

Piotr Sobiczewski¹, Jolanta Kupryjańczyk², Beata Śpiewankiewicz¹

Guzy jajnika o granicznej złośliwości – diagnostyka, leczenie i obserwacja po leczeniu

Borderline ovarian tumors – diagnosis, treatment and follow-up

Опухоли яичников пограничной злокачественности – диагностика, лечение и наблюдение после лечения

¹ Klinika Ginekologii Onkologicznej, Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie, Polska

² Zakład Patologii i Diagnostyki Laboratoryjnej, Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie, Polska

Adres do korespondencji: Piotr Sobiczewski, Klinika Ginekologii Onkologicznej, Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, ul. W.K. Roentgena 5, 02-781 Warszawa, tel.: +48 601 304 301, e-mail: sobiczewskipiotr7@gmail.com

¹ Department of Gynecologic Oncology, Maria Skłodowska-Curie Institute of Oncology in Warsaw, Poland

² Department of Pathology and Laboratory Medicine, Maria Skłodowska-Curie Institute of Oncology in Warsaw, Poland

Correspondence: Piotr Sobiczewski, Department of Gynecologic Oncology, Maria Skłodowska-Curie Institute of Oncology, W.K. Roentgena 5, 02-781 Warsaw, Poland, tel.: +48 601 304 301, e-mail: sobiczewskipiotr7@gmail.com

Streszczenie

Guzy o granicznej złośliwości stanowią około 20% guzów jajnika. Kryteriami rozpoznania są: brak destrukcyjnego naciekania podścieliska, nawarstwianie komórek nabłonka, umiarkowana aktywność mitotyczna i nienasilona atypia jądrowa. Podstawową metodą leczenia jest chirurgia. Wskazania do leczenia radykalnego to starszy wiek pacjentki i znaczne zaawansowanie choroby. Zakres operacji powinien obejmować usunięcie macicy z przydatkami i wszystkich makroskopowych ognisk nowotworu oraz staging, w którego skład wchodzi: pobranie płynu z otrzewnej, usunięcie sieci, biopsje otrzewnej. Leczenie adiuwantowe nie jest rekomendowane, z wyjątkiem przypadków, w których obecne są wszczepy inwazyjne. Ponad 50% chorych z guzami o granicznej złośliwości to kobiety w wieku rozrodczym – u nich leczenie powinno uwzględniać chęć zachowania płodności. Leczenie oszczędzające polega na usunięciu zmian nowotworowych z zachowaniem macicy i przynajmniej fragmentu jednego jajnika oraz oceną stopnia zaawansowania. Obserwacja po leczeniu powinna być wieloletnia, ponieważ nawroty mogą występować po kilku, a nawet kilkunastu latach. Chore z czynnikami ryzyka (zaawansowany stopień FIGO, obecność implantów, niepełny staging lub pozostawiona masa resztkowa nowotworu) przez 2 pierwsze lata powinny mieć kontrole co 3–4 miesiące, a następnie co 6 miesięcy. Podobną obserwację zaleca się u pacjentek po leczeniu oszczędzającym, zwłaszcza że największy odsetek nawrotów występuje w ciągu 2 lat po operacji. Częstość nawrotów wynosi około 10–11%. Najczęściej są to wznowy typu granicznego, niemniej około 30% nawrotów ma charakter inwazyjny (2,5–3% transformacji złośliwej). Leczenie oszczędzające wiąże się z wyższym ryzykiem nawrotu (nawet 35%), jednak wznowy mają charakter graniczny i są skutecznie leczone chirurgicznie. Wystąpienie wznowy inwazyjnej wiąże się ze złym rokowaniem.

Słowa kluczowe: guzy graniczne, leczenie chirurgiczne, nawroty, obserwacja po leczeniu

Abstract

Tumors of borderline malignancy account for approximately 20% of all ovarian tumors. Their diagnostic criteria mainly include: the absence of destructive stromal invasion, stratification of epithelial cells, moderate mitotic activity and non-intensified nuclear atypia. The mainstay of treatment is surgery. Indications for radical treatment include older patient's age and considerable advancement of the disease. The surgery should involve hysterectomy with salpingo-oophorectomy and removal of all macroscopic tumor foci as well as staging, which includes: peritoneal fluid sampling, omentectomy and peritoneal biopsy. Adjuvant treatment is not recommended except for cases with invasive implants. Over 50% of patients with borderline tumors are women at the child-bearing age. In these patients, the wish to preserve fertility should be considered.

Conservative treatment consists of tumor removal, preservation of the uterus and at least a part of one ovary as well as staging. The follow-up period should be long since the disease can recur after several or even a dozen or so years. Patients with risk factors (advanced FIGO stage, presence of implants, incomplete staging or a residual tumor mass) should be followed every 3–4 months for the first 2 years, and subsequently, every 6 months. A similar follow-up pattern is recommended in patients after conservative treatment, particularly because most recurrences typically occur within the first 2 years after surgery. The total frequency of relapse is approximately 10–11%. These cases usually involve recurring borderline tumors, but approximately 30% are invasive (2.5–3% of malignant transformation). Conservative treatment is associated with a higher risk of relapse (up to 35%). However, in such cases, tumors are usually of borderline malignancy and can be effectively managed surgically. Invasive relapse is associated with poor prognosis.

Key words: borderline tumors, surgical treatment, relapse, follow-up

Содержание

Опухоли пограничной злокачественности составляют 20% опухолей яичников. Диагностическими критериями являются: отсутствие деструктивного отека стромы, наращивание эпителиальных клеток, умеренная митотическая активность и ядерная атипия. Основным методом лечения является хирургическое вмешательство. Показанием для радикального лечения является пожилой возраст пациентки и существенный прогресс заболевания. Область операции должна включать удаление матки с придатками и всех макроскопических очагов опухоли, а также «staging», включающий: взятие перитонеальной жидкости, удаление сетки, перитонеальную биопсию. Адъювантная терапия не рекомендуется, за исключением случаев наличия инвазивных имплантатов. Более 50% больных с опухолями пограничной злокачественности являются женщины детородного возраста – у них лечение должно учитывать желание сохранить репродуктивную функцию. Сохраняющее лечение включает удаление опухолевых изменений с сохранением матки и, как минимум, фрагмента одного яичника и оценку стадии развития. Наблюдение после лечения должно быть долгосрочным, поскольку рецидивы могут выступать через несколько или даже через более чем 10 лет. У пациентов с факторами риска (продвинутая стадия FIGO, наличие имплантатов, неполный «staging» или оставленная остаточная масса опухоли) в течение первых 2-х лет должен проводиться контроль через каждые 3–4 месяца, а затем через каждые 6 месяцев. Аналогичное наблюдение рекомендуется у пациенток после сохраняющего лечения, тем более, что самый высокий процент рецидивов приходится на первые 2 года после операции. Частота рецидивов составляет примерно 10–11%. Чаще всего это граничные рецидивы, но примерно 30% рецидивов являются инвазивным (2,5–3% злокачественной трансформации). Сохраняющее лечение связано с более высоким риском рецидива (даже до 35%), но рецидивы являются пограничными и эффективно лечатся хирургическим путем. Возникновение инвазивного рецидива связано с плохим прогнозом.

Ключевые слова: пограничные опухоли, хирургическое лечение, рецидив, наблюдение после лечения

WSTĘP

Guzy o granicznej złośliwości zostały po raz pierwszy opisane przez Taylora w 1929 roku – jako tzw. guzy półzłośliwe (*semimalignant tumors*). W 1973 roku Światowa Organizacja Zdrowia (*World Health Organization*, WHO) wyodrębniła je jako oddzielną grupę nabłonkowych guzów jajnika^(1,2).

