

Overin Düşük Malign Potansiyelli Tümörleri

LOW MALIGNANT POTENTIAL TUMORS OF THE OVARY

Meral KOYUNCUOĞLU

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı

ÖZET

Overin epitelial tümörlerinin çoğunluğu benign ya da malign olmasına rağmen bir kısmı intermedier histolojik görünüm ve klinik davranış gösterirler. Bu tümörler "borderline tümör", "düşük malign potansiyelli tümör" ya da "atipik proliferatif tümör" olarak adlandırılmıştır.

Bu tümörler, benign tümörlerden daha kompleks yapı, sitolojik atipi ve proliferatif aktivite gösterirler. Ancak karsinomlardaki gibi stromal invazyon ve belirgin nükleer pleomorfizm yoktur. Tanısal açıdan patoloğlar, tedavide jinekoloğlar, kesin tanı konusunda da hastalar açısından problemlidir.

Bu yazıda, overin düşük malign potansiyelli tümörleri, son yıllarda yayınlanan literatür bilgileri eşliğinde sunulmuştur.

Anahtar sözcükler: Düşük malign potansiyelli tümörler, over

SUMMARY

Although most ovarian epithelial tumors are unambiguously benign or malignant, some exhibit intermediate histological appearance and clinical behavior and have been termed "borderline tumor", "tumor of low malignant potential," or "atypical proliferating tumor". Regardless of terminology, these tumors are characterized by a greater degree of architectural complexity, cytologic atypia, and proliferative activity than benign tumors, but lack the marked nuclear pleomorphism and stromal invasion of carcinoma.

It poses a diagnostic problem for pathologist, a managerial dilemma for gynecologist, and an ambiguous diagnosis for patients.

In this paper, low malignant potential tumors of the ovary are presented as a review of the literature.

Key words: Low malignant potential tumors, ovary

Meral KOYUNCUOĞLU

Dokuz Eylül Üniversitesi

Tıp Fakültesi

Patoloji Anabilim Dalı

İnciraltı- İZMİR

Tel: 232 2777777 / 3433

Overin düşük malign potansiyelli tümörleri 1929'da Taylor tarafından "semimalignant tumors of the ovary" olarak tanımlanmıştır. (1). 1971'de ise International Federation of Gynecology and Obstetric (FIGO) tarafından tanımlanmış (2), daha sonra 1973'te Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından adapte edilmiştir (3).

Çolgan ve Norris 1983'de bu tümörlere düşük malign potansiyelli tümörler olarak isimlendirilmesini önermişler, daha sonra yaygın olarak bu terminoloji kullanılmıştır (4).

Overin düşük malign potansiyelli tümörleri (DMPT), over kanserlerinin bazı klinik ve morfolojik bulgularını içerirler ancak yaygın abdominal hastalık olmasına karşın daha benign davranırlar (5,6).

Düşük malign potansiyelli tümörler, epitelial over neoplazileri içinde ayrı bir kategoridir ve invaziv epitelial over kanserlerinden daha iyi klinik gidişlidir. Morfolojik olarak sellüler proliferasyon, atipi gösterirler ancak stromal invazyon yapmazlar (7).

Düşük malign potansiyelli tümörler sitogenetik olarak da invaziv kanserlerden farklılık gösterebilir.

Moleküler çalışmalar invaziv over kanserlerinin pekçoğunda p53 mutasyonları ve 17q kromozomda heterozigosite kaybı (LOH) bulunduğunu göstermiş, ancak DMPT'lerde bu mutasyonlar gösterilememiştir. Çoğu seröz DMPT'lerde K-ras onkogeninde mutasyonlar saptanmıştır. Bazı çalışmalarda K-ras mutasyonları seröz DMPT'lerde %30-75 oranında, müsinöz DMPT'lerde ise %63 oranında bulunmuştur. K-ras genindeki 12. kodon, mutasyonların en çok görüldüğü bölgedir. İnvaziv seröz karsinomlarda K-ras mutasyonlarının seyrek görülmesi nedeni ile seröz düşük malign potansiyelli tümörlerin prekürsör lezyon olmayıp farklı bir antite olduğu yorumu yapılmıştır (8-10).

