

PATOHISTOLOŠKA KLASIFIKACIJA TUMORJEV JAJČNIKOV

Snježana Frković Grazio

Približno dve tretjini vseh ovarijskih tumorjev zasledimo pri v ženskah v reproduktivni dobi; 80-90% v obdobju med 20 in 65 letom starosti. Večina (80 %) vseh ovarijskih tumorjev je benignih in 60% od teh se pojavlja pri ženskah, mlajših od 40 let. Nasprotno pa 80-90% malignih in mejno malignih epitelijjskih tumorjev (ki so najpogostejši maligni tumorji jajčnika) diagnosticiramo pri ženskah, starejših od 40 let. Medtem ko je pri ženski, mlajši od 40 let, verjetnost malignosti tumorja jajčnika približno 1:10, je ta verjetnost po 40. letu približno 1:3.

Klasifikacija in terminologija, ki ju uporabljamo v patologiji ovarijskih tumorjev, sta dokaj zapleteni, za kar sta krivi predvsem dejstvi, da nam embriologija gonad še zmeraj ni povsem znana in da se histološke značilnosti številnih tumorjev jajčnikov pogosto prekrivajo.

Danes uporabljamo standardno patohistološko klasifikacijo tumorjev jajčnika, ki sta jo oblikovali in sprejeli Svetovna zdravstvena organizacija (SZO) in Mednarodno združenje ginekoloških patologov (tabela 1). V tej klasifikaciji so tumorje, kadarkoli je bilo to mogoče, poimenovali na osnovi tipa celic in njihovega načina rasti. Kontroverznim histogenetskim nazivom so se izogibali, izbrali so jih le v primerih, ko je bilo takšno poimenovanje najbolj sprejemljivo. Zaradi kompleksnosti in heterogenosti narave tumorjev jajčnika je pomembno, da iz imena tumorja razberemo njegovo sestavo. To je še posebej pomembno npr. v skupini germinativnih tumorjev.

Tabela 1. Patohistološka klasifikacija tumorjev jajčnika (SZO, 1973)

1. Tumorji povrhnjega epitelija-strome
 - 1.1. Serozni
 - 1.2. Mucinozni
 - 1.3. Endometrioidni
 - 1.4. Svetlocelični
 - 1.5. Prehodnocelični
 - 1.6. Ploščatocelični
 - 1.7. Mešani
 - 1.8. Nediferencirani
2. Tumorji spolnega povezka in gonadne strome
 - 2.1. Tumorji celic granuloze
 - 2.2. Tumorji iz skupine tekoma/fibroma

- 2.3. Tumorji Sertolijevih in stromalnih celic; androblastomi
- 2.4. Tumor spolnega povezka z anularnimi tubuli
- 2.5. Ginandroblastom
- 2.6. Neklasificirani tumorji
3. Tumorji germinalnih celic
 - 3.1. Disgerminom
 - 3.2. Tumor rumenjakeve vrečke
 - 3.3. Embrionalni karcinom
 - 3.4. Poliembriom
 - 3.5. Horiokarcinom
 - 3.6. Teratomi
 - 3.7. Mešani
4. Gonadoblastom
5. Tumorji rete ovarii
6. Mezotelijski tumorji
7. Tumorji nejasnega izvora in drugi tumorji

Razen natančne določitve histološkega tipa tumorja naj bi patohistološki izvid pri večini malignih epiteljskih tumorjev jajčnika vseboval še gradus oz. stopnjo diferenciacije tumorja. Čeprav je dokazano, da gradus korelira s prognozo in ima njegovo določanje včasih terapevtske implikacije, jasno definiranih in splošno sprejetih kriterijev za gradiranje karcinomov jajčnika ni. Ob tipu in gradusu so dejavniki, ki so se v različnih študijah izkazali kot možni napovedni dejavniki in ki jih lahko določamo iz histoloških vzorcev tumorja še: DNA ploidi-ja, delež celic v S-fazi, različne morfološke značilnosti tumorja (mitotski indeks, volumski odstotek tumorskih celic, gostota, površina in oblika jeder tumorskih celic), status hormonskih receptorjev, kariotip tumorskih celic ter spremembe v ekspresiji različnih onkogenov in tumorskih supresorskih genov, kot so HER-2/neu, erbB-1, ras, myc, fms in p53. Rezultati študij, ki so raziskovale napovedni pomen teh dejavnikov, so nekonkluzivni ali celo nasprotujoči, to pa je razlog, da – z izjemo DNA ploidi-je – njihovo določanje ni del rutinske patohistološke preiskave.

Ker bi natančen prikaz vseh histoloških tipov ovarijskih tumorjev presegal okvir pričujočega prispevka, se bomo v nadaljevanju omejili le na najpogostejše.