Podstawowymi kryteriami rozpoznania guzów granicznych, które stanowią około 20% guzów jajnika, są: brak destrukcyjnego naciekania podścieliska, nawarstwianie komórek nabłonka, umiarkowana aktywność mitotyczna i nienasiłona atypia jądrowa⁽³⁾. Guzy graniczne występują u pacjentek około 10 lat młodszych niż chore z rakiem jajnika, a rokowanie jest znacznie lepsze niż w guzach złośliwych. Choroba rozpoznawana jest zwykle w I stopniu klinicznego zaawansowania według FIGO, a przeżycia 5-letnie wynoszą 95–97%. Nieco niższe przeżycia 10-letnie (75–95%) są związane z występowaniem późnych nawrotów, nawet po wielu latach⁽⁴⁾. W stopniach klinicznego zaawansowania II i III, czyli w około 20–25% przypadków, zmiany nowotworowe wykraczają poza jajniki, najczęściej w postaci

INTRODUCTION

Borderline tumors were first described by Taylor in 1929 as so-called semimalignant tumors. In 1973, the World Health Organization (WHO) distinguished them as a separate group of epithelial ovarian tumors^(1,2).

The basic criteria for the diagnosis of borderline tumors, which account for approximately 20% of all ovarian tumors, are: the absence of destructive stromal invasion, stratification of epithelial cells, moderate mitotic activity and non-intensified nuclear atypia⁽³⁾. Patients with borderline tumors are generally 10 years younger than those with ovarian carcinoma, and the prognosis is much more favorable than in malignant tumors.

The disease is usually diagnosed in FIGO stage I and 5-year survival rates amount to 95–97%. Slightly lower 10-year survival rates (75–95%) are associated with late recurrences, even after many years⁽⁴⁾. In stages II and III, i.e. in approximately 20–25% of cases, neoplastic lesions spread beyond the ovaries, usually in the form of implants within the peritoneum or omentum. In these cases, 5-year survival rates range from 65 to 87%⁽⁴⁾.

wszczepów w obrębie otrzewnej lub sieci. Przeżycia 5-letnie wynoszą wówczas 65–87%⁽⁴⁾.

W populacji europejskiej najczęstszą postacią histologiczną guzów o granicznej złośliwości jest postać surowicza, stanowiąca ponad 50% przypadków, a następnie śluzowa – około 40%. Pozostałe typy, czyli jasnokomórkowy, endometrioidalny i Brennera, występują znacznie rzadziej, w około 10% przypadków^(3,4). Postacie histopatologiczne przedstawiono w tab. 1.

Leczenie guzów o granicznej złośliwości – przede wszystkim zakres operacji u kobiet młodych, ocena stopnia zaawansowania (staging), wybór metody operacyjnej (laparotomia/laparoskopia), a także leczenie nawrotów – pozostaje przedmiotem dyskusji.

DIAGNOSTYKA PRZEDOPERACYJNA

Ponad 50% chorych zgłaszających się do lekarza prezentuje jeden lub więcej z następujących objawów: wzdęcia i rozpieranie w podbrzuszu, powiększenie brzucha, nieregularne krwawienia, bóle miednicy⁽⁴⁾. U większości pacjentek rozpoznanie następuje w wyniku badania ultrasonograficznego, które wykazuje obecność podejrzanego guza jajnika. Obrazy ultrasonograficzne w przypadku guzów surowicznych i śluzowych typu szyjkowego są dość charakterystyczne: pokazują najczęściej obecność torbieli z wyrostkami endo- i/lub egzofitycznymi, najczęściej bez

The most common histotype of borderline tumors in the European population is the serous form, which accounts for over 50% of cases. It is followed by the mucinous borderline type (about 40% of cases). The remaining types, i.e. clear-cell, endometrioid and Brenner tumors, are much rarer (approximately 10% of cases)^(3,4). The histotypes are presented in Tab. 1.

Borderline tumor treatment, particularly its extent in young women, staging and surgical technique (laparotomy/laparoscopy) as well as managing recurrences, remain debatable issues.

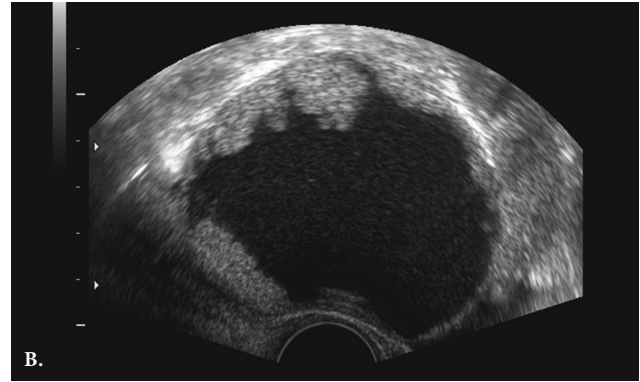
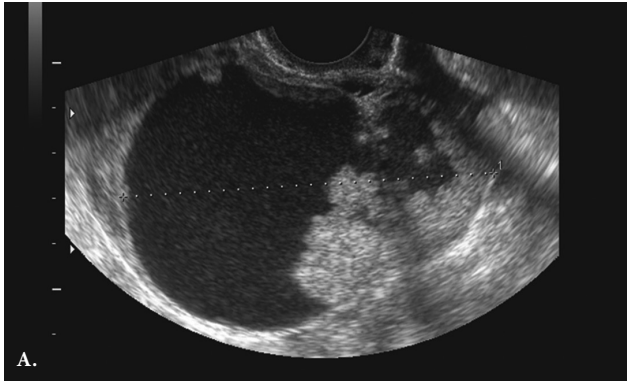
PREOPERATIVE DIAGNOSIS

Over 50% of patients manifest at least one of the following symptoms: flatulence and distension in the hypogastric region, enlarged abdomen, bleeding irregularities and pelvic pain⁽⁴⁾. Tumors are usually detected during an ultrasound scan that shows the presence of a suspicious ovarian mass. Ultrasound images of serous and endocervical-like mucinous tumors are relatively typical: they show cysts with endo- and/or exophytic projections, usually with no other signs of malignancy (Fig. 1 A, B). Increased fluid volume (ascites) is observed in fewer than 30% of cases⁽⁴⁾. Mucinous intestinal tumors tend to be larger (even about 20 cm in diameter) and exhibit different sonographic features. They frequently present as unilateral and multilocular

| Typ <i>Type</i> | Podtyp <i>Subtype</i> | Dodatkowe cechy/podtypy histopatologiczne <i>Additional features/histological subtypes</i> |
|---|---|---|
| Surowiczny <i>Serous</i> | Surowiczny – 90% <i>Serous – 90%</i> Mikrobrodawkowy (<i>micropapillary</i>) – 10% <i>Micropapillary – 10%</i> | 1. Około 10% – mikroinwazja: (naciekanie <5 mm ² lub w przypadku mnogich ognisk <10 mm ²) <i>1. Approximately 10% – microinvasion: (infiltration <5 mm² or in multiple foci <10 mm²)</i> 2. Około 20% – wszczyepy (<i>implanty</i> *): • nieinwazyjne (90%) , nabłonkowe lub desmoplastyczne • inwazyjne (10%) <i>2. Approximately 20% – implants*:</i> • <i>noninvasive (90%), epithelial or desmoplastic</i> • <i>invasive (10%)</i> |
| Śluzowy <i>Mucinous</i> | Jelitowy – 85% <i>Gastrointestinal type – 85%</i> Szyjkowy – 15% (dawniej: mullerowski, obecnie według WHO surowiczno-śluzowy) <i>Endocervical type – 15%</i> (formerly known as Mullerian-type, currently referred to as seromucinous by the WHO) | Około 4% – rak śród nabłonkowy <i>Approximately 4% – intraepithelial carcinoma</i> |
| Endometrialny <i>Endometrial</i> | | |
| Jasnokomórkowy <i>Clear cell carcinoma</i> | | |
| Brennera <i>Brenner tumor</i> | | |

* Według klasyfikacji Bella.
* According to Bell's classification

Tab. 1. Najczęstsze postaci histologiczne guzów granicznych
Tab. 1. The most common histotypes of borderline tumors



Ryc. 1. Guz o granicznej złośliwości – typ surowiczy
Fig. 1. Borderline tumor – serous type

innych cech złośliwości (ryc. 1 A, B). Zwiększoną ilość płynu (*ascites*) obserwuje się u mniej niż 30% chorych⁽⁴⁾. Guzy śluzowe typu jelitowego mają z reguły większą średnicę (nawet około 20 cm) i odmienne cechy ultrasonograficzne. Najczęściej obrazują się jako jednostronne torbiele wielokomorowe (ryc. 2). Obecność obustronnych torbieli budzi podejrzenie zmian przerzutowych, najczęściej z przewodu pokarmowego⁽⁴⁾.

