

Janina Markowska<sup>1</sup>, Monika Pawałowska<sup>1</sup>,  
Jacek Grabowski<sup>1</sup>, Zbigniew Kojs<sup>2</sup>

Received: 05.10.2010

Accepted: 12.10.2010

Published: 29.10.2010

## Guzy graniczne jajnika – diagnostyka i leczenie

Borderline tumors of the ovary – diagnosis and treatment

Граничные опухоли яичника – диагностика и лечение

<sup>1</sup> Klinika Onkologii, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, Oddział Ginekologii Onkologicznej.

Kierownik: prof. dr hab. n. med. Janina Markowska

<sup>2</sup> Klinika Ginekologii Onkologicznej, Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddział w Krakowie.

Kierownik: prof. dr hab. n. med. Krzysztof Urbański

Correspondence to: Klinika Onkologii, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, Oddział Ginekologii Onkologicznej,  
ul. Łąkowa 1/2, 61-848 Poznań

Source of financing: Department own sources

### Streszczenie

Raki graniczne jajnika (*borderline tumors of the ovary*) stanowią 10-20% nabłonkowych raków jajnika. Rozpoznawane są najczęściej w I stopniu zaawansowania, głównie u kobiet w wieku rozrodczym. W 60-90% lokalizują się w jednym jajniku; w większości są to guzy surowicze, stanowiące 37-50% wszystkich guzów, rzadszą postacią są guzy śluzowe, a najrzadziej występują guzy endometrioidalne. Rozpoznanie histologiczne raków granicznych opiera się na braku destrukcyjnej inwazji podścieliska. Cechą charakterystyczną tych guzów jest obecność wszczepów dootrzewnowych, inwazyjnych lub nieinwazyjnych, występujących głównie w rakach granicznych surowicznych i śluzowych. Szczególną postacią guzów granicznych jest mikrobrodawkowaty rak surowiczy (*serous borderline tumor with micropapillary pattern*). Niekorzystne rokowanie dotyczy raka granicznego śluzowego typu jelitowego, a zwłaszcza współistniejącego ze śluzakiem otrzewnej (*pseudomyxoma peritonei*), którego źródłem pierwotnym jest często wyrostek robaczkowy. W rozwoju raków granicznych udział biorą mutacje w genach *BRAF* i *KRAS*, które wykrywane są w 47-60% guzów o utkaniu surowicznym. We wczesnych stadiach zaawansowania (I i II) u kobiet poniżej 40. roku życia pragnących zachować płodność przeprowadza się operację oszczędzającą. W pozostałych przypadkach wczesnych klinicznie standardem jest wycięcie macicy z przydatkami i siecią większą. W stopniach zaawansowanych wykonuje się (jeśli to możliwe) cytoredukcję – całkowitą. W przypadku guza śluzowego konieczne jest wycięcie wyrostka robaczkowego. W przypadku nawrotu choroby najczęściej wykonuje się powtórny zabieg operacyjny, szczególnie u kobiet poddanych poprzednio leczeniu oszczędzającemu. Leczenie chemiczne nie poprawia wyników leczenia.

**Słowa kluczowe:** guzy graniczne jajnika, *borderline tumors*, guzy o granicznej złośliwości, śluzak otrzewnej (*pseudomyxoma peritonei*), leczenie guzów granicznych jajnika

### Summary

Borderline tumors of the ovary account for 10-20% of all epithelial cancers of this organ. They are usually diagnosed at clinical stage I, mainly in women of reproductive age. The tumor is unilateral in 60-90% of the cases. Most of the tumors are serous (37-50% of total). The mucinous variant is less frequent and the least frequent is the endometrioid variety. Histological diagnosis of borderline tumors is based on lack of destructive stromal infiltration. A characteristic feature of these tumors is the presence of peritoneal seeding, both invasive and non-invasive, associated mainly with serous and mucinous tumor types. A special form of borderline tumor is the serous borderline tumor with micropapillary pattern. Unfavorable prognosis is associated with the bowel type of mucinous borderline tumor, particularly when coexisting with peritoneal

pseudomyxoma, often originating from the vermiform appendix. Development of borderline cancers results from mutations in the *BRAF* and *KRAS* genes, which are present in 47-60% of serous tumors. Sparing surgery indicated in early clinical stages (I and II) in women under 40, who wish to preserve their fertility. In all other cases, even at early clinical stages, standard procedure consists in hysterectomy combined with adnexectomy and omentectomy. In advanced stages, the aim of surgery is total cytoreduction, if feasible. Mucinous tumors require concomitant appendectomy. Recurrent cases usually are reoperated, particularly when the primary procedure was a sparing one. Chemotherapy does not improve treatment outcomes.