Med tumorji jajčnika so najpogostejši tumorji povrhnjega epitelija: v to skupino sodi 50-55% vseh tumorjev in kar 90% vseh malignih tumorjev.

Pri natančnejši subklasifikaciji epiteljskih tumorjev, ki jo prikazuje tabela 2, upoštevamo:

- tip celic (serozni, mucinozni, endometrioidni, svetlocelični, prehodnocelični in skvamozni);
- relativno količino epiteljske in stromalne komponente (cistadenom, adenofibrom, cistadenofibrom);

- lokacijo epitelijskih elementov (povrhnji, cistični ali oboje);
- histološki vzorec rašče in jedrne značilnosti tumorskih celic, na osnovi katerih opredelimo tumor kot benignen, mejno malignen ali malignen, tj. karcinom.

Tabela 2.

1. Tumorji povrhnjega epitelijskega strome

1.1. Serozni

1.1.1. benigni

1.1.1.1. cistadenom in papilarni cistadenom

1.1.1.2. povrhni papilom

1.1.1.3. adenofibrom in cistadenofibrom

1.1.2. mejno maligni

1.1.2.1. cistični tumor in papilarni cistični tumor

1.1.2.2. povrhni papilarni tumor

1.1.2.3. adenofibrom in cistadenofibrom

1.1.3. maligni

1.1.3.1. adenokarcinom in cistadenokarcinom

1.1.3.2. povrhni papilarni adenokarcinom

1.1.3.3. maligni adenofibrom in cistadenofibrom (adenokarcinofibrom in cistadenokarcinofibrom)

1.2. Mucinozni (endocervikalni in intestinalni tip)

1.2.1. benigni

1.2.1.1. cistadenom

1.2.1.2. adenofibrom in cistadenofibrom

1.2.2. mejno maligni

1.2.2.1. cistični tumor

1.2.2.2. adenofibrom in cistadenofibrom

1.2.3. maligni

1.2.3.1. adenokarcinom in cistadenokarcinom

1.2.3.2. maligni adenofibrom in cistadenofibrom (adenokarcinofibrom in cistadenokarcinofibrom)

1.3. Endometrioidni

1.3.1. benigni

1.3.1.1. cistadenom

1.3.1.2. cistadenom s skvamozno diferenciacijo

1.3.1.3. adenofibrom in cistadenofibrom

1.3.1.4. adenofibrom in cistadenofibrom s skvamozno diferenciacijo

1.3.2. mejno maligni

1.3.2.1. cistični tumor

1.3.2.2. cistični tumor s skvamozno diferenciacijo

1.3.2.3. adenofibrom in cistadenofibrom

1.3.2.4. adenofibrom in cistadenofibrom s skvamozno diferenciacijo

- 1.3.3. maligni
 - 1.3.3.1. adenokarcinom in cistadenokarcinom
 - 1.3.3.2. adenokarcinom in cistadenokarcinom s skvamozno diferenciacijo
 - 1.3.3.3. maligni adenofibrom in cistadenofibrom (adenokarcinofibrom in cistadenokarcinofibrom)
 - 1.3.3.4. maligni adenofibrom in cistadenofibrom s skvamozno diferenciacijo
- 1.3.4. epitelijsko-stromalni in stromalni
 - 1.3.4.1. adenosarkom, homologni in heterologni
 - 1.3.4.2. mezodermalni (Müllerjev) mešani tumor (karcinosarkom), homologni in heterologni
 - 1.3.4.3. stromalni sarkom
- 1.4. Svetlocelični
 - 1.4.1.1. cistadenom
 - 1.4.1.2. adenofibrom in cistadenofibrom
 - 1.4.2. mejno maligni
 - 1.4.2.1. cistični tumor
 - 1.4.2.2. adenofibrom in cistadenofibrom
 - 1.4.3. maligni
 - 1.4.3.1. adenokarcinom in cistadenokarcinom
 - 1.4.3.2. maligni adenofibrom in cistadenofibrom (adenokarcinofibrom in cistadenokarcinofibrom)
- 1.5. Prehodnocelični
 - 1.5.1. Brennerjev tumor
 - 1.5.2. mejno maligni Brennerjev tumor
 - 1.5.3. maligni Brennerjev tumor
 - 1.5.4. prehodnocelični karcinom (ne-Brennerjevega tipa)
- 1.6. Ploščatocelični
- 1.7. Mešani
 - 1.7.1. benigni
 - 1.7.2. mejno maligni
 - 1.7.3. maligni
- 1.8. Nediferencirani karcinom

Najpogostejši med epitelijskimi tumorji jajčnika so serozni (mednje sodi okrog 30 % vseh tumorjev), sledijo jim mucinozni (12-15 % vseh tumorjev). Drugi tipi so razmeroma redki. Endometrioidni tumorji predstavljajo skupno 2-4% vseh tumorjev jajčnika; manj od 1% vseh benignih, okrog 2-3% vseh mejno malignih in le 10-20 % karcinomov je tega tipa. Svetlocelični tumorji so izredno redki – tega histološkega tipa je manj kot 1% mejno malignih in le 6% malignih epiteljskih tumorjev. Velika večina prehodnoceličnih tumorjev, ki jih je med vsemi

epitelijskimi tumorji samo 1-2%, je benignih; mejno malignih ali malignih je med njimi le 3-5%.