Poziom markera CA-125 powyżej normy (>35 UI/ml) stwierdza się jedynie u około 50% chorych z guzami granicznymi^(3,4). Coraz powszechniej oznaczany marker HE4 (*human epididymis protein 4*) i test ROMA (Risk of Malignancy Algorithm), jak wskazują również badania przeprowadzone w Centrum Onkologii w Warszawie (CO), pozwalają różnicować guzy graniczne i wczesny stopień zaawansowania raka jajnika (FIGO I/II)⁽⁶⁾.

Badania w CO w Warszawie wykazały, że przedoperacyjna ocena szeregu czynników, takich jak morfologia guza w badaniu ultrasonograficznym, wiek chorych, poziom markera CA-125, badanie przepływów naczyniowych (indeksu oporności – *resistance index*, RI) oraz obecność lub brak płynu w miednicy, umożliwia różnicowanie guzów granicznych i przypadków raka jajnika⁽⁶⁾. Niemniej jednak rozpoznanie musi zostać potwierdzone badaniem histopatologicznym.

LECZENIE CHIRURGICZNE

Leczenie chirurgiczne chorych z guzami jajnika powinno się odbywać w ośrodkach mających możliwość przeprowadzenia badania śródoperacyjnego. Dotyczy to przede wszystkim pacjentek, u których w trakcie diagnostyki przedoperacyjnej stwierdza się podejrzone cechy guza: obecność wyrosła endo- lub egzofitycznych, podejrzenie zmian o typie śluzowym, podwyższone wartości markerów, pozytywny test ROMA czy cechy wodobrzusza.

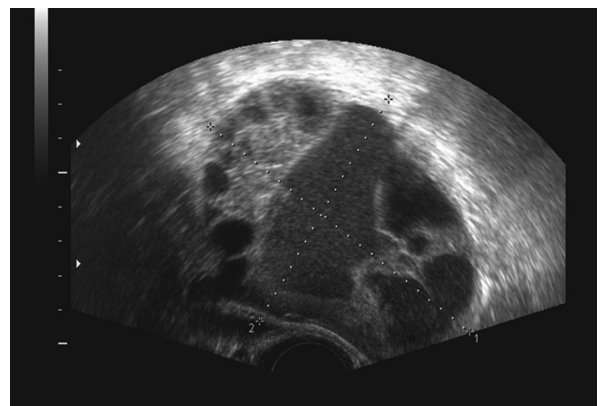
Wskazaniami do leczenia radykalnego są przede wszystkim starszy wiek pacjentki i znaczne zaawansowanie choroby. Zabieg powinien być wykonany z cięcia podłużnego, które pozwala na dokładną inspekcję wizualną i palpacyjną

cysts (Fig. 2). The presence of bilateral cysts suggests metastatic tumors, usually from the gastrointestinal tract⁽⁴⁾. Elevated CA-125 levels (>35 UI/mL) are found in merely 50% of patients with borderline tumors^(3,4). The more and more common HE4 biomarker (human epididymis protein 4) and ROMA test (Risk of Malignancy Algorithm) enable one to discriminate between borderline tumors and early ovarian carcinoma (FIGO I/II), which has also been demonstrated by studies conducted in the Institute of Oncology in Warsaw⁽⁵⁾.

The studies conducted in this Institute have also revealed that preoperative assessment of various parameters, such as tumor sonomorphology, patients' age, CA-125 level, vascular flow evaluation (resistance index, RI) as well as the presence or absence of fluid in the pelvis, enables borderline tumors to be distinguished from ovarian carcinoma⁽⁶⁾. Nonetheless, the diagnosis must be verified by histological evaluation.

SURGICAL TREATMENT

Surgical treatment of borderline ovarian tumors should be conducted in centers where frozen section is available. This primarily concerns patients with suspicious features



Ryc. 2. Guz o granicznej złośliwości – typ śluzowy jelitowy
Fig. 2. Borderline tumor – mucinous intestinal type

całej jamy brzusznej. Zakres operacji powinien obejmować usunięcie macicy z przydatkami i wszystkich makroskopowych ognisk nowotworu oraz staging, w którego skład wchodzi: pobranie płynu z otrzewnej, usunięcie sieci, biopsje otrzewnej^(3,7). Zakres operacji i stagingu przedstawiono w tab. 2.

Usunięcie macicy nie zawsze jest niezbędne, zwłaszcza przy zmianach ograniczonych do jajników, niemniej jest wskazane w przypadku postaci endometrioidalnej guza (należy wówczas przynajmniej zweryfikować endometrium)^(3,7).

W guzach typu surowiczego u około 20% chorych istnieje ryzyko zmian w postaci implantów, najczęściej w obrębie sieci i otrzewnej jamy brzusznej i miednicy, a zatem usunięcie sieci i dokładna inspekcja całej jamy brzusznej są w tych przypadkach szczególnie istotne. Wszczypty mają w 90% charakter nieinwazyjny. Wszczypty inwazyjne stanowią jedynie około 10% przypadków, lecz ich obecność wiąże się z gorszym rokowaniem, więc leczenie chirurgiczne powinno polegać na usunięciu wszystkich makroskopowych ognisk nowotworu^(7,8).

Większość ośrodków nie wykonuje rutynowo usunięcia węzłów chłonnych, mimo że formalnie stanowi ono element stagingu; częstość zmian w węzłach chłonnych jest bowiem niewielka, zwłaszcza we wczesnych stopniach zaawansowania, i nie przekracza kilku procent⁽⁷⁾. Ponadto znaczenie prognostyczne zmian węzłowych – oprócz pojedynczych przypadków pacjentek, u których stwierdza się zmiany inwazyjne – jest niewielkie; przeważnie zmiany te odpowiadają ogniskom guza granicznego typu surowiczego. Etiopatogeneza zmian węzłowych nie jest do końca jasna.




of the tumor determined preoperatively, such as the presence of endo- or exophytic projections, suspicion of a mucinous lesion, increased tumor marker levels, positive ROMA test or ascites.

Indications for radical treatment mainly include the older patient's age and considerable advancement of the disease. The surgery should be performed via the longitudinal access since it enables thorough visual inspection and palpation of the entire abdominal cavity. The procedure should involve hysterectomy with salpingo-oophorectomy and removal of all macroscopic tumor foci as well as staging which includes: peritoneal fluid sampling, omentectomy and peritoneal biopsy^(3,7). The extent of surgery and staging are presented in Tab. 2.

Hysterectomy is not always necessary, particularly when lesions are limited to the ovaries. However, it is indicated in endometrioid tumors (in this case, the endometrium should be at least examined and verified)^(3,7).