**Key words:** borderline tumors of the ovary, borderline tumors, borderline-malignancy tumors, peritoneal pseudomyxoma, treatment of borderline ovarian tumors

## Содержание

Граничные раки яичника составляют 10-20% эпителиальных раков яичника. Распознаются чаще всего в первой стадии развития, главным образом у женщин в генеративном возрасте. В 60-90% появляются в одном яичнике. В большинстве случаев это сывороточные опухоли, которые составляют 37-50% всех опухолей. Более редким видом являются слизистые опухоли, а очень редко встречаются внутриматочные опухоли. Гистологическое распознавание граничных раков основывается на отсутствии деструкционного вмешательства в строме. Характерной чертой таких опухолей является наличие имплантов в брюшине, проведенных инвазивно или неинвазивно, которые появляются главным образом в граничных сывороточных и слизистых опухолях. Особенным видом граничных опухолей является микробородавчатый сывороточный рак. Неблагоприятный прогноз относится к слизистому граничному раку кишечного вида, особенно когда он сосуществует с миксомой брюшины, первичным источником которого часто является червеобразный отросток. В развитии граничных раков принимают участие также мутации в генах *BRAF* и *KRAS*, которые встречаются в 47-60% опухолей с сывороточной структурой. В ранних стадиях развития (1 и 2) у женщин в возрасте до 40 лет, которые желают сохранить плодородность, проводятся сохранительные операции. В остальных ранних случаях клиническим стандартом является резекция матки с придатками, а также большого сальника. В развитых стадиях проводится, если это возможно, полная циторедукция. В случае слизистой опухоли необходима вырезка червеобразного отростка. В случае рецидива заболевания наиболее часто проводится повторная операция, особенно у женщин, которые раньше лечились берегательно. Применение химического лечения не улучшает результатов терапии.

**Ключевые слова:** граничные опухоли яичника, опухоли с граничной злокачественностью, миксома брюшины, лечение граничных опухолей яичника

## WPROWADZENIE

Guzy graniczne jajnika zostały opisane po raz pierwszy przez Taylora w 1929 roku; nazwano je *semimalignant*, gdyż kobiety z tą rozсіяną w otrzewnej postacią raka przeżyły wiele lat<sup>(1)</sup>.

Na podstawie obserwacji kliniczno-patologicznych stwierdzono, że niektóre nabłonkowe guzy jajnika – mimo intensywnej proliferacji nabłonka i nieprawidłowych obrazów cytologicznych – mają powolny przebieg kliniczny i bardzo dobre rokowanie. W związku z tym FIGO w 1971, a WHO w 1973 roku wyodrębniły grupę raków jajnika o niskim potencjale złośliwości lub guzy o granicznej złośliwości (*ovarian tumors of low malignant potential, borderline tumors of the ovary*).

Raki graniczne stanowią 10-20% nabłonkowych nowotworów jajnika i w 60-90% lokalizują się w jednym jajniku. Guzy rozpoznawane są najczęściej w I stopniu klinicznym; według różnych opracowań odsetek ten wynosi 66-93%. Najczęściej występują raki graniczne surowicze (37-50%), następnie śluzowe (38-51%) i najrzadziej endometrioidalne (1-3,5%). Mimo że charakteryzuje je dobre rokowanie, 15-44% daje nawroty, które zależą od stopnia zaawansowania, pozostawionych resztek guza, rodzaju operacji (zachowawcza lub radykalna), rodzaju wszczepów i czasu obserwacji<sup>(2-6)</sup>.