MÜSİNÖZ DÜŞÜK MALİGN POTANSİYELLİ TÜMÖRLER

Müsinöz DMPT'ler, müsinöz tümörlerin %10'unu oluşturur çeşitli ülkelerde farklı sıklıkta izlenmiştir ve bu farklılıkların epidemiyolojik faktörlerle ilişkili olabileceği ya da karsinom kriterlerinin farklı yorumlanmasından kaynaklanabileceği düşünülmüştür (11).

Müsinöz tümörlerin oluşumunda farklı hipotezler ortaya atılmış, yüzey epitelinin müsinöz metaplazisi ya da neometaplazi (neoplastik transformasyon içinde neoplazik dokuda bir hücreden diğerine geçiş) sonucu gastrointestinal yapı içeren müsinöz tümörlerin ortaya çıkabileceği belirtilmiştir (11).

Müsinöz DMPT'lerin, 20 yaşından önce görülmesi seyrekler. Daha çok 52-54 yaşında izlenebilir. Müllerian ya da endoservikal tip ve intestinal tip olarak ayrılırlar. Bu tipler klinik ve histopatolojik olarak farklılık gösterirler. Müllerian tip müsinöz DMPT'lerin endometriozisle birliktelikleri daha fazladır. Makroskopik olarak papiller yapıları belirgindir. Mikroskopik olarak da seröz tümörlerin papiller yapılarına benzer yapılar gösterir. Bu papiller yapıları döşeyen epitel 20 sıraya dek çıkabilir. Papillaların tepelerinde bulunan hücreler belirgin eozinofilik sitoplazmalı olabilirler. Papiller yapıların stroması PNL içerir.

Intestinal tip müsinöz DMPT'leri müsinöz

karsinomlardan ayıran kriterler çeşitli karışıklıklara neden olmuştur. 1973 WHO sınıflamasına göre müsinöz karsinomlar belirgin stromal invazyon gösteren tümörlerdir. Hart ve Norris ise stratifikasyon gösteren atipik epitel sayısı 3'ü geçen olguları, invazyona bakmadan karsinom saymışlardır. Hart, daha sonra şiddetli anaplastik yapılar izlendiğinde ya da kribriform intraglandüler proliferasyonlar ve stromasız parmaklı uzantılar yapan solit hücre kümeleri görüldüğünde karsinom tanısı verilmesinin uygun olduğunu belirtmiştir. Bu kriterler tartışmalı olarak kalmıştır (12).

Daha sonra Scully ve ark intraepitelyal karsinom terminolojisini tanıtmışlardır (13). WHO sitolojik atipiye göre müsinöz DMPT'leri tipik form ve intraepitelyal karsinom'lu olarak ikiye ayırmıştır (11).

Nayar ve ark müsinöz DMPT'lerde mikroinvazyonu tanımlamışlardır, (derinliği <2 mm) ve bu tür olguların prognozlarının DMPT'ler ile aynı olduğunu belirtmişlerdir (6).

Hoerl ve Hart mikroinvazyonu ≤3mm'lik derinlikte bir yada daha fazla sayıda izole mikroskopik odak olarak tanımladılar (12). Riopel ve ark ise mikroinvazyonu 5 mm'den daha az derinlikte konfluent glandüler yapı içeren lezyonlar olarak tanımlamışlardır (14). Dünya sağlık örgütü sınıflamasında mikroinvazyon tanımına yer verilmemiştir (12).

En çok tartışılan konu atipik epitel sayısı 3 sırayı aşan olgular ile, belirgin stromal invazyonu olanların aynı kategoriye girip girmeyeceğidir.

Namura ve ark'nın yaptığı bir çalışmada; epitel sayısı 3 sırayı aşan olgular ve intraepitelyal karsinom gibi gözükenler ancak stromal invazyonu olmayanlar ile belirgin stromal invazyonu olanlar olarak iki gruba ayrılmıştır. Psödomikzoma peritonei olan olgular çalışmaya alınmamıştır. Belirgin stromal invazyonu olmayan evre I olgularda; rekürrens ya da ölüm görülmemiştir. İnvazyonu bulunan ve evre II, III olan 15 olgunun 8'i ölmüştür. Yazarlar invazyonu olan olgular ile olmayan olguların aynı kategoriye konmaması gerektiğini belirtmişlerdir (12). Kikkova, stromal invazyonu olmayanlarda 5 yıl yaşama oranını %100,