Approximately 20% of patients with serous tumors are at risk of implants, usually in the omentum as well as the abdominal and pelvic peritoneum. That is why omentectomy and careful inspection of the entire abdominal cavity are particularly important in these cases. Implants are noninvasive in 90% of cases. Invasive ones account for only 10% of cases, but their presence is associated with worse prognosis. Surgical treatment should therefore consist in the removal of all macroscopic tumor foci^(7,8).

Lymphadenectomy is not performed on a routine basis in most centers despite the fact that, formally, it is one of the elements of staging. This is because nodal involvement

| Leczenie radykalne <i>Radical treatment</i> | Leczenie oszczędzające <i>Conservative treatment</i> | |
|--|---|---|
| <div style="text-align: center;"></div> <ul style="list-style-type: none"> • Usunięcie przydatków ± macicy* <i>Salpingo-oophorectomy ± hysterectomy*</i> • Usunięcie widocznych ognisk nowotworu, implantów <i>Removal of macroscopic tumor foci, implants</i> • Usunięcie wyrostka robaczkowego w guzach śluzowych? <i>Appendectomy in mucinous tumors?</i> <p>Staging:</p> <ul style="list-style-type: none"> • badanie cytologiczne płynu z otrzewnej <i>cytological evaluation of peritoneal washings</i> • wycinki z otrzewnej <i>peritoneal sampling</i> • usunięcie sieci <i>omentectomy</i> | <div style="text-align: center;"></div> <p>Guzy jednostronne <i>Unilateral tumors</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Jednostronne usunięcie przydatków <i>Unilateral salpingo-oophorectomy</i> • Wyłuszczenie guza <i>Tumor enucleation</i> <p>Staging – jak w leczeniu radykalnym <i>Staging – as in radical treatment</i></p> | <div style="text-align: center;"></div> <p>Guzy obustronne <i>Bilateral tumors</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Jednostronne usunięcie przydatków i wyłuszczenie guza przeciwległego jajnika <i>Unilateral salpingo-oophorectomy and enucleation of the tumor in the contralateral ovary</i> • Obustronne wyłuszczenie guzów jajnika <i>Bilateral enucleation of ovarian tumors</i> <p>Staging – jak w leczeniu radykalnym <i>Staging – as in radical treatment</i></p> |

* Usunięcie macicy lub weryfikacja endometrium w guzach endometrioidalnych.

* Hysterectomy or endometrial verification in endometrioid tumors.

Tab. 2. Leczenie chirurgiczne

Tab. 2. Surgical treatment

Częstość ich występowania koreluje z przechodzeniem guza poza torebkę; najprawdopodobniej mechanizm nie jest „przerzutowy”, lecz – przynajmniej w części przypadków – związany z drenażem płynu otrzewnowego zawierającego komórki powierzchni guza do układu chłonnego^(9, wyniki własne niepublikowane).

LECZENIE OSZCZĘDZAJĄCE

Ponad 50% pacjentek z guzami o granicznej złośliwości to chore w wieku rozrodczym, u których leczenie powinno uwzględniać chęć zachowania płodności. Leczenie oszczędzające polega na usunięciu zmian nowotworowych z zachowaniem macicy i przynajmniej fragmentu jednego jajnika oraz oceną stopnia zaawansowania. Zakres stajingu jest podobny jak w przypadku leczenia radykalnego, w postaci endometrioidalnej zaleca się weryfikację endometrium^(7,10). Leczenie oszczędzające wiąże się z wyższym ryzykiem wznowy miejscowej w pozostawionych jajnikach i stanowi niezależny czynnik ryzyka nawrotu, co potwierdzono w szeregu badań^(10–12). Wyłuszczenie torbieli jest związane z najwyższym ryzykiem nawrotu miejscowego (około 25–35%) i z tego względu powinno być wykonywane przede wszystkim w przypadku zmian obustronnych i u chorych z jednym jajnikiem⁽¹²⁾. Należy jednak brać pod uwagę, że leczenie ultraszczędzające daje możliwość zachowania większej ilości tkanki jajnikowej, co powinno przekładać się na większą szansę zajścia w ciążę, a przy niewielkich zmianach jednostronnych typu surowiczego wyłuszczenie torbieli może być wystarczające do uzyskania radykalizmu operacyjnego^(4,12).

W guzach typu surowiczego zmiany mogą jednak obejmować oba jajniki – nawet w 30% przypadków. Dlatego ważną rolę odgrywa dokładne badanie ultrasonograficzne, które pozwala wykryć charakterystyczne zmiany i zaplanować zakres operacji. W przypadku zmian obustronnych zaleca się wyłuszczenie guzów, jeśli zabieg taki daje szansę na kompletne usunięcie zmian. W zależności od wielkości torbieli i szans na oszczędzenie zdrowego fragmentu jajnika zabieg może polegać na obustronnym wyłuszczeniu torbieli albo jednostronnym usunięciu przydatków i wyłuszczeniu torbieli z przeciwległego jajnika^(4,11,12). Sposoby postępowania przedstawiono w tab. 2.

W guzach śluzowych zaleca się raczej jednostronne usunięcie przydatków – ze względu na duże rozmiary torbieli i wyższe ryzyko nawrotu w postaci inwazyjnej, zwłaszcza w przypadkach raka śródnabłonkowego. Guzy śluzowe typu jelitowego są poza tym jednostronne, w odróżnieniu od guzów typu szyjkowego (surowiczo-śluzowych), które częściej obejmują oba jajniki, a ich obraz kliniczny jest bardziej zbliżony do typu surowiczego. Wykonywanie biopsji makroskopowo niezmiennego drugiego jajnika wydaje się dyskusyjne. Wykrywanie zmian w ten sposób jest bowiem mało efektywne, a jednocześnie wiąże się z wyższym ryzykiem zrostów, co może mieć negatywny wpływ na późniejszą prokreację^(4,11,12).

is infrequent, particularly in early stages; it is found in not more than several per cent of cases⁽⁷⁾. Furthermore, the prognostic value of nodal involvement is low (apart from single cases of patients with invasive lesions). These lesions usually correspond to foci of serous borderline tumor. The etiopathogenesis of nodal involvement is not fully understood. Its occurrence correlates with tumor spreading beyond the capsule. Probably the mechanism is not “metastatic” but, at least in certain cases, associated with the drainage of peritoneal fluid containing tumor surface cells into the lymphatic system^(9, author's own unpublished findings).

FERTILITY-SPARING TREATMENT

Over 50% of patients with borderline tumors are women at the child-bearing age. The treatment should therefore address their wish to preserve fertility. Conservative treatment consists in tumor removal, preservation of the uterus and at least a part of one ovary as well as staging. The extent of staging is similar to that in the radical approach; endometrial verification is recommended for endometrioid tumors^(7,10).

Conservative treatment is associated with a higher risk of local relapse in the spared ovaries and constitutes an independent risk factor of recurrence, which has been confirmed in a number of studies^(10–12). Cystectomy is associated with the highest risk of local relapse (approximately 25–35%). That is why it should be conducted mainly in the case of bilateral lesions and in patients with only one ovary⁽¹²⁾. It must be remembered, however, that ultra-conservative treatment helps preserve greater amounts of ovarian tissue, which should translate to higher chances of pregnancy, and that when small unilateral serous tumors are detected, cystectomy can be sufficient to obtain surgical radicality^(4,12).