## INTRODUCTION

Borderline tumors of the ovary were first described by Taylor in 1929; they were then referred to as “semimalignant” as women with this type of tumor spreading over the peritoneal cavity survived for many years<sup>(1)</sup>.

Clinical-pathological observations resulted in a conclusion that some epithelial tumors of the ovary, in spite of intense epithelial proliferation and abnormal cytological appearance, present a slow clinical course and are associated with a relatively good prognosis. Therefore, FIGO in 1971 and WHO in 1973 distinguished a group of ovarian tumors of low malignant potential or borderline tumors of the ovary. Borderline cancers account for 10-20% of epithelial ovarian tumors and in 60-90% of cases are unilateral. These tumors are usually diagnosed at clinical stage I; according to literature data this occurs in 66-93% of cases. Most common type of borderline tumor is serous cancer (37-50%), followed by mucinous (38-51%) and the least frequent – endometrioid (1-3.5%) variety. Although they are associated with a relatively favorable prognosis, 15-44% of them recur, depending on clinical stage at presentation, volume of residual tumor, type of surgery (sparing or radical), type of seeding and duration of follow-up<sup>(2-6)</sup>.

Wszczepy (implanty) do otrzewnej i sieci są cechą charakterystyczną guzów granicznych; dotyczą głównie postaci surowicznych i śluzowych o typie szyjkowym. Wyróżnia się dwa ich typy<sup>(6-8)</sup>:

- nieinwazyjne, stanowiące około 90% wszystkich wszczepów, z rozrostem endo- i egzofitycznym nabłonkowym lub desmoplastycznym, zawierającym elementy tkanki podścieliska z zapaleniem;
- inwazyjne, stanowiące około 10%; brodawkowate struktury często chaotycznie naciekają prawidłowe tkanki.

Przeżycia 5-letnie w zależności od stopnia zaawansowania, typu histologicznego, rodzaju wszczepów i zakresu przeprowadzonej operacji są bardzo dobre. W I stopniu zaawansowania wynoszą od 89 do 95%<sup>(4,9)</sup>.

### EPIDEMIOLOGIA I CZYNNIKI RYZYKA

Guzy graniczne występują w każdym wieku, jednak większość w wieku rozrodczym (średni wiek, według różnych badaczy, 34,4-48 lat), zwłaszcza postać surowicza tego nowotworu<sup>(2-4,6)</sup>. Mimo ponad 30 lat badań nad guzami granicznymi etiologia ich rozwoju nie jest wyjaśniona. Wiele wyników badań wskazuje, że w rozwoju raków granicznych odgrywają rolę mutacje w genach *BRAF* i *KRAS*, które są zaangażowane w ścieżkę transdukcji sygnałów szlaku mitogenowego MEK (*mitogen/extracellular signal kinase*) i MAPK (*mitogen-activated protein kinase*)<sup>(10-13)</sup>. Według różnych opracowań mutacje *BRAF* lub *KRAS* wykrywane są w 47-60% surowicznych granicznych raków jajnika<sup>(10,13)</sup>. O ile w śluzowych guzach granicznych często stwierdzano mutacje w *KRAS*, o tyle nie odnotowano w nich mutacji *BRAF*<sup>(12,13)</sup>. Sprzeczne są doniesienia o obecności mutacji w genach *BRAF* lub *KRAS* w implantach; według jednych są one obecne, wyniki innych badań zaprzeczają ich obecność<sup>(11,12)</sup>. Istniejąca teoria, jakoby surowiczy rak graniczny poprzedzał rozwój inwazyjnego raka surowiczego niskiego stopnia, o wolniejszym przebiegu klinicznym, jest podważana, głównie ze względu na nieobecność lub bardzo niską częstość mutacji *KRAS* i *BRCA* w tym typie raka<sup>(10,12,14)</sup>.

Nie wykazano związku między rozwojem raków granicznych a mutacjami w genach *BRCA1/2*<sup>(15)</sup>.

### OBJAWY, ROZPOZNANIE, PRZEBIEG KLINICZNY

Początkowo guzy graniczne rozwijają się bezobjawowo; jeśli ich wielkość wynosi 8 lub więcej centymetrów, mogą powodować powiększenie obwodu brzucha oraz objawy uciskowe.