Subklasifikacija, ki je pri epitelijskih tumorjih s kliničnega stališča najpomembnejša, je delitev tumorjev na benigne, mejno maligne in maligne.

Prav na področju mejno malignih tumorjev jajčnika je največ nasprotujočih si mnenj in nerešenih vprašanj glede diagnostičnih kriterijev, napovednega pomena njihovih morfoloških značilnosti in njihove terapije.

Mejno maligni tumorji so namreč tumorji, ki jih po morfoloških značilnostih uvrščamo med jasno benigne in jasno maligne epitelijske tumorje določenega tipa – kažejo izrazitejšo proliferacijo kot benigni tumorji (epitelijska hiperplazija, nuklearna atipija in mitotska aktivnost), ne kažejo pa destruktivne invazivne rasti v stromo. Tudi po svojem biološkem obnašanju sodijo ti tumorji nekam vmes med benigne in maligne – v primerjavi z benignimi tumorji so agresivnejši, vendar manj agresivni kot karcinomi: ob diagnozi jih je večji delež v nižjih stadijih, preživetje bolnic z karcinomi jajčnika istega stadija. Medtem ko je v času diagnoze v stadiju I 68% mejno malignih seroznih tumorjev in le 16% karcinomov, je v stadiju III oz. IV le 21% oz. <1% mejno malignih in 55% oz. 18% seroznih karcinomov. Podobno je tudi pri mucinoznih tumorjih – v stadiju I je ob diagnozi 82% mejno malignih in 49% malignih, v stadiju III oz. IV pa 10% oz. 2% mejno malignih in 29% oz. 10% mucinoznih karcinomov. Izrazite so tudi za razlike v preživetju; medtem ko je petletno preživetje bolnic s seroznim karcinomom jajčnika v stadiju I 76% in v stadiju III le 25%, je preživetje z mejno malignim seroznim tumorjem stadija I ali III 90-95%. Nekoliko manjše so razlike v skupini mucinoznih tumorjev – medtem, ko je petletno preživetje bolnic z mejno malignim mucinoznim tumorjem intestinalnega tipa stadija I 92% in stadija III 51%, je preživetje bolnic z mucinoznim karcinomom istih stadijev 83% oz. 21%.

Serozni tumorji

Med seroznimi tumorji je 60% benignih, 10% mejno malignih in 30% malignih, tj. karcinomov.

Največje težave v patohistološki klasifikaciji se pojavljajo v skupini mejno malignih seroznih tumorjev in to predvsem pri oceni invazije (mikroinvazija, mejno maligni tumor z mikroinvazivnim karcinomom, psevdoinvazija in/ali avtoimplantat) in oceni tipa peritonealnih implantatov.

Za serozne mejno maligne tumorje je značilna proliferacija kompleksnih žlez in papilarnih struktur, ki se pogosto invaginirajo ali avtoimplantirajo v stromo. Nadvse pomembno je, da te spremembe ločimo od invazivne komponente malignega tumorja. Važno je tudi, da mejno maligne serozne tumorje s fokalno mikroinvazijo (diskretni fokusi tumorskih celic ali posamične atipične epitelijske celice v stromi, katerih površina ne presega 10 mm², ponavadi brez stromalne reakcije), pri katerih je prognoza podobna kot pri seroznih mejno malignih

tumorjih brez mikroinvazije, razlikujemo od mejno malignih seroznih tumorjev, znotraj katerih je vzniknil mikroinvazivni karcinom. Zanj je značilna destruktivna invazija strome z malignimi celicami, ki jo spremlja dezmozoplastična reakcija.

Mejno maligni serozni tumorji se lahko – za razliko od benignih seroznih tumorjev – kljub neinvazivni rašči v tkivu jajčnika implantirajo na peritonej, oziroma so povezani z obstojem neodvisnih fokusov primarne peritonealne neoplazije. V obeh primerih je lahko ta peritonealna komponenta tumorja invazivne narave, izjemno redko pa se mejno maligni serozni tumorji širijo limfogeno ali hematogeno. Lahko rečemo, da je pri mejno malignih tumorjih jajčnika v stadiju II in III histološka analiza peritonealnih implantatov tumorja pomembnejša kot analiza primarnega tumorja.