However, serous lesions can affect both ovaries even in 30% of cases. That is why a careful ultrasound examination, which enables one to detect typical lesions and plan surgical strategy, plays such an important role. Cyst enucleation is recommended for bilateral tumors if such a procedure can lead to complete removal of lesions. Depending on the size of cysts and chances for preserving healthy ovarian tissue, the procedure can involve bilateral cystectomy or unilateral salpingo-oophorectomy and cystectomy in the contralateral ovary^(4,11,12). Surgical strategies are presented in Tab. 2. As for mucinous tumors, unilateral salpingo-oophorectomy is preferred since these lesions tend to be large and the risk of relapse in an invasive form, particularly intraepithelial carcinoma, is higher. Moreover, more common mucinous intestinal tumors are unilateral, in contrast to endocervical-like tumors (seromucinous lesions), whose clinical picture more resembles that of a serous type. Biopsy of macroscopically normal contralateral ovary seems debatable. Detection of lesions in this way is relatively ineffective and associated with a higher risk of adhesions, which can negatively affect fertility^(4,11,12).

Zgodnie z protokołem postępowania w większości ośrodków zaleca się usunięcie wyrostka robaczkowego u pacjentek z guzami śluzowymi – jako niezbędny element stajingu, mający na celu wykluczenie pierwotnych zmian nowotworowych w przewodzie pokarmowym. W świetle aktualnych doniesień, mówiących o bardzo niskim odsetku zmian w makroskopowo niezmiennym wyrostku, zwłaszcza w przypadku torbieli śluzowych ograniczonych do jajnika, wydaje się jednak, że ma to niewielkie znaczenie⁽¹³⁾. Wyjątek stanowi sytuacja kliniczna, kiedy podczas operacji stwierdza się cechy *pseudomyxoma*, co w większości przypadków wskazuje na punkt wyjścia z przewodu pokarmowego – wtedy usunięcie wyrostka robaczkowego jest konieczne (informacja ustna – J. Prat, Congress ESGO 2015, Nicea).

Zgodność wyniku badania śródoperacyjnego z ostatecznym wynikiem histopatologicznym wynosi w guzach granicznych 62–67%, co wiąże się z niewłaściwym rozpoznaniem części przypadków jako guzów łagodnych (*underdiagnosis*) lub złośliwych (*overdiagnosis*)^(14–16).

W sytuacjach wątpliwych, zwłaszcza u kobiet młodych nieposiadających dzieci, należy raczej ograniczyć się do postępowania oszczędzającego i poczekać na ostateczny wynik badania histopatologicznego. Celowe jest przeprowadzenie z pacjentką rozmowy przed operacją i przedstawienie jej ewentualnych opcji postępowania, z uwzględnieniem korzyści i ewentualnego ryzyka leczenia oszczędzającego. Pozwala to uniknąć potencjalnych nieporozumień i daje możliwość podpisania przez chorą świadomej zgody na proponowany rodzaj zabiegu. W przypadku guzów o granicznej złośliwości jest to szczególnie istotne, ponieważ leczenie często wymaga indywidualizacji; nie każda młoda chora musi wyrażać chęć leczenia oszczędzającego, nawet we wczesnym stopniu zaawansowania, ponieważ może nie akceptować nawet niewielkiego ryzyka nawrotu. W innej sytuacji, gdy zmiany wykraczają poza narząd rodny, lecz wszczepy nie mają charakteru inwazyjnego, nie wyklucza to definitywnie oszczędzenia narządu rodowego – oczywiście po uzgodnieniu postępowania z pacjentką i uwzględnieniu jej planów prokreacyjnych^(10,17).

Rozpoznanie guza granicznego wymaga od patologa dużego doświadczenia. Często wskazane jest skonsultowanie preparatów w ośrodku referencyjnym, gdzie zmiana rozpoznania może dotyczyć nawet 23% pacjentek^(12,16). Rekonsultacja jest wskazana zwłaszcza w przypadku rzadkich postaci histologicznych, a także guzów surowicznych typu mikrobrodawkowatego, mikroinwazji czy guzów śluzowych z elementami raka śród nabłonkowego (*carcinoma intraepitheliale*). Ma to znaczenie praktyczne zwłaszcza dla młodych pacjentek, u których decyzja o ewentualnym rozszerzeniu operacji lub włączeniu leczenia uzupełniającego w przypadku niewłaściwej diagnozy może mieć nieodwracalne skutki.

LAPAROSKOPIA

Zastosowanie techniki małoinwazyjnej w leczeniu torbieli jajnika jest opcją szczególnie atrakcyjną u kobiet

According to the management protocol, most centers recommend appendectomy in patients with mucinous tumors as an important element of staging aiming at the elimination of primary neoplastic lesions in gastrointestinal tract. In light of current reports concerning a very low percentage of lesions in the macroscopically normal appendix, particularly in mucinous cysts limited to the ovary, it seems of little usefulness⁽¹³⁾. An exception is a situation in which pseudomyxoma is diagnosed intraoperatively, which most often indicates the gastrointestinal origin; appendectomy is essential in this situation (personal communication – J. Prat, Congress ESGO 2015, Nicea).

The agreement of intraoperative evaluation with the final histological diagnosis ranges from 62% to 67%, which is associated with diagnostic pitfalls in certain tumors considered as either benign (underdiagnosis) or malignant (overdiagnosis)^(14–16).

In doubtful cases, particularly in young childless women, it is advisable to limit the procedure to conservative surgery and wait for the final histological verification. It is important to inform the patient about possible management options prior to surgery and explain benefits and risks associated with fertility-sparing treatment. This helps avoid certain misunderstandings and enables patients to express informed consent to a given type of surgery. This is particularly important in borderline tumors since their treatment must frequently be individualized. Not every young patient, even in the early stage of disease, wants to accept even the slight risk of relapse associated with conservative surgery. In another situation, if lesions spread beyond the reproductive organ but implants are noninvasive, fertility-sparing treatment is not definitely impossible; certainly, patients must agree to such a procedure beforehand and their family planning must be included^(10,17).

The identification of a borderline tumor requires considerable pathological experience. It is frequently recommended to consult specimens in a reference center where the diagnosis may be changed in even 23% of cases^(12,16). Such consultation is indicated particularly in rare histological forms as well as in micropapillary serous tumors, microinvasion or mucinous tumors with intraepithelial carcinoma components. This is of practical relevance particularly in young patients, in whom the decision about a more extensive surgery or implementation of adjuvant treatment can have irreversible consequences if the diagnosis is not accurate.

LAPAROSCOPY

The minimally invasive technique in the treatment of ovarian cysts is an attractive option for young women. This is associated with an excellent aesthetic effect, rapid recovery and considerably reduced surgical trauma. As current reports state, laparoscopy can be safely applied in certain cases provided that the principles of oncological rules are followed and the material is removed in endo bags^(18–20). However, one should also consider a higher risk of rupture

młodych – ze względu na świetny efekt kosmetyczny, szybszą rekonwalescencję i znacznie mniejszy uraz chirurgiczny. W świetle aktualnych doniesień w wybranych przypadkach można stosować laparoskopię bez większego ryzyka dla chorej, pod warunkiem zachowania zasad aseptyki onkologicznej i usuwania materiału w workach endo bag^(18–20). Należy jednak brać pod uwagę wyższe ryzyko pęknięcia większych torbieli, zatem torbiele podejrzone o średnicy powyżej 5 cm powinny być raczej operowane klasycznie. Większa częstość nawrotów miejscowych wiąże się raczej z samym postępowaniem oszczędzającym niż z zastosowaniem techniki małoinwazyjnej^(20,21).

RESTAGING

Z analizy piśmiennictwa wynika, że kompletny staging jest wykonywany jedynie u 12–41% chorych z guzami granicznymi, co potwierdza się również w materiale chorych kierowanych do CO w Warszawie⁽²²⁾. Na tak niski odsetek wpływają różne czynniki: niewystarczająca diagnostyka przedoperacyjna, niska czułość lub brak badania śródoperacyjnego i czynnik ludzki (związany z zespołem operacyjnym). Niepełny staging jest w wielu doniesieniach czynnikiem zwiększonego ryzyka nawrotu i może po prostu odzwierciedlać nieradykalny charakter zabiegu, aczkolwiek nie ma wpływu na przeżycia całkowite^(22,23).