Rozpoznanie histologiczne raków granicznych oparte jest na braku destrukcyjnej inwazji podścieliska. W typie surowicznym i śluzowym raków granicznych może występować mikroinwazja (ognisko inwazji o powierzchni < 10 mm<sup>2</sup> i wymiarze liniowym < 3 mm)<sup>(8)</sup>.

W przypadku zaawansowanych stopni z mikroinwazją częściej dochodzi do nawrotów i rokowanie jest gorsze<sup>(16)</sup>.

W ponad 25% guzów granicznych surowicznych występują przerzuty w węzłach chłonnych; zawsze towarzyszą im wszczepy

Tumor implants within the peritoneal cavity and omentum are a characteristic feature of borderline tumors and are mainly associated with the serous and mucinous cervical types. There are two types of tumor implants<sup>(6-8)</sup>:

- non-invasive, accounting for about 90% of tumor implants, featuring an endo- and exophytic epithelial or desmoplastic proliferation, containing elements of stromal tissue with inflammation;
- invasive, accounting for about 10% of implants, taking the form of papilliform structures, often chaotically infiltrating normal tissue.

Depending on clinical stage at presentation, histological type, type of peritoneal implants and scope of surgery performed, 5-years' survival rate is very good, in clinical stage I reaching 89-95%<sup>(4,9)</sup>.

### EPIDEMIOLOGY AND RISK FACTORS

Borderline ovarian tumors may develop at any age, but most of them affect women of reproductive age with the mean age at presentation ranging from 34.4 to 48 years, particularly concerning the serous tumor type<sup>(2-4,6)</sup>.

In spite of over 30 years of studying borderline tumors, their etiology has not been elucidated. Several reports indicate that an important role in the development of borderline tumors is played by mutations of *BRAF* and *KRAS* genes, which participate in transduction of signals along mitogenic pathways MEK (mitogen/extracellular signal kinase) and MAPK (mitogen-activated protein kinase)<sup>(10-13)</sup>. According to several papers, *BRAF* and *KRAS* mutations are detected in 47-60% of serous borderline tumors of the ovary<sup>(10,13)</sup>. While *KRAS* mutations are a frequent finding in mucinous borderline tumors, *BRAF* mutations have not been documented in this setting<sup>(12,13)</sup>. Reports concerning *BRAF* and *KRAS* mutations in tumor implants are contradictory; some authors report on their presence while others deny it<sup>(11,12)</sup>. The theory that borderline serous tumor precedes the development of a low-grade invasive serous tumor characterized by slower clinical course, is currently challenged mainly due to lack or extremely low rate of *KRAS* and *BRCA* mutations in this type of tumor<sup>(10,12,14)</sup>.

No correlation could be demonstrated between development of borderline tumors and *BRCA-1/2* gene mutations<sup>(15)</sup>.

### SYMPTOMS, DIAGNOSIS AND CLINICAL COURSE

Initially, these tumors run an asymptomatic clinical course. Once their diameter exceeds 8 cm, they may cause increased waist circumference and compression signs.

Histological diagnosis of borderline tumors is based on lack of destructive stromal invasion. Serous and mucinous types of borderline tumors may be associated with microinvasion (foci of invasion of less than 10 mm<sup>2</sup> surface and less than 3 mm in diameter)<sup>(8)</sup>.

Advanced clinical stages with microinvasion are associated with higher recurrence rate and a worse prognosis<sup>(16)</sup>.

dootrzewnowe oraz zaawansowany stopień kliniczny, jednakże nie pogarsza to znacząco prognozy<sup>(17-19)</sup>.

Niekorzystna diagnoza wiąże się ze śluzakiem otrzewnej (*pseudomyxoma peritonei*), który występuje w typie jelitowym śluzowego raka granicznego, często z pierwotnym źródłem w wyrostku robaczkowym<sup>(14)</sup>.