Peritonealne implantate najdemo pri seroznih mejno malignih tumorjih jajčnika v 30-40%. Delimo jih na neinvazivne (pri katerih ločimo epitelijske in dezmozoplastične) ter invazivne (okrog 12% vseh primerov). Kriteriji za določanje tipa implantatov so zapleteni, njihove morfološke značilnosti pa se deloma prekrivajo, zato je včasih diferencialna diagnoza teh lezij zelo težavna. Več študij seroznih mejno malignih tumorjev s peritonealnimi implantati je pokazalo, da je razlikovanje med invazivnimi in neinvazivnimi implantati klinično pomembno, saj so tumorji s smrtnim izidom večinoma povezani z obstojem invazivnih peritonealnih implantatov (tabela 3):

Tabela 3.

		umrli / neinvazivni	umrli / invazivni
McCaughey	1984	2/13	4/5
Bell	1988	3/50	4/6
De Nictolis	1992	0/10	4/9
Seidman in Kurman	1996	1/51	2/3
Eichhorn	1999	0/15	2/3

V zadnjem času so se pojavile študije, ki so pokazale, da obstaja znotraj skupine seroznih mejno malignih tumorjev morfološko definirana skupina tumorjev, ki je kljub neinvazivni rašči povezana z agresivnejšim potekom bolezni. Za to manjšo podskupino mejno malignih tumorjev je značilna mikropapilarna proliferacija epitelija, ki mora po definiciji zajemati področje velikosti vsaj 5 mm², zanjo pa se je uveljavilo ime mikropapilarni serozni karcinomi. Obstajajo pa tudi mnenja, da teh tumorjev kljub agresivnejši naravi ne smemo enačiti z invazivnimi karcinomi, ker je dosedaj objavljeno število primerov majhno. Vse bolnice s tem tipom tumorja v stadiju I so preživele, bolezen se je večinoma ponovila le pri bolnicah z invazivnimi peritonealnimi implantati, ki so že sami po sebi neugoden napovedni dejavnik. Po drugi strani je res tudi to, da je v skupini mikropapilarnih seroznih karcinomov delež tumorjev z invazivnimi perito-

nealnimi implantati in delež primerov, v katerih najdemo invazijo v stromo, višji kot pri drugih mejno malignih seroznih tumorjih.

Na osnovi rezultatov obsežne klinične študije napredovalih mejno malignih seroznih tumorjev jajčnika sta Seidman in Kurman celo predlagala, naj bi skupino mejno malignih tumorjev razdelili na benigne in maligne. V benigno skupino, ki sta jo poimenovala atipični proliferativni serozni tumorji, naj bi uvrstili tipične mejno maligne tumorje, tudi če imajo neinvazivne peritonealne implantate. V maligno skupino, za katero menita, da bi jo bilo treba klasificirati in zdraviti kot karcinome, naj bi uvrstili mejno maligne tumorje z invazivnimi peritonealnimi implantati in/ali mikropapilarnim vzorcem rasti.

Mucinozni tumorji

Med mucinoznimi tumorji jajčnika je 75% benignih, 10% mejno malignih in 15% malignih.

Mucinozne mejno maligne in maligne tumorje delimo glede na histološki tip celic na intestinalni in endocervikalni tip. Tumorji intestinalnega tipa so pogostejši.

Čeprav se mejno maligni in maligni mucinozni tumorji, podobno kot serozni, najpogosteje pojavljajo pri starejših ženskah (povprečna starost 51-54 let), so, v primerjavi z analognimi seroznimi tumorji, pogostejši pri mlajših ženskah. Mucinozni tumorji so lahko združeni z dermoidno cisto, Brennerjevim tumorjem ali mucinoznim tumorjem v drugem organu (vrat maternice ali slepič). To so tumorji, ki so med ne-endokrinimi tumorji jajčnika najpogosteje povezani s hormonskimi manifestacijami.

Za razliko od mejno malignih seroznih tumorjev so mucinozni mejno maligni tumorji makroskopsko povsem podobni benignim tumorjem. Ponavadi so veliki (povprečna velikost je 19 cm), zato jih je treba izdatno vzorčiti, saj so lahko fokusi epiteljske proliferacije in invazije omejeni le na redka mikroskopska žarišča.