U chorych reoperowanych odsetek pozytywnych wyników wynosi około 24% i dotyczy głównie guzów surowicznych. U chorych z guzami śluzowymi, zwłaszcza typu jelitowego, restaging nie wpływa na zmianę stopnia zaawansowania⁽²²⁾. Restaging jest wskazany głównie w guzach typu surowiczego, w przypadku obecności wszczepów inwazyjnych albo pozostawionej masy nowotworu czy też podejrzenia niezwerifikowanych zmian w obrębie otrzewnej w trakcie pierwotnej operacji^(22–25).

OBSERWACJA PO LECZENIU

Obserwacja po leczeniu powinna być wieloletnia, ponieważ w guzach granicznych wznowy mogą występować po kilku, a nawet kilkunastu latach.

Chore z czynnikami ryzyka, takimi jak zaawansowany stopień FIGO, obecność implantów, niepełny staging lub pozostawiona masa resztkowa nowotworu, powinny mieć kontrole co 3–4 miesiące przez okres 2 lat, a następnie co 6 miesięcy. Obecność mikroinwazji, choć jej znaczenie jako czynnika rokowniczego jest dyskusyjne, skłania do ścisłej obserwacji, podobnie jak obecność zwiększonej ilości płynu (*ascites*) w jamie brzusznej lub miednicy^(26–28). W CO w Warszawie chore takie poddaje się częstszej kontroli, zwłaszcza że są to nieliczne przypadki, a obserwacja w ramach jednego ośrodka daje szansę na analizę wartości prognostycznej tych czynników. Podobną obserwację zaleca się u chorych po leczeniu oszczędzającym – w grupie tej największy odsetek nawrotów występuje w ciągu pierwszych 2 lat po operacji.

of larger cysts, so suspicious lesions larger than 5 cm in diameter should be removed rather via classical approach. The increased frequency of recurrences is associated with the conservative nature of the procedure rather than with the use of minimal access technique^(20,21).

RESTAGING

Literature reviews indicate that complete staging is performed only in 12–41% of patients with borderline tumors, which is also confirmed in the material of the Institute of Oncology in Warsaw⁽²²⁾. Such a low value is a result of various factors: insufficient preoperative diagnostic workup, low sensitivity or the lack of intraoperative examination and the human factor (associated with a surgical team). Incomplete staging is a risk factor of relapse in numerous reports. It can simply reflect the non-radical nature of surgery and does not affect overall survival^(22,23).

In re-operated patients, the percentage of positive results amounts to approximately 24% and mainly concerns serous tumors. In patients with mucinous tumors, particularly of the intestinal type, restaging does not affect the stage of the disease⁽²²⁾. Restaging is indicated mainly in serous tumors, when invasive implants are detected, in patients with a residual tumor mass or if non-verified peritoneal lesions are suspected during primary surgery^(22–25).

FOLLOW-UP

The follow-up should be long since borderline tumors can recur after several or even a dozen or so years.

Patients with risk factors, such as advanced FIGO stage, presence of implants, incomplete staging or residual tumor mass, should be followed every 3–4 months for the first 2 years and, subsequently, every 6 months. Microinvasion, although its role as a prognostic factor is debated, prompts closer surveillance. The same applies for increased amount of fluid (*ascites*) in the abdominal cavity and pelvis^(26–28). In the Institute of Oncology in Warsaw, such patients have follow-up visits more frequently, particularly because these are usually isolated cases and observation within a single center makes it possible to analyze the prognostic value of these factors. A similar follow-up pattern is recommended in patients after fertility-sparing treatment – the greatest number of recurrences occur within the first 2 years after surgery.

Patients should undergo ultrasound check-ups and have tumor markers tested. This enables detection of potential recurrences at an early stage. Markers that are useful in the monitoring are: CA-125 and HE4 as well as – for mucinous tumors – CA 19-9.

Patients with borderline tumors treated in the Institute of Oncology in Warsaw are followed according to the pattern presented in Tab. 3.

The removal of ovaries or even the entire reproductive organ after conservatively treated patients complete their fertility

Chore powinny być monitorowane przede wszystkim za pomocą badania ultrasonograficznego i poziomu markerów, co pozwala wykrywać ewentualne nawroty na wczesnym etapie. Markery przydatne w monitorowaniu to CA-125 i HE4 oraz – przypadku guzów śluzowych – CA 19-9.

U chorych zgłaszających się do CO w Warszawie z rozpoznaniem guza granicznego po konsultacji preparatów i potwierdzeniu rozpoznania zalecana jest obserwacja według schematu przedstawionego w tab. 3.

Usuwanie jajników albo nawet całego narządu rodowego po zakończeniu prokreacji u chorych leczonych oszczędzająco wydaje się mocno dyskusyjne⁽¹²⁾. Operacja taka ma charakter profilaktyczny, a jej niewątpliwym minusem jest pozbawienie kobiety czynności hormonalnej. Właściwe postępowanie to raczej obserwacja i rozszerzenie operacji dopiero w momencie podejrzenia nawrotu, co potwierdzają doświadczenia CO w Warszawie.

LECZENIE NAWROTÓW

Częstość nawrotów wynosi około 10–11%. Najczęściej są to wznowy typu granicznego, jedynie około 30% nawrotów ma charakter inwazyjny (2,5–3% transformacji złośliwej)^(24,29–31).

Przegląd piśmiennictwa wskazuje, że czynnikami ryzyka nawrotu – potwierdzonymi w większości badań – są

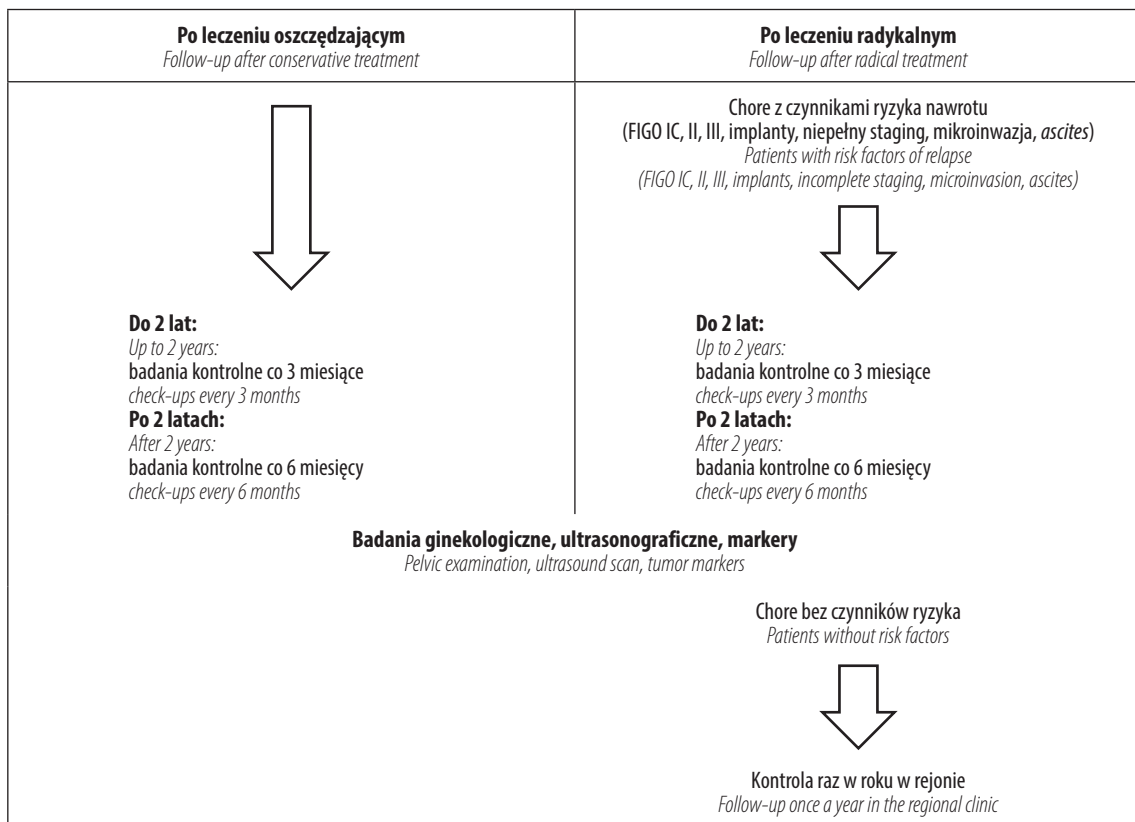
plans is a subject of a great deal of debate⁽¹²⁾. Such a procedure is preventive in nature, and premature hormonal deprivation is its evident disadvantage. Observation and more extensive surgery only when relapse is suspected seem to be the optimal option, which is supported by the experience of the Institute of Oncology in Warsaw.