Szczególną postacią surowiczego raka granicznego jest mikrobrodawkowaty rak surowicy (*serous borderline tumor with micropapillary pattern*), który zwykle daje inwazyjne implanty, ale według nowszych danych pozostaje bez wpływu na przeżycia<sup>(19)</sup>. Wszczepy są czynnikiem prognostycznym, ponieważ odsetek przeżyć monitorowanych powyżej 7 lat był wyższy w przypadku wszczepów nieinwazyjnych w porównaniu z inwazyjnymi (odpowiednio 95,3% i 66%,  $p < 0,001$ )<sup>(19)</sup>.

Stężenie CA-125 jest podwyższone w 75% surowiczych guzów granicznych i według większości badaczy koreluje ze stopniem zaawansowania choroby<sup>(20,21)</sup>. W obrazowaniu przy użyciu kolorowego Dopplera wskaźniki pulsacji (PI) i oporu (RI) są niższe niż w guzach łagodnych<sup>(21)</sup>.

## LECZENIE

Leczenie zależy od stopnia zaawansowania, rodzaju wszczepów, pozostawionych resztek guza i obrazu histologicznego.

### STOPNIE ZAAWANSOWANIA I I II

U pacjentek poniżej 40. roku życia, które pragną zachować płodność, w stopniu IA standardem jest wycięcie chorego przydatku, dokładna inspekcja miednicy mniejszej i jamy brzusznej oraz płukanie otrzewnej. W przypadku prawidłowego drugiego jajnika nie wykonuje się jego biopsji.

W stopniu IB można wyluszczyć jeden – lepiej ograniczony guz, a drugi przydatek usunąć. Niektórzy dopuszczają możliwość wyluszczenia obu guzów. Należy wtedy rozważyć ponowną operację po urodzeniu dziecka. Problemem jest śródoperacyjna ocena histologiczna, która niejednokrotnie brzmi: „przynajmniej graniczny guz”, ponieważ w badaniu tym usunięta i poddana badaniu jest niecała torebka, co podkreślają liczni klinicyści<sup>(2,22,23)</sup>.

Przy dużym doświadczeniu chirurga taka operacja może być wykonana laparoskopowo.

W przypadku guza śluzowego należy wyciąć wyrostek robaczkowy – może być źródłem nowotworu.

U pacjentek powyżej 40. roku życia standardem jest wycięcie macicy z przydatkami i siecią większą. Obowiązuje dokładna eksploracja miednicy mniejszej i jamy brzusznej oraz biopsje z miejsc podejrzanych. Nie stosuje się pooperacyjnej chemioterapii<sup>(2,23,24)</sup>.

### STOPNIE ZAAWANSOWANIA III I IV

W stopniach zaawansowanych (III i IV) wykonuje się całkowitą lub totalną cytoredukcję, zwłaszcza w przypadkach guza granicznego z mikroinwazją. Adiuwantowe leczenie chemiczne nie wpływa na przeżycia<sup>(24,25)</sup>.

Over 25% of patients with a borderline serous tumor develop lymph node metastases; they always harbor intraperitoneal implants and present an advanced clinical stage. Nevertheless, this does not compromise prognosis to any significant degree<sup>(17-19)</sup>.

A clearly unfavorable diagnosis is associated with peritoneal pseudomyxoma, which coexists with the intestinal type of mucinous borderline tumor, frequently originating in the vermiform appendix<sup>(14)</sup>.

Serous borderline tumor with micropapillary pattern is a special form of serous borderline cancer often associated with invasive implants, but according to newer data this does not influence survival<sup>(19)</sup>. Implants are, however, a prognostic factor because survival rate during a 7-years' long follow-up was higher in non-invasive implants than in invasive ones (95.3% vs. 66%, respectively;  $p < 0.001$ )<sup>(19)</sup>.

CA-125 level is elevated in 75% of serous borderline tumors and, according to most investigators, correlates with clinical stage of the disease<sup>(20,21)</sup>. Imaging studies using color Doppler technology, pulsation index (PI) and resistive index (RI) are lower than in benign tumors<sup>(21)</sup>.

## TREATMENT

Management strategy depends on clinical stage, type of implants, residual tumor volume and histological appearance.