Histološko razlikovanje med mejno malignimi in malignimi mucinoznimi tumorji jajčnika je težavno in vse od uvedbe kategorije mejno malignih tumorjev v zgodnjih sedemdesetih letih je na tem področju veliko nasprotujočih si mnenj. Klasifikacija SZO kot edini kriterij za razlikovanje mejno malignih od malignih mucinoznih tumorjev navaja odsotnost destruktivne infiltrativne tumorske rasti (stromalne invazije), ob tem pa natančnih kriterijev za diagnozo invazije ne podaja, čeprav ni dvoma, da je opredelitev, ali gre za invazijo ali ne, pri mucinoznih tumorjih še težja kot pri seroznih. Da bi razrešili ta problem, sta Hart in Norris predlagala, da neinvazivni karcinom diagnosticiramo takrat, ko epiteljska stratifikacija presega štiri sloje celic, kasneje pa je temu je Hart dodal še citološke in arhitekturne kriterije, ki podpirajo diagnozo neinvazivnega karcinoma (citološke atipije, kribriformni vzorec, solidne celularne papile brez fibrovaskularne središče). Z upoštevanjem teh kriterijev naj bi uspešno razlikovali

med mejno malignimi mucinoznimi tumorji intestinalnega tipa, ki imajo izredno ugodno prognozo (96% 10-letno preživetje pri tumorjih v stadiju I), in mucinoznimi karcinomi, katerih preživetje v istem stadiju je bilo 67%. Hartovi in Norrisovi kriteriji so se uveljavili predvsem v ZDA, v Evropi pa so še zmeraj upoštevali le kriterije klasifikacije SZO. Primerjalne študije uporabnosti obeh klasifikacij kliničnega pomena Hartovih in Norrisovih kriterijev niso potrdile, termin intraepitelijski karcinom (tumor brez invazije, z izrazito epitelijsko proliferacijo in citološkimi atipijami) pa je bil v klasifikaciji mucinoznih tumorjev dodan kot podtip mejno malignega tumorja.

V mucinoznih mejno malignih tumorjih lahko najdemo fokuse mikroinvazije, ki so definirani kot fokusi ali skupine atipičnih celic v reaktivni stromi, ki ne presegajo velikosti 10 mm². Njihov pomen ni povsem jasen, saj je število takšnih tumorjev, ki so bili vključeni v kliničnopatološke študije, majhno.

Neenotnost v subklasifikaciji mucinoznih tumorjev je verjetno najpomembnejši razlog za to, da podatki o petletnem preživetju bolnic z mucinoznimi tumorji v različnih študijah izrazito variirajo: za mejno maligne mucinozne tumorje stadija I od 86% do 100%, za napredovale tumorje istega tipa od 40% do 50%, za mucinozne karcinome stadija I od 60% do 72%, za napredovale karcinome pa manj kot 10%.

Večina mejno malignih mucinoznih tumorjev jajčnika je omejenih na en ali oba jajčnika (82%), v stadiju II, III ali IV jih je le 6%, 10% in 2%. Obratno velja za mucinozne karcinome, med katerimi jih je v stadiju I le 49%, v stadiju II, III ali IV pa 11%, 29% in 10%. Večina mejno malignih mucinoznih tumorjev jajčnika v napredovalem stadiju je povezanih s prevdomiksomom peritoneja – gre za stanje, ko najdemo v abdomnu bolnic obilne gelatinozne mukoidne mase, pomešane z redkimi epitelijskimi celicami. Zanimivo je, da v vsaj 60% teh primerov najdemo podobno mucinozno lezijo tudi v slepiču. Medtem, ko je včasih za sinhrono mucinozno tumorje jajčnika in slepiča veljalo prepričanje, da gre za dve medsebojno neodvisni primarni neoplazmi, danes prevladuje mnenje, da so v teh primerih tumorji jajčnika – čeprav so praviloma dosti večji kot tumorji slepiča – sekundarni. Avtorji, ki zagovarjajo teorijo o sekundarni naravi mucinoznih tumorjev jajčnika, menijo, da lahko sekundarno naravo mucinoznega tumorja jajčnika, ki ga spremlja psevdomiksom peritoneja, izključimo le takrat, ko v reseciranem in histološko adekvatno pregledanem slepiču ne najdemo tumorja.

Če najdemo v jajčniku jasen invazivni mucinozni karcinom, je treba ugotoviti, ali gre za primarni tumor jajčnika ali za metastatski tumor, katerega izvor je najpogosteje v gastrointestinalnem traktu. V diferencialni diagnostiki, ki je lahko težavna, nam poleg histoloških značilnosti pomagata tudi dejstva, da so metastatski tumorji pogosteje bilateralni in običajno manjši kot primarni.