TREATMENT OF RECURRENCES

The frequency of relapse is approximately 10–11%. These are usually recurrences of borderline histology, but approximately 30% of them are invasive (2.5–3% of malignant transformation)^(24,29–31).

Literature reviews show that risk factors of relapse, which are confirmed by most studies, mainly include: advanced disease, presence of implants and non-radical surgery or incomplete staging^(24,32). The remaining factors, such as patients' age, presence of microinvasion, histologic type, tumor diameter, CA-125 level or micropapillary pattern, are listed in single reports but have not been confirmed in a multivariate analysis as independent factors^(24,33–35).

A higher risk of relapse (even up to 35%) is associated with conservative surgery. These cases usually include local, noninvasive relapses of borderline tumors. However, single cases of invasive recurrences have been reported as well⁽³⁶⁾.



Tab. 3. Obserwacja po leczeniu
Tab. 3. Post-surgical follow-up

przed wszystkim zaawansowany stopień klinicznego zaawansowania, obecność wszczepów i nieradykalny zakres operacji lub niepełny staging^(24,32). Pozostałe czynniki, takie jak wiek chorych, obecność mikroinwazji, postać histologiczna, średnica guza, poziom markera CA-125 czy utkanie mikrobrodawkowate, są wymieniane w pojedynczych doniesieniach, lecz nie zostały potwierdzone w analizie wielowariantowej jako niezależne czynniki^(24,33–35).

Wyższe ryzyko nawrotu, mogące wynosić nawet 35%, wiąże się z leczeniem oszczędzającym. Są to z reguły wznowy miejscowe, nieinwazyjne, o histopatologii guza granicznego, aczkolwiek istnieją również pojedyncze doniesienia o wznowach inwazyjnych⁽³⁶⁾.

Leczenie nawrotu i zakres operacji zależą od jego rodzaju i aspektów klinicznych. Nawroty po leczeniu oszczędzającym mają charakter miejscowy i postać histologiczną pierwotnego guza granicznego oraz prawie zawsze dotyczą pozostawionych jajników. W zależności od wieku chorej, jej planów prokreacyjnych oraz wielkości i lokalizacji nawrotu leczenie może być ponownie oszczędzające. Leczenie nawrotów tego typu kończy się sukcesem, a nawet zachowaniem płodności. W przypadku braku planów prokreacyjnych należy rozważyć leczenie radykalne^(37,38).

Nawroty inwazyjne mogą występować nawet po wielu latach od zakończenia leczenia, także gdy miało ono charakter radykalny^(24,39,40). Prawdopodobnie najistotniejszym czynnikiem jest sama biologia guza nowotworowego, a nie zakres pierwotnej operacji. Wznowy w postaci inwazyjnej są wykrywane w zaawansowanym stadium choroby, a leczenie operacyjne wiąże się często z rozległymi zabiegami w obrębie miednicy i dalszym leczeniem systemowym. Rokowanie jest niestety złe, większość pacjentek umiera z powodu choroby.

LECZENIE SYSTEMOWE

W przypadku guzów o granicznej złośliwości nie rekomenduje się leczenia adiuwantowego – ze względu na jego niewielką skuteczność, wynikającą z biologii guza (odmiennej od biologii raka jajnika). Wyjątkiem jest obecność wszczepów inwazyjnych, w których przypadku potwierdzono pewną skuteczność leczenia adiuwantowego w badaniach niewielkiej grupy chorych; część ośrodków stosuje we wskazanej grupie pacjentek chemioterapię opartą na taksanach i pochodnych platyny^(7,41). Jak wskazują doświadczenia CO w Warszawie, leczenie systemowe powinno zostać rozważone także w przypadkach zabiegu nieradykalnego – z pozostawioną masą nowotworu⁽⁴²⁾.

Konflikt interesów

Autorzy nie zgłaszają finansowych ani osobistych powiązań z innymi osobami lub organizacjami, które mogłyby negatywnie wpłynąć na treść publikacji oraz rościć sobie prawo do tej publikacji.

The treatment of relapse and the extent of surgery depend on the type of tumor and clinical aspects. Recurrences after conservative treatment tend to be local and assume the form of the primary borderline tumor. They almost always involve the spared ovaries. Depending on the patient's age, her fertility plans as well as the size and location of recurring tumor, conservative treatment can be implemented again. This form of treatment can be effective, even with a chance to preserve fertility. If no procreative plans are expressed, radical treatment should be considered^(37,38).

Invasive recurrences can be observed even many years after treatment, also if it was radical^(24,39,40). Apparently, the most significant factor is tumor biology rather than the extent of primary surgery. Recurrences in invasive forms are detected in advanced stages. In these cases, surgical treatment frequently involves extensive procedures within the pelvis, and further systemic therapy is necessary. Unfortunately, the prognosis is unfavorable; most patients die due to the disease.

SYSTEMIC THERAPY

Adjuvant therapy is not recommended for borderline tumors due to its low efficacy resulting from tumor biology (which is different than the biology of ovarian carcinoma). The only exception is the presence of invasive implants. In this case, adjuvant treatment has been found relatively effective in studies involving small groups of patients. Certain centers apply taxane- and platinum-based chemotherapy in these patients^(7,41). The experience of the Institute of Oncology in Warsaw indicates that systemic treatment should also be considered if surgery was not radical – with residual tumor mass⁽⁴²⁾.

Conflict of interest

The authors do not report any financial or personal links with other persons or organizations, which might affect negatively the content of this publication or claim authorship rights to this publication.

Piśmiennictwo / References

1. Taylor HC: Malignant and semimalignant tumors of the ovary. *Surg Gynecol Obstet* 1929; 48: 204–230.
2. Tavassoli FA, Devilee P (eds.): *Pathology and Genetic of Tumours of the Breast and Female Genital Organs*. IARC Press, Lyon 2003.
3. Acs G: Serous and mucinous borderline (low malignant potential) tumors of the ovary. *Am J Clin Pathol* 2005; 123 (Suppl): S13–S57.
4. Fischerova D, Zikan M, Dunder P *et al.*: Diagnosis, treatment and follow-up of borderline ovarian tumors. *Oncologist* 2012; 17: 515–533.
5. Kotowicz B, Fuksiewicz M, Sobiczewski P *et al.*: Clinical value of human epididymis protein 4 and the Risk of Ovarian Malignancy Algorithm in differentiating borderline pelvic tumors from epithelial ovarian cancer in early stages. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2015; 194: 141–146.