stromal invazyonu olanlarda ise %62.5 saptamıştır. Bazı yazarlar da invazyonu olmayan, ileri evre olan ve ölen olguları bildirmişlerdir. Ancak kesit sayısı belirtilmediğinden gözden kaçan invaziv odakların olabileceği yorumu yapılmaktadır. Tüm bunların sonucunda "şiddetli sitolojik atipi, belirgin epiteliyal stratifikasyon ya da kribriform yapı, intraepiteliyal (noninvaziv) karsinom sayılmalı" yorumu yapılmaktadır (12).

Rioperl ve ark belirgin sitolojik atipi, epiteliyal stratifikasyon varsa, atipik proliferen müsinöz tümör (intraepiteliyal karsinomlu /mikroinvazyonlu) olarak adlandırılmasını önermişler, intraepiteliyal karsinomun ya da mikroinvazyonun prognostik önemini olmadığını, bu lezyonların ovarian müsinöz karsinogeneziste geçiş evrelerini gösterdiğini belirtmişlerdir (14).

Bilindiği gibi, müsinöz DMPT'ler ile birlikte görülebilen psödomükzoma peritonei, klinik ve cerrahi bir tanımlamadır, bu nedenle patoloji raporuna tanı olarak yazılması uygun olmamaktadır. İntraperitoneal müsin göllenmeleri ile birlikte abdominal neoplazi olduğunda bu terminoloji kullanılmaktadır. Heterojen bir lezyon olup, etiyojisi ve tedavisi tartışmalıdır. Peritonun müsinöz metaplazisi sonucu bu klinik tablonun oluştuğunu öne sürenler vardır (13). Müsinöz asit, gastrointestinal sistemin yüksek dereceli müsinöz adenokarsinomları ile birlikte, aynı zamanda urakal kist, overin müsinöz kistadenomu ve obstrüktif apendiks mukoseli gibi benign durumlarda, ayrıca seyrek olarak akciğer adenokarsinomu, tuba uterinanın borderline tümörü, meme ve pankreasın kolloid karsinomunda da görülebilir (13).

Psödomükzoma peritoneide sitomorfolojik olarak mezotelyal hücreler, hüsiyositler, iğsi hücreler bulunur, müsinöz zemin vardır. Makroskopik olarak kalın jelatinöz sıvı görünümü tipiktir. Bazı yazarlar neoplastik epiteliyal hücreleri; sellüler pleomorfizm, nükleol varlığı /yokluğu ve mitoz varlığı/yokluğuna göre düşük ve yüksek dereceli olarak derecelendirmişlerdir (15). Epiteliyal hücrelerin önemi tartışmalıdır. Bazı yazarlar ise epiteliyal hücrelerin varlığında rekürrens ve kötü prognoz ile birliktelik düşünmüşlerdir (15). Bu nedenle epiteliyal hücreler var/yok şek-

linde sitoloji raporuna eklenmesi uygun olur.

Patoloji raporuna ayrıca over ve apendiksin içerdiği lezyonlar (benign, borderline, malign) tanı olarak yazılıp, rüptür varlığı/yokluğu belirtilmelidir. Peritoneal lezyonlara ise müsinöz asit, organize müsinöz sıvı, fibrozisli müsin diseksiyonu tanıları verilmelidir. Over ve apendiksteki lezyonlar benzer histolojik ve sitolojik yapıları gösterebilir ya da göstermeyebilir (11).

Over ve apendikte lezyon bulunduğu, peritoneal lezyonların over ya da apendiks kökenli olduğunun ayırımında sitokeratin 7 ve 20'nin yol gösterici olabileceği belirtilmiştir (13).