Čeprav na številna vprašanja s področja mucinoznih tumorjev jajčnika še ne poznamo dokončnih odgovorov, lahko sodobna spoznanja strnemo v naslednjih ugotovitvah (Hoerl & Hart, Riopel et al):

- Unilateralni tumorji, omejeni na jajčnik, so skoraj vedno benigni ali mejno maligni; tudi če v slednjih najdemo področja neinvazivnega ali mikroinvazivnega karcinoma, je njihova prognoza še vedno odlična (preživetje nad 95%).
- Pri bilateralnih tumorjih je verjetnost, da gre za metastatski ali primarni karcinom, bistveno večja, zato je treba natančno določiti razširjenost bolezni in tumor izdatno vzorčiti. Na možnost metastatskega tumorja je treba misliti zlasti pri tumorjih, manjših od 10 cm.
- Tumorji, ki so se razširili zunaj jajčnika, niso mejno maligni mucinozni tumorji, temveč karcinomi. Prisotnost mucinoznega ascitesa oz. psevdomiksoma peritoneja govori za možnost primarnega mucinoznega tumorja slepiča, ki ga je treba odstraniti in v celoti histološko pregledati.
- Primarni mucinozni karcinomi jajčnika so redki, njihova prognoza je v stadiju I odlična (preživetje okrog 90%), v napredovalih stadijih pa bistveno slabša.

Literatura

1. Anonymous. Classification and staging of malignant tumours in the female pelvis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1971; 50:1-7.
2. Bakshi N, Rajwanshi A, Patel F, Ganguly NK. Prognostic significance of DNA ploidy and S-phase fraction in malignant serous cystadenocarcinoma of the ovary. *Anal Quant Cytol Histol* 1998; 20:215-20.
3. Barnhill DR, Kurman RJ, Brady MF, et al. Preliminary analysis of the behavior of stage I ovarian serous tumors of low malignant potential: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1995; 13:2752-6.
4. Bell DA, Scully RE. Ovarian serous borderline tumors with stromal microinvasion: a report of 21 cases. *Hum Pathol* 1990; 21:397-403.
5. Berezowski K, Stastny JF, Kornstein MJ. Cytokeratins 7 and 20 and carcinoembryonic antigen in ovarian and colonic carcinoma. *Mod Pathol* 1996; 9:426-9.
6. Befe T, Kosebay D, Kaleli S, Oz AU, Demirkiran F, Gezer A. Appendectomy in the surgical staging of ovarian carcinoma. *Int J Gynaecol Obstet* 1996; 53:249-52.
7. Bostwick DG, Tazelaar HD, Ballon SC, Hendrickson MR, Kempson RL. Ovarian epithelial tumors of borderline malignancy: a clinical and pathologic study of 109 cases. *Cancer* 1986; 58:2052-65.
8. Burks RT, Sherman ME, Kurman RJ. Micropapillary serous carcinoma of the ovary: a distinctive low-grade carcinoma related to serous borderline tumors. *Am J Surg Pathol* 1996; 20:1319-30.
9. Cathro HP, Stoler MH. Expression of cytokeratins 7 and 20 in ovarian neoplasia. *Am J Clin Pathol* 2002; 117:944-51.
10. Chao TM, Yen MS, Chao KC, Ng HT. Epithelial ovarian tumors of borderline malignancy. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei)* 1996; 58:97-102.

11. Chuaqui RF, Zhuang Z, Emmert B, et al. Genetic analysis of synchronous mucinous tumors of the ovary and appendix. *Hum Pathol* 1996; 27:165-171.
12. Costa MJ. Pseudomyxoma peritonei: histologic predictors of patient survival. *Arch Pathol Lab Med* 1994; 118:1215-9.
13. Costa MJ. Pseudomyxoma peritonei: histologic predictors of patient survival. *Arch Pathol Lab Med* 1994; 118:1215-9.
14. Cuatrecasas M, Matias G, Prat J. Synchronous mucinous tumors of the appendix and the ovary associated with pseudomyxoma peritonei: a clinicopathologic study of six cases with comparative analysis of c-Ki-ras mutations. *Am J Surg Pathol* 1996; 20:739-46.
15. Darai E, Teboul J, Walker F, et al. Epithelial ovarian carcinoma of low malignant potential. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1996; 66:141-45.
16. De Nictolis M, Montironi R, Tommasoni S, et al. Benign, borderline, and well-differentiated malignant intestinal mucinous tumors of the ovary: a clinicopathologic, histochemical, immunohistochemical, and nuclear quantitative study of 57 cases. *Int J Gynecol Pathol* 1994; 13:10-21.
17. de Nictolis M, Montironi R, Tommasoni S, et al. Serous borderline tumors of the ovary. A clinicopathologic, immunohistochemical, and quantitative study of 44 cases. *Cancer* 1992; 70:152-60.
18. Eichhorn JH, Bell DA, Young RH, Scully RE. Ovarian serous borderline tumors with micropapillary and cribriform patterns: a study of 40 cases and comparison with 44 cases without these patterns. *Am J Surg Pathol* 1999; 23:397-409.
19. Eifel P, Hendrickson M, Ross J, Ballon S, Martinez A, Kempson R. Simultaneous presentation of carcinoma involving the ovary and the uterine corpus. *Cancer* 1982; 50:163-70.
20. Gershenson DM, Silva EG, Tortolero L, Levenback C, Morris M, Tornos C. Serous borderline tumors of the ovary with noninvasive peritoneal implants. *Cancer* 1998; 83:2157-63.
21. Gershenson DM, Silva EG, Levy L, Burke TW, Wolf JK, Tornos C. Ovarian serous borderline tumors with invasive peritoneal implants. *Cancer* 1998; 82:1096-103.
22. Hart WR, Norris HJ. Borderline and malignant mucinous tumors of the ovary. Histologic criteria and clinical behavior. *Cancer* 1973; 31:1031-45.
23. Hassan E, Koumantaki Y, Stefanaki K, Matalliotakis I, Koumantakis E. Low-malignant potential epithelial tumors of the ovary: a clinicopathological study. *Eur J Gynaecol Oncol* 1998; 19:170-72.
24. Hoerl HD, Hart WR. Primary ovarian mucinous cystadenocarcinomas: a clinicopathologic study of 49 cases with long-term follow-up. *Am J Surg Pathol* 1998; 22:1449-62.
25. Houck K, Nikrui N, Duska L, et al. Borderline tumors of the ovary: correlation of frozen and permanent histopathologic diagnosis. *Obstet Gynecol* 2000; 95:839-43.
26. Katabuchi H, Tashiro H, Cho KR, Kurman RJ, Hedrick E. Micropapillary serous carcinoma of the ovary: an immunohistochemical and mutational analysis of p53. *Int J Gynecol Pathol* 1998; 17:54-60.