6. Sobiczewski P, Dańska-Bidzińska A, Rzepka J *et al.*: Evaluation of selected ultrasonographic parameters and marker levels in the preoperative differentiation of borderline ovarian tumors and ovarian cancers. *Arch Gynecol Obstet* 2012; 286: 1513–1519.
7. Harter P, Gershenson D, Lhomme C *et al.*: Gynecologic Cancer InterGroup (GCIg) consensus review for ovarian tumors of low malignant potential (borderline ovarian tumors). *Int J Gynecol Cancer* 2014; 24 (Suppl 3): S5–S8.
8. Bell DA, Weinstock MA, Scully RE: Peritoneal implants of ovarian serous borderline tumors. *Histologic features and prognosis. Cancer* 1988; 62: 2212–2222.
9. Fadare O: Recent developments on the significance and pathogenesis of lymph node involvement in ovarian serous tumors of low malignant potential (borderline tumors). *Int J Gynecol Cancer* 2009; 19: 103–108.
10. Uzan C, Muller E, Kane A *et al.*: Prognostic factors for recurrence after conservative treatment in a series of 119 patients with stage I serous borderline tumors of the ovary. *Ann Oncol* 2014; 25: 166–171.
11. Wu TI, Lee CL, Wu MY *et al.*: Prognostic factors predicting recurrence in borderline ovarian tumors. *Gynecol Oncol* 2009; 114: 237–241.
12. Vasconcelos I, de Sousa Mendes M: Conservative surgery in ovarian borderline tumors: a meta-analysis with emphasis on recurrence risk. *Eur J Cancer* 2015; 51: 620–631.
13. Feigenberg T, Covens A, Ghorab Z *et al.*: Is routine appendectomy at the time of primary surgery for mucinous ovarian neoplasm beneficial? *Int J Gynecol Cancer* 2013; 23: 1205–1209.
14. Kim J, Kim T, Park YG *et al.*: Clinical analysis of intra-operative frozen section proven borderline tumors of the ovary. *J Gynecol Oncol* 2009; 20: 176–180.
15. Covens AL, Dodge JE, Lacchetti C *et al.*: Surgical management of a suspicious adnexal mass: a systematic review. *Gynecol Oncol* 2012; 126: 149–156.
16. Pongsuvareeyakul T, Khunamornpong S, Settakorn J *et al.*: Accuracy of frozen-section diagnosis of ovarian mucinous tumors. *Int J Gynecol Cancer* 2012; 22: 400–406.
17. Kane A, Uzan C, Rey A *et al.*: Prognostic factors in patients with ovarian serous low malignant potential (borderline) tumors with peritoneal implants. *Oncologist* 2009; 14: 591–600.
18. Ødegaard E, Staff AC, Langebrekke A *et al.*: Surgery of borderline tumors of the ovary: retrospective comparison of short-term outcome after laparoscopy or laparotomy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2007; 86: 620–626.
19. Maneo A, Vignali M, Chiari S *et al.*: Are borderline tumors of the ovary safely treated by laparoscopy? *Gynecol Oncol* 2004; 94: 387–392.
20. Deffieux X, Morice P, Camatte S *et al.*: Results after laparoscopic management of serous borderline tumor of the ovary with peritoneal implants. *Gynecol Oncol* 2005; 97: 84–89.
21. Romagnolo C, Gadducci A, Sartori E *et al.*: Management of borderline ovarian tumors: results of an Italian multicenter study. *Gynecol Oncol* 2006; 101: 255–260.
22. Shim SH, Kim SN, Jung PS *et al.*: Impact of surgical staging on prognosis in patients with borderline ovarian tumours: a meta-analysis. *Eur J Cancer* 2016; 54: 84–95.
23. Zapardiel I, Rosenberg P, Peiretti M *et al.*: The role of restaging borderline tumors: single institution experience and review of the literature. *Gynecol Oncol* 2010; 119: 274–277.
24. du Bois A, Ewald-Riegler N, de Gregorio N *et al.*: Borderline tumors of the ovary: a cohort study of the Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) Study Group. *Eur J Cancer* 2013; 49: 1905–1914.
25. Kristensen GS, Schledermann D, Mogensen O *et al.*: The value of random biopsies, omentectomy, and hysterectomy in operations for borderline ovarian tumors. *Int J Gynecol Cancer* 2014; 24: 874–879.
26. Prat J, De Nictolis M: Serous borderline tumors of the ovary: a long term follow-up study of 137 cases, including 18 with a micropapillary pattern and 20 with microinvasion. *Am J Surg Pathol* 2002; 26: 1111–1128.
27. Hogg R, Scurry J, Kim SN *et al.*: Microinvasion links ovarian serous borderline tumor and grade 1 invasive carcinoma. *Gynecol Oncol* 2007; 106: 44–51.
28. Buttin BM, Herzog TJ, Powell MA *et al.*: Epithelial ovarian tumors of low malignant potential: the role of microinvasion. *Obstet Gynecol* 2002; 99: 11–17.
29. Ren J, Peng Y, Zang K: A clinicopathologic multivariate analysis affecting recurrence of borderline ovarian tumors. *Gynecol Oncol* 2008; 110: 162–167.
30. Morice P, Uzan C, Fauvet R *et al.*: Borderline ovarian tumour: pathological diagnostic dilemma and risk factors for invasive or lethal recurrence. *Lancet Oncol* 2012; 13: e103–e115.
31. Song T, Lee YY, Choi CH *et al.*: Risk factors for progression to invasive carcinoma in patients with borderline ovarian tumors. *Int J Gynecol Cancer* 2014; 24: 1206–1214.
32. Ewald-Riegler N, du Bois O, Fisseler-Eckhoff A *et al.*: Borderline tumors of the ovary: clinical course and prognostic factors. *Onkologie* 2012; 35: 28–33.
33. Lenhard MS, Mitterer S, Kümper C *et al.*: Long-term follow-up after ovarian borderline tumor: relapse and survival in a large patient cohort. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2009; 145: 189–194.
34. Ureyen I, Karalok A, Tasci T *et al.*: The factors predicting recurrence in patients with serous borderline ovarian tumor. *Int J Gynecol Cancer* 2016; 26: 66–72.
35. Shih KK, Zhou Q, Morgan JC *et al.*: Risk factors for recurrence of ovarian borderline tumors. *Gynecol Oncol* 2011; 120: 480–484.
36. Silva EG, Gershenson DM, Malpica A *et al.*: The recurrence and the overall survival rates of ovarian serous borderline neoplasm with noninvasive implants is time dependent. *Am J Surg Pathol* 2006; 30: 1367–1337.
37. Kane A, Uzan C, Rey A *et al.*: Secondary surgery in patients with serous low malignant potential ovarian tumors with peritoneal implants. *Int J Gynecol Cancer* 2010; 20: 346–352.
38. Song T, Choi CH, Kim HJ *et al.*: Oncologic and reproductive outcomes in patients with advanced-stage borderline tumors. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2011; 156: 204–208.
39. Uzan C, Zanini-Grandon AS, Bentivegna E *et al.*: Outcome of patients with advanced-stage borderline ovarian tumors after a first peritoneal noninvasive recurrence: impact on further management. *Int J Gynecol Cancer* 2015; 25: 830–836.
40. Oh S, Kim R, Lee Y *et al.*: Clinicopathological aspects of patients with recurrence of borderline ovarian tumors. *Obstet Gynecol Sci* 2015; 58: 98–105.
41. Leary A, Petrella MC, Pautier P *et al.*: Adjuvant platinum-based chemotherapy for borderline serous ovarian tumors with invasive implants. *Gynecol Oncol* 2014; 132: 23–27.
42. Świątlik A, Sobiczewski P, Kowalska M *et al.*: Leczenie systemowe guzów jajnika o granicznej złośliwości – opis przypadku i przegląd piśmiennictwa. *Curr Gynecol Oncol* 2015; 13: 44–50.