SERÖZ DÜŞÜK MALİGN POTANSİYELLİ TÜMÖRLER

Seröz tümörlerin %10'unu oluştururlar. Bu olguların %80'inde CA 125 düzeyi artmıştır. 46 yaşından sonra görülme sıklığı artar. Makroskopik olarak polipoid yapılar içte ve dışta izlenebilir. Seröz DMPT sıklıkla tek overde sınırlıdır, ancak olguların %30-40'ında bilateral olabilir ya da over dışı yayılım gösterebilir. Bu tümörler heterojen bir gruptur. Genelde iyi prognozlu olup yaygın peritoneal implant %10-20'sinde görülür ve progressif olarak prognoz kötüleşir ve 5 yıl içinde ölebilirler (11,16). Bilateral ve ileri evre seröz düşük malign potansiyelli tümörlerin multifokal kökenli olabileceği, implantların metastaz olmayıp ayrı primer tümör olabileceği belirtilmiştir (7). Mikroskopik olarak papillaları, hafif-belirgin nükleer atipi gösteren, seyrek mitoz içeren, stratifiye epitel döşer. Karakteristik olarak üç özelliği saptamak gerekir:

- Sellüler tomurcuk oluşumu görülür, kist sıvısı içinde yüzerler ya da over yüzeyinin dışındadırlar.
- Nükleer atipi vardır.
- Stromal invazyon yoktur.

İnvazyonları ve otoimplantasyonları invazyon saymamak gerekmektedir. Tümör hücrelerinin sitoplazması tipik olarak dardır ancak özellikle tomurcuklarda belirgin eozinofilik sitoplazmalıdır. Psammom cismi izlenebilir, bazı hücreler müsin sekrete edebilirler, müsin sitoplazmanın superfisyal kısmındadır (11).

Epitelial proliferasyon fokal ya da diffüz olabilir ve seyrek görülen varyasyonlara neden olur. Bunlar: intrakistik ya da yüzey kribriiform patern, intrakistik ya da yüzey mikropapiller tip, solid intrakistik proliferasyon paterni biçimindedirler, klinik önemleri açık değildir. Ancak bu tiplerin invaziv implantlar ile birliktelikleri fazla olduğundan, peritoneal implantlardan fazla sayıda örnek almak gerekir (11). Seröz düşük malign potansiyelli tümörlerde mikroinvazyonu 1988'de Tavassoli tanımlamıştır (17).

Mikroinvazyonlu seröz DMPT'i mikroinvaziv karsinomlardan ayırımı yapılmalıdır. Mikroinvazyonlu seröz DMPT, bir ya da daha fazla odakta izlenebilir, toplam alan 10mm²'yi geçmez. Stromadaki tümör hücreleri, DMPT'deki hücrelerin aynı özelliklerini taşır. Stromal reaksiyon minimaldir ya da yoktur. Tümör hücreleri boşluklar içinde bulunurlar. Mikroinvaziv karsinomdaki tümör hücreleri ise karsinom hücrelerinin özelliklerini taşır (6,11).

Seröz DMPT'in, benign kistadenomlar ile invaziv karsinomlar arasında bir geçiş basamağını mı oluşturduğu yoksa DMPT ile invaziv tümörler ilişkisiz lezyonlar mı olduğu tartışmalıdır. Bu konuda yapılan moleküler çalışmalarda, invaziv over kanserlerinin pekçoğunda p53 mutasyonları ve 17q kromozomda heterozigosite kaybı (LOH) bulunduğu gösterilmiş, ancak düşük malign potansiyelli tümörlerde bu mutasyonlar gösterilememiştir. Çoğu düşük malign potansiyelli tümörlerde K-ras onkogeninde mutasyonlar saptanmış, invaziv karsinomlarda ise seyrek izlenmiştir. K-ras geninde 12. kodon, mutasyonların en çok görüldüğü bölgedir. Bu nedenle seröz düşük malign potansiyelli tümörler prekürsör lezyon olmayıp ayrı bir kategoridir. Çoğu olguda seröz karsinoma progresyon olmaz. Oysa bazı müsinöz karsinomlar önceden var olan benign ve borderline müsinöz tümörlerden gelişebilmektedir (8,18).