### CLINICAL STAGES I AND II

In patients under 40 who wish to preserve fertility and presenting at clinical stage IA, standard procedure consists in excision of the diseased adnexa, detailed inspection of pelvic and abdominal cavity and peritoneal lavage. If contralateral ovary appears normal, no biopsy is warranted.

Patients presenting at clinical stage IB require enucleation of a better circumscribed tumor and to excise the other ovary. Bilateral enucleation of tumor is also acceptable, although in such a case a second-look surgery must be considered after childbirth. Problematic issue is the intraoperative histological diagnosis of the “at least borderline tumor”-kind, because, as highlighted by many clinicians, only a part of the capsule is subjected to excision and microscopic study<sup>(2,22,23)</sup>.

Experienced surgeon may choose to perform this procedure using laparoscopic technique.

Presence of a mucinous tumor requires additional appendectomy, as this organ may be the origin of the tumor.

In patients over 40, standard management consists in hysteroadnexectomy and omentectomy. A detailed exploration of pelvis and abdominal cavity is obligatory, as well as sampling of any suspicious-looking lesions. No postoperative chemotherapy is administered<sup>(2,23,24)</sup>.

### CLINICAL STAGES III AND IV

Far-advanced cases (clinical stages III and IV) require total cytoreduction, particularly when borderline tumor is associated

Ze względu na rzadkie występowanie *pseudomyxoma peritonei* nie ma standardu leczenia w tych przypadkach – optymalne prowadzenie choroby stanowi przedmiot kontrowersji. Obiecujące dane pochodzą z Kanady – po operacji cytoredukcyjnej stosowano dootrzewnową hipertermiczną terapię<sup>(26,27)</sup>. Taka terapia (5-fluorouracyl, endoksan, mitomycyna C lub cisplatyna) powinna być stosowana w wyspecjalizowanych ośrodkach<sup>(28)</sup>.

### NAWROTY GUZÓW GRANICZNYCH

Nawroty guzów granicznych jajnika zależą od wielu czynników, w tym od: stopnia pierwotnego zaawansowania, pozosta-wionych resztek, typu histologicznego guza, obecności implantów inwazyjnych i zajęcia węzłów chłonnych<sup>(2,4-6)</sup>. Proponuje się wykonanie powtórnej operacji, szczególnie w surowicznych guzach granicznych z pozostawionymi wszczepami otrzewnowymi i u kobiet po operacji konserwatywnej. Powtórna operacja jest zwykle radykalnym podejściem i wydaje się zmniejszać ryzyko nawrotu<sup>(29)</sup>.

Do roku 1985 leczenie adiuwantowe (chemioterapią lub radioterapią) było częściej stosowane. Obecnie chemioterapię adiuwantową rozważa się w przypadkach gwałtownych nawrotów, jednak nie wydaje się ona wpływać na czas wolny do progresji<sup>(29,30)</sup>.

with microinvasion. Adjuvant chemotherapy does not influence survival<sup>(24,25)</sup>.

Due to rare occurrence of peritoneal pseudomyxoma, no agreed-upon standard of management exists. Optimal treatment strategy is still a matter of debate. Promising data were reported by Canadian authors with cytoreductive surgery followed by intraperitoneal hyperthermia<sup>(26,27)</sup>. Such a therapy (5-FU, endoxan, mitomycin C or cisplatin) should be conducted in specialized centers<sup>(28)</sup>.

### RECURRENT BORDERLINE TUMORS

Recurrence of borderline ovarian tumors depends on several factors, including clinical stage at presentation, residual tumor volume, histological tumor type, presence of invasive implants and lymph node invasion<sup>(2,4-6)</sup>. A repeat surgery is warranted, particularly in the case of serous borderline tumors with remaining peritoneal implants and in women subjected to primary sparing surgery. Repeat surgery is usually a radical one and seems to reduce the risk of recurrence<sup>(29)</sup>.

Until 1985, adjuvant therapy (chemo- and radiotherapy) was implemented more frequently. At present, adjuvant chemotherapy is considered in the case of rapid recurrence, but apparently it does not improve progression-free survival rates<sup>(29,30)</sup>.

#### PIŚMIENNICTWO:

#### BIBLIOGRAPHY:

1. Taylor H.C. Jr: Malignant and semimalignant tumors of the ovary. *Surg. Gynecol. Obstet.* 1929; 48: 702-712.
2. 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.
3. Sengupta P.S., Shanks J.H., Buckley C.H. i wsp.: Requirement for expert histopathological assessment of ovarian cancer and borderline tumors. *Br. J. Cancer* 2000; 82: 760-762.
4. Behtash N., Modares M., Abolhasani M. i wsp.: Borderline ovarian tumours: clinical analysis of 38 cases. *J. Obstet. Gynaecol.* 2004; 24: 157-160.
5. Hart W.R.: Borderline epithelial tumors of the ovary. *Mod. Pathol.* 2005; 18 suppl. 2: S33-S50.
6. Silva E.G., Gershenson D.M., 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.
7. Michael H., Roth L.M.: Invasive and noninvasive implants in ovarian serous tumors of low malignant potential. *Cancer* 1986; 57: 1240-1247.
8. Prat J.: Ovarian serous and mucinous epithelial – stromal tumors. W: Robboy S.J., Mutter G.L., Prat J. i wsp. (red.): *Robboy's Pathology of the Female Reproductive Tract*. Wyd. 2, Churchill Livingstone, 2009: 618-619.
9. Bostwick D.G., Tazelaar H.D., Ballon S.C. i wsp.: Ovarian epithelial tumors of borderline malignancy. A clinical and pathologic study of 109 cases. *Cancer* 1986; 58: 2052-2065.
10. Wong K.K., Tsang Y.T., Deavers M.T. i wsp.: *BRAF* mutation is rare in advanced-stage low-grade ovarian serous carcinomas. *Am. J. Pathol.* 2010; 177: 1611-1617.
11. Verbruggen M.B., Sieben N.L., Roemen G.M. i wsp.: v-Raf murine sarcoma viral oncogene mutation status in serous borderline ovarian tumors and the effect on clinical behavior. *Int. J. Gynecol. Cancer* 2009; 19: 1560-1563.
12. Mayr D., Hirschmann A., Löhrs U., Diebold J.: *KRAS* and *BRAF* mutations in ovarian tumors: a comprehensive study of invasive carcinomas, borderline tumors and extraovarian implants. *Gynecol. Oncol.* 2006; 103: 883-887.
13. Sieben N.L.G., Macropoulos P., Roemen G.M.J.M. i wsp.: In ovarian neoplasms, *BRAF*, but not *KRAS*, mutations are restricted to low-grade serous tumours. *J. Pathol.* 2004; 202: 336-340.
14. Kurman R.J., Trimble C.L.: The behavior of serous tumors of low malignant potential: are they ever malignant? *Int. J. Gynecol. Pathol.* 1993; 12: 120-127.
15. Verbruggen M.B., Zweemer R.P., Piek J.M.J. i wsp.: A case of loss of heterozygosity in the *BRCA2* gene of a borderline ovarian tumor: case report and review of literature. *Int. J. Gynecol. Cancer* 2007; 17: 1143-1147.
16. Buttin B.M., Herzog T.J., Powell M.A. i wsp.: Epithelial ovarian tumors of low malignant potential: the role of microinvasion. *Obstet. Gynecol.* 2002; 99: 11-17.
17. Camatte S., Morice P., Atallah D. i wsp.: Lymph node disorders and prognostic value of nodal involvement in patients treated for a borderline ovarian tumor: an analysis of a series of 42 lymphadenectomies. *J. Am. Coll. Surg.* 2002; 195: 332-338.
18. 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.
19. Seidman J.D., Kurman R.J.: Ovarian serous borderline tumors: a critical review of the literature with emphasis on prognostic indicators. *Hum. Pathol.* 2000; 31: 539-557.
20. Makar A.P., Kaern J., Kristensen G.B. i wsp.: Evaluation of serum CA 125 level as a tumor marker in borderline tumors of the ovary. *Int. J. Gynecol. Cancer* 1993; 3: 299-303.
21. Gotlieb W.H., Soriano D., Achiron R. i wsp.: CA 125 measurement and ultrasonography in borderline tumors of the ovary. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2000; 183: 541-546.

22. Trimble C.L., Trimble E.L.: Ovarian tumors of low malignant potential. *Oncology (Williston Park)* 2003; 17: 1563-1567.
23. Lin P.S., Gershenson D.M., Bevers M.W. i wsp.: The current status of surgical staging of ovarian serous borderline tumors. *Cancer* 1999; 85: 905-911.
24. Tropé C., Davidson B., Paulsen T. i wsp.: Diagnosis and treatment of borderline ovarian neoplasms "the state of the art". *Eur. J. Gynaecol. Oncol.* 2009; 30: 471-482.
25. 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. *Cancer* 1993; 71: 1810-1820.
26. Galani E., Marx G.M., Steer C.B. i wsp.: Pseudomyxoma peritonei: the 'controversial' disease. *Int. J. Gynecol. Cancer* 2003; 13: 413-418.
27. Lee K.R., Scully R.E.: Mucinous tumors of the ovary: a clinicopathologic study of 196 borderline tumors (of intestinal type) and carcinomas, including an evaluation of 11 cases with 'pseudomyxoma peritonei'. *Am. J. Surg. Pathol.* 2000; 24: 1447-1464.
28. 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.
29. 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.
30. Shih K.K., Zhou Q.C., 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.

## Zasady prenumeraty kwartalnika „Current Gynecologic Oncology”

1. Prenumeratę można rozpocząć od dowolnego numeru pisma. Prenumerujący otrzyma zamówione numery kwartalnika pocztą na podany adres.
2. Pojedynczy egzemplarz kwartalnika kosztuje 40 zł. Przy zamówieniu rocznej prenumeraty (4 kolejne numery) koszt całorocznej prenumeraty wynosi 120 zł. Koszt całorocznej prenumeraty zagranicznej wynosi 50 dolarów.
3. Istnieje możliwość zamówienia numerów archiwalnych (do wyczerpania nakładu). Cena numeru archiwalnego – 40 zł.
4. Zamówienie można złożyć:
  - Wypełniając załączony blankiet i dokonując wpłaty w banku lub na pocztę.
  - Dokonując przelewu z własnego konta bankowego (ROR) – wpłaty należy kierować na konto: Medical Communications Sp. z o.o., ul. Ojcowska 11, 02-918 Warszawa Deutsche Bank PBC SA 42 1910 1048 2215 9954 5473 0001 Prosimy o podanie dokładnych danych imiennych i adresowych.
  - Drogą mailową: redakcja@ginekologia.pl.
  - Telefonicznie lub faksem: tel.: 22 651 97 83, faks: 22 842 53 63.
  - Wypełniając formularz prenumeraty zamieszczony na stronie www.ginekologia.pl/gazeta.
5. Zamawiający, którzy chcą otrzymać fakturę VAT, proszeni są o kontakt z redakcją.

## Rules of subscription to the quarterly “Current Gynecologic Oncology”

1. Subscription may begin at any time. Subscribers will receive ordered volumes of the journal to the address provided.
2. A single volume of the quarterly costs 40 PLN. The cost of annual subscription (4 consecutive volumes) is 120 PLN. The cost of annual subscription for foreign subscribers is 50 USD.
3. Archival volumes may be ordered at a price of 40 PLN per volume until the stock lasts.
4. Orders may be placed:
  - By filling-in attached form and making a payment by bank or post-office.
  - By making a money transfer from own bank account – payments should be made payable to: Medical Communications Sp. z o.o., ul. Ojcowska 11, 02-918 Warszawa Deutsche Bank PBC SA 42 1910 1048 2215 9954 5473 0001 Please provide a precise address and nominative data.
  - By e-mail: redakcja@ginekologia.pl.
  - By phone or by fax: phone: +48 22 651 97 83, fax: +48 22 842 53 63.
  - Filling-in a subscription form, which may be found on the page www.ginekologia.pl/gazeta.
5. Customers wishing a VAT invoice, are requested to contact directly the Editor.