27. Kennedy AW, Hart WR. Ovarian papillary serous tumors of low malignant potential (serous borderline tumors): a long-term follow-up study, including patients with microinvasion, lymph node metastasis, and transformation to invasive serous carcinoma. *Cancer* 1996; 78:278-86.
28. Koonings PP, Campbell K, Mishell DR, Grimes DA. Relative frequency of primary ovarian neoplasms: a 10-year review. *Obstet Gynecol* 1989; 74:921-6.
29. Kupryjanczyk J, Thor AD, Beauchamp R, Poremba C, Scully RE, Yandell DW. Ovarian, peritoneal, and endometrial serous carcinoma: clonal origin of multifocal disease. *Mod Pathol* 1996; 9:166-73.
30. Kurman RJ, Trimble CL. The behavior of serous tumors of low malignant potential: are they ever malignant? *Int J Gynecol Pathol* 1993; 12:120-7.
31. Lai CH, Hsueh S, Chang TC, et al. The role of DNA flow cytometry in borderline malignant ovarian tumors. *Cancer* 1996; 78:794-802.
32. Lai CH, Hsueh S, Tsao KC, Chen HM. DNA aneuploidy in benign tumors and normal tissues of the female genital tract. *Int J Gynecol Pathol* 1996; 15:63-8.
33. Lawrence WD. The borderland between benign and malignant surface epithelial ovarian tumors: current controversy over the nature and nomenclature of »borderline« ovarian tumors. *Cancer* 1995; 76:2138-42.
34. Le T, Adolph A, Krepart GV, Lotocki R, Heywood MS. The benefits of comprehensive surgical staging in the management of early-stage epithelial ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol* 2002; 85:351-5.
35. Leake JF, Currie JL, Rosenshein NB, Woodruff JD. Long-term follow-up of serous ovarian tumors of low malignant potential. *Gynecol Oncol* 1992; 47:150-8.
36. Lee KR, Castrillon DH, Nucci MR. Pathologic findings in eight cases of ovarian serous borderline tumors, three with foci of serous carcinoma, that preceded death or morbidity from invasive carcinoma. *Int J Gynecol Pathol* 2001; 20:329-34.
37. Liapis A, Condi P, Pyrgiotis E, Zourlas PA. Ovarian surface serous papillary carcinomas: a clinicopathologic study. *Eur J Gynaecol Oncol* 1996; 17:79-82.
38. Link CJ, Reed E, Sarosy G, Kohn EC. Borderline ovarian tumors. *Am J Med* 1996; 101:217-25.
39. Link CJ, Reed E, Sarosy G, Kohn EC. Borderline ovarian tumors. *Am J Med* 1996; 101:217-25.
40. Longacre TA, Kempson RL, Hendrickson MR. Well-differentiated serous neoplasms of the ovary. *Pathology (Phila)* 1993; 1:255-306.
41. Lu KH, Bell DA, Welch WR, Berkowitz RS, Mok SC. Evidence for the multifocal origin of bilateral and advanced human serous borderline ovarian tumors. *Cancer Res* 1998; 58:2328-30.
42. Mulholland TJ, Silva EG, Tornos C, Guerrieri C, Fromm GL, Gershenson D. Ovarian involvement by serous surface papillary carcinoma. *Int J Gynecol Pathol* 1994; 13:120-26.
43. Nayar R, Siriaunkgul S, Robbins KM, McGowan L, Ginzan S, Silverberg SG. Microinvasion in low malignant potential tumors of the ovary. *Hum Pathol* 1996; 27:521-27.

44. Powell DE, Puls L, van N. Current concepts in epithelial ovarian tumors: does benign to malignant transformation occur? *Hum Pathol* 1992; 23:846-7.
45. Prat J, Scully RE. Sarcomas in ovarian mucinous tumors: a report of two cases. *Cancer* 1979; 44:1327-31.
46. Prat J, de N. 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; 26:1111-28.
47. Prayson RA, Hart WR, Petras RE. Pseudomyxoma peritonei: a clinicopathologic study of 19 cases with emphasis on site of origin and nature of associated ovarian tumors. *Am J Surg Pathol* 1994; 18:591-603.
48. Risch HA, Marrett LD, Jain M, Howe GR. Differences in risk factors for epithelial ovarian cancer by histologic type: results of a case-control study. *Am J Epidemiol* 1996; 144:363-72.
49. Ronnett BM, Kurman RJ, Zahn CM, et al. Pseudomyxoma peritonei in women: a clinicopathologic analysis of 30 cases with emphasis on site of origin, prognosis, and relationship to ovarian mucinous tumors of low malignant potential. *Hum Pathol* 1995; 26:509-24.
50. Ronnett BM, Shmookler BM, Diener W, Sugarbaker PH, Kurman RJ. Immunohistochemical evidence supporting the appendiceal origin of pseudomyxoma peritonei in women. *Int J Gynecol Pathol* 1997; 16:1-9.
51. Scully RE, Young RH, Clement PB. Tumors of the ovary, maldeveloped gonads, Fallopian tube and broad ligament. Washington, D.C.: Armed Forces Institute of Pathology, 1998.
52. Seidman JD, Elsayed AM, Sobin LH, Tavassoli FA. Association of mucinous tumors of the ovary and appendix: a clinicopathologic study of 25 cases. *Am J Surg Pathol* 1993; 17:22-34.
53. Seidman JD, Kurman RJ. Subclassification of serous borderline tumors of the ovary into benign and malignant types: a clinicopathologic study of 65 advanced stage cases. *Am J Surg Pathol* 1996; 20:1331-45.
54. Seidman JD, Kurman RJ. Subclassification of serous borderline tumors of the ovary into benign and malignant types: a clinicopathologic study of 65 advanced stage cases. *Am J Surg Pathol* 1996; 20:1331-45.
55. Serov SF, Scully RE, Sobin LH. Histologic typing of ovarian tumors. Geneva: World Health Organization, 1973.
56. Silva EG, Kurman RJ, Russell P, Scully RE. Symposium: ovarian tumors of borderline malignancy. *Int J Gynecol Pathol* 1996; 15:281-302.
57. Siriaunkgul S, Robbins KM, McGowan L, Silverberg SG. Ovarian mucinous tumors of low malignant potential: a clinicopathologic study of 54 tumors of intestinal and m+llerian type. *Int J Gynecol Pathol* 1995; 14:198-208.
58. Staebler A, Heselmeyer H, Bell K, et al. Micropapillary serous carcinoma of the ovary has distinct patterns of chromosomal imbalances by comparative genomic hybridization compared with atypical proliferative serous tumors and serous carcinomas. *Hum Pathol* 2002; 33:47-59.
59. Tavassoli FA. Serous tumor of low malignant potential with early stromal invasion (serous LMP with microinvasion). *Mod Pathol* 1988; 1:407-14.

60. Van N, Ramaekers FC, Hanselaar AG, Aldeweireldt J, Poels LG. Changes in expression of differentiation markers between normal ovarian cells and derived tumors. *Am J Pathol* 1993; 142:157-77.
61. Young RH, Gilks CB, Scully RE. Mucinous tumors of the appendix associated with mucinous tumors of the ovary and pseudomyxoma peritonei: a clinicopathological analysis of 22 cases supporting an origin in the appendix. *Am J Surg Pathol* 1991; 15:415-29.
62. Zeimet AG, Muller H, Marth C, Daxenbichler G. Immunocytochemical versus biochemical receptor determination in normal and tumorous tissues of the female reproductive tract and the breast. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1994; 49:365-72.
63. Zheng W, Wolf S, Kramer EE, Cox KA, Hoda SA. Borderline papillary serous tumour of the fallopian tube. *Am J Surg Pathol* 1996; 20:30-5.
64. Zhou J, Iwasa Y, Konishi I, et al. Papillary serous carcinoma of the peritoneum in women. A clinicopathologic and immunohistochemical study. *Cancer* 1995; 76:429-36.