1996 yılında Seidman ve ark. seröz DMPT'i benign ve malign tip olarak ayırmıştır (19). Benign olan grubu noninvaziv implantlı tipik seröz düşük malign potansiyelli tümörler, malign olan grubu ise mikropapiller büyüme paterni olanlar ve invaziv

implantlı olan seröz düşük malign potansiyelli tümörler olarak tanımlamışlardır. Burks ve ark. ise malign seröz düşük malign potansiyelli tümör subgrubu olarak mikropapiller seröz karsinom (MPSC) antitesini ortaya atmışlardır (20). MPSC, büyük, bulböz papiller yapılardan gelişen, oldukça kompleks mikropapillardan oluşan, meduza benzeri yapılar içerir. Mikropapillaları döşeyen epitel yuvarlak-kübiktir ve nükleus/sitoplazma oranı yüksektir. Yüzey köprüleşmeleri ile kribriiform yapı oluşabilir. Eichhorn ve ark (21) bu tip tümörleri mikropapiller tipte ya da kribriiform tipinde seröz borderline tümör olarak adlandırmışlardır. MPSC'de epitel-stroma bileşkesi düzgündür. Seröz düşük malign potansiyelli tümörlerde ise papillalar hiyerarşik dallanma gösterir, papillaları döşeyen epitel kolumnar olup sıklıkla silidir, epitel-stroma bileşkesi irregülerdir. MPSC tanısı için tümörde 1 kesitte en az 5 mm'lik yaygın mikropapiller gelişiminin olması gerekmektedir (5). MPSC'nin farklı bir antite olduğu ve seröz düşük malign potansiyelli tümörün malign transformasyonu gibi gözüktüğü yorumu yapmıştır (5).

Seröz düşük malign potansiyelli tümörlerde prognozu histolojik tipten daha çok implantın tipi belirlemektedir (5). Noninvaziv implantlı olgularda 10 yıl yaşama şansı %95-98 iken, invaziv implantlı olgularda bu oran %33-66 arasında değişmektedir. Prat ise implantlardaki hücrelerde şiddetli nükleer atipi ve mitotik aktivite bulunduğu kötü prognozla birlikte olduğunu belirtmiştir (22). İmplantların ve retroperitoneal lenfatik tutulumun patogenezi tartışmalıdır. Bir kısım yazarlar bu implantların gerçek metastatik lezyonlar olduğunu, bir kısmı over dışı müllerian mezotelin multisentrik proliferasyonu olduğunu, bir kısmı da senkron mezotelial neoplaziler olduğunu belirtmişlerdir (5,8).

Noninvaziv implantlar epitelial ya da desmoplastik tipte olabilir. İnvaziv implantlı olgularda invazyonun tanı kriterleri şunlardır (23):

- a) Alttaki dokuya invazyon,
- b) Mikropapiller yapı,
- c) Çevresinde boşluk bulunan solid epitelial kümeler

Bu üç kriterden herhangi birinin varlığında invaziv implant tanısı konur. Bu üç yapıyı içermeyen implantlar ise noninvaziv implant tanısı alır. İnvaziv implant paternleri ise şunlardır (23):

Mikropapiller yapı gösteren implantlar:

Fibrovasküler stroma içermeyen küçük papillalardan oluşur. Bunlar ekzofitik ya da endofitik lezyonlar biçiminde olabilir. Ekzofitik lezyonlar overdeki MPSC'ye benzer. Endofitik lezyonlar ise gland benzeri aralıklarda küçük papillalardan oluşur ya da gelişigüzel dağılmış küçük, solit hücre kümeleri biçimindedir.

Solit epiteliyal kümeler ya da küçük papillalar, 5-10 adet hücreden oluşur, stromada gelişigüzel dağılmıştır, bu hücreler boşluk ile çevrilidir.

Santralde lokalize, psammom cismi içeren büyük papillalardan oluşan noninvaziv implantlar, bir boşluk ile çevrili olabilir. İnvaziv implantlar, sıklıkla psammom cismi içermez ve küçük solid kümelerdir.

Çoğu çalışmada invaziv implantı bulunan olgularda rekürrensler izlenmiştir. İnvaziv implant varlığının direkt olarak yaşam süresini belirlemeyip yaşam süresini makroskopik rezidüel hastalığın belirlediği bildirilmiştir (23).

Mikropapiller tip seröz DMPT'lerde invaziv implant bulunma olasılığı fazla olduğundan örneklemede her 1 cm için en az 1 kesit almak gerekmektedir (24).

ATIPIK PROLİFERE ENDOMETRİOİD TÜMÖR

Sadece 125 olgu bildirilmiştir. Olgu sayısı az olduğundan, bu tümörler için düşük malign potansiyelli tümör terminolojisini yazarlar kullanmadıklarını bildirmişlerdir (25). Bell ve ark bu tümörleri atipik prolifer, intraepiteliyal karsinomlu (stromal invazyonu bulunmayan, sitolojik olarak yüksek dereceli), mikroinvazyonlu (invazyon derinliği <5mm) atipik prolifer tümörler olarak ayırmışlardır ve bu lezyonların endometrioid karsinogenezisin basamaklarını gösterdiğini açıklamışlardır (25). Scully ve ark sitolojik olarak malign olan olguları, uterusun endometrioid karsinomlarının dereceleme kriterlerine göre derece 1'den

3'e kadar derecelenebileceğini belirtmişlerdir, mikroinvazyonu ise ≤ 10 mm² (bir ya da daha fazla odakta) olarak tanımlamışlardır (11). Bu gruptaki tümörler çoğu yazarlar tarafından WHO (1973) sınıflamasına göre değerlendirilmiştir ve atipik ya da sitolojik olarak malign olan epitel ile dōşeli glandlardan oluşan, stromal invazyonu bulunmayan tümörler olarak tanımlanmıştır. Ancak 1999 WHO sınıflamasında stromal invazyon ayrıntılı olarak tanımlanmamıştır. Bu tümörlerde yoğun fibromatöz bir stroma bulunduğundan invazyonu değerlendirmek zordur. Atipik prolifer tümörleri, iyi differansiye endometrioid adenokarsinomlardan ayıran kriterler üzerinde fikir birliği yoktur. Scully ve ark, stromanın düzensiz penetrasyonu, stromal reaksiyon, glandların stromasız sirt sirta vermiş olmasının invazyonu gösterdiğini belirtmişlerdir (11). Bell ve ark ise stromal reaksiyonun zaten bu tümörlerin adenofibromatöz yapı göstermesinden dolayı bir anlamı olmadığını, birbiri ile birleşen glandüler yapıların stromal invazyonu gösteren bir bulgu olduğunu savunmuşlardır (25).

Olgu sayısı az olduğundan prognoz hakkında yorum yapılmamıştır.

DİĞERLERİ

Saydam hücreli borderline tümörler ile borderline Brenner tümörlü olgu sayısı azdır. İnvaziv karsinomlardan ayıran kriterler açık değildir. WHO'ya göre stromal invazyon olmayan lezyonlardır. Saydam hücreli tiplerde mikroinvazyon, endometrioid tümörlerdeki gibi tanımlanmıştır. Borderline Brenner tümörlerinde mikroskopik görünüm üriner sistemin derece I transizyonel hücreli karsinomlarına benzer. Derece 2-3 transizyonel hücreli karsinomlarına benzeyen epiteli bulunanlara bazı yazarlar intraepiteliyal karsinom adını vermişlerdir (11).

DMPT'lerde frozen kesit ve sonraki parafin kesitlerdeki tanı uyumluluk oranı %60.7, sensitivite oranı %64.6 olarak saptanmıştır. Benign olgulara DMPT ya da malign tanı koyma oranı %10.7, DMPT ya da malign olan olgulara benign tanı koyma oranı ise %29.3 olarak saptanmıştır. Tanıda uyumluluk daha çok seröz tümörlerde izlenmiştir (26).

KAYNAKLAR

1. Taylor HC. Malignant and semimalignant tumors of the ovary. *Surg Gynecol Obstet* 1929;48:204-230.
2. International Federation of Gynecology and Obstetrics. Classification and staging of malignant tumors in the female pelvis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1971; 50:1-7.
3. Serov SF, Scully RE, Sobin LH. International histologic classification and staging of tumors, no.9. In: *Histologic typing of ovarian tumors*. Geneva: World Health Organization, 1973.
4. Colgan JY, Norris HJ. Ovarian epithelial tumors of low malignant potential: A review. *Int J Gynecol Pathol* 1983;1:367-382.
5. Czernobilsky B. What's new in ovarian serous borderline tumors. *Pathol Res Pract* 1997; 193:735-739.
6. Nayar R, Siriaunkgul S, Robbins KM, ve ark. Microinvasion in low malignant potential tumors of the ovary. *Hum Pathol* 1996; 27: 521-527.
7. 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; 58:2328-2330.
8. Alvarez AA, Moