.
14. Pal T, Permuth-Wey J, Betts JA i wsp. BRCA1 and BRCA2 mutations account for a large proportion of ovarian carcinomas cases. *Cancer* 2005; 104: 2807-2816.
15. Ness RB, Cramer DW, Goodman MT i wsp. Infertility, fertility drugs and ovarian cancer: a pooled analysis of case-control studies. *Am J Epidemiol* 2002; 155: 217-224.
16. Collaborative Group on Epidemiological Studies of Ovarian Cancer, Beral V, Doll R, Hermon C i wsp. Ovarian cancer and oral contraceptives; collaborative reanalysis of data from 45 epidemiological studies including 23,257 women with ovarian cancer and 87303 controls. *Lancet* 2008; 371: 303-314.
17. Peyssonnaud C, Eychene A. The Raf/MEK/ERK pathway: new concepts of activation. *Biol Cell* 2001; 93: 53-62.
18. Wong KK, Tsang YT, Deavers MT i wsp. BRAF mutation is rare in advanced stage low-grade ovarian serous carcinoma. *Am J Pathol* 2010; 177: 1611-1617.
19. Sieben NL, Macropoulos P, Roemen GM i wsp. In ovarian neoplasms, BRAF, but not KRAS mutations are restricted to low-grade serous tumors. *J Pathol* 2004; 202: 336-340.
20. Ho CL, Kurman RJ, Dehari R i wsp. Mutations of BRAF and KRAS precede the development of ovarian serous borderline tumors. *Cancer Res* 2004; 64: 6915-6918.
21. Ueda M, Toji E, Noda S. Germ line and somatic mutations of BRAF V599E in ovarian carcinoma. *Int J Gynecol Can* 2007; 17: 794-797.
22. Mayr D, Hirschmann A, Lohrs U i wsp. KRAS and BRAF mutations in ovarian tumors: a comprehensive study of invasive carcinomas, borderline tumors and extraovarian implants. *Gynecol Oncol* 2006; 103: 883-887.
23. Gershenson DM, Wong KK. The continuum of serous low malignant potential and low-grade serous carcinomas of the ovary. *Educational Book. Dis Markers* 2007; 23: 377-387.
24. Kurman RJ, Shihle M. Pathogenesis of ovarian cancer: lesson from morphology and molecular biology and their clinical implications. *Int J Gynecol Pathol* 2008; 27: 151-160.

25. Meinhold-Heerlein I, Bauerschlag D, Hilpert F i wsp. Molecular and prognostic distinction between ovarian carcinoma of varying grade and malignant potential. *Oncogene* 2005; 24: 1053-1065.
26. du Bois A, Ewald-Riegler N, de Gregorio N i wsp. Retrospective multicenter outcome survey in borderline ovarian tumors (ROBOT; AGO-OVAR OP.5). A study of the AGO Study Group. Abstract presented at the 17th International Meeting of the European Society of Gynaecological Oncology. *Int J Gynecol Cancer* 2011; 21 Suppl 3: 18.
27. Coumbos A, Sehouli J, Chekerov R i wsp. Clinical management of borderline tumours of the ovary: results of a multicentre survey of 323 clinics in Germany. *Br J Cancer* 2009; 100: 1731-1738.
28. Zanetta G, Rota S, Lissoni A i wsp. Ultrasound, physical examination and CA125 measurement for the detection of recurrence after conservative surgery for early borderline ovarian tumors. *Gynecol Oncol* 2001; 81: 63-66.
29. Hart WR. Borderline epithelial tumors of the ovary. *Mod Pathol* 2005; 18 Suppl. 2: S33-50.
30. Seidman JD, Kurman RJ. Ovarian serous borderline tumors: a critical review of the literature with emphasis on prognostic indicators. *Hum Pathol* 2000; 31: 539-557.
31. Bell DA, Scully RE. Ovarian serous borderline tumors with stromal microinvasion: a report of 21 cases. *Hum Pathol* 1990; 21: 397-403.
32. Bell KA, Smith Sehdev AE, Kurman RJ. Refined diagnostic criteria for implants associated with ovarian atypical proliferative serous tumors (borderline) and micropapillary serous carcinomas. *Am J Surg Pathol* 2001; 25: 419-432.
33. Shihle M, Kurman RJ. Molecular pathogenesis of ovarian borderline tumors: new insights and old challenges. *Clin Cancer Res* 2005; 11: 7273-7279.
34. Kane A, Uzan C, Rey A i wsp. Secondary surgery in patients with serous low malignant potential ovarian tumors with peritoneal implants. *Int J Gynecol Cancer* 2010; 20: 346-352.
35. Morice P, Camatte S, Rey A i wsp. Prognostic factors for patients with advanced stage serous borderline tumors of the ovary. *Ann Oncol* 2003; 14: 592-598.
36. Kurman R. WHO classification of tumors of female reproductive organs. IARC Press, Lyon 2014; 18-19.
37. Silva EG, Gershenson DM, Malpica A, Deavers M. The recurrence and the overall survival rates of ovarian serous borderline neoplasms with noninvasive implants is time dependent. *Am J Surg Pathol* 2006; 30: 1367-1371.
38. Trillsch F, Mahner S, Ruetzel J i wsp. Clinical management of borderline ovarian tumors. *Expert Rev Anticancer Ther* 2010; 10: 1115-1124.
39. du Bois A, Ewald-Riegler N, du Bois O i wsp. Borderline tumors of the ovary – a systematic review. *Geburtsh Frauenheil* 2009; 69: 807-833.
40. Alves S, Mohamed F, Yadegarfar G i wsp. Prospective longitudinal study of quality of life following cytoreductive surgery and intraperitoneal chemotherapy for pseudomyxoma peritonei. *Eur J Surg Oncol* 2010; 36: 1156-1161.
41. Harter P, Gershenson D, Lhomme C i wsp. Gynecologic Cancer InterGroup (GCIg) Consensus Review for Ovarian Tumors of low malignant potential. (borderline ovarian tumors). *Int J Gynaecol Cancer* 2014; 24 (9 Suppl 3): S5-S8.
42. Markowska J, Kornafel J, Koralewski K i wsp. Zalecenia Polskiego Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej dotyczące nabłonkowych nowotworów jajnika: raka jajnika oraz guzów o granicznej złośliwości PTGO.
43. Morice P, Camatte S, El Hassan J i wsp. Clinical outcome and fertility after conservative treatment of ovarian borderline tumors. *Fertil Steril* 2001; 75: 92-96.
44. du Bois A, Ewald-Riegler N, de Gregorio N i wsp. Borderline tumors of the ovary: a cohort study of the Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) Study Group. *Eur J Cancer* 2013; 49: 1905-1914.

45. Mancari R, Tomasi-Cont N, Sarno MA i wsp. Treatment options for pregnant women with ovarian tumors. *Int J Gynaecol Cancer* 2014; 24: 967-972.
46. Amant F, Halaska MJ, Fumagolli i wsp. Gynecologic cancers in pregnancy. Guidelines of a second international consensus meeting. *Int J Gynaecol Cancer* 2014; 24: 394-403.
47. Loungnarath R, Causeret S, Bossard N i wsp. Cytoreductive surgery with intraperitoneal chemohyperthermia for the treatment of pseudomyxoma peritonei: A prospective study. *Dis Colon Rectum* 2005; 48: 1372-1379.
48. Longacre TA, McKenney JK, Tazelaar HD i wsp. Ovarian serous tumors of low malignant potential (borderline tumors):outcome based study of 276 patients with long-term (> or = 5-year) follow up. *Am J Surg Pathol* 2005; 29: 707-723.
49. Gershenson DM, Sun CC, Bodurka D i wsp. Recurrent low-grade serous ovarian carcinoma is relatively chemoresistant. *Gynecol Oncol* 2009; 114: 48-52.
50. Shih KK, Zhou QC, Aghajanian C i wsp. Patterns of recurrence and role of adjuvant chemotherapy in stage II-IV serous ovarian borderline tumors. *Gynecol Oncol* 2010; 119: 270-273.
51. Zanetta G, Rota S, Chiari S i wsp. 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.
52. Morice P, Uzan C, Fauvet R i wsp. Borderline ovarian tumour: pathological diagnostic dilemma and risk factors for invasive or lethal recurrence. *Lancet Oncol* 2012; 13: e103-e115.
53. Kane A, Uzan C, Rey A i wsp. Secondary surgery in patients with serous low malignant potential ovarian tumors with peritoneal implants. *Int J Gynecol Cancer* 2010; 20: 346-352.
54. Ortiz BH, Ailawadi M, Colitti C i wsp. Second primary or recurrence? Comparative patterns of p53 and K-ras mutations suggest that serous borderline ovarian tumors and subsequent serous carcinomas are unrelated tumors. *Cancer Res* 2001; 61: 7264-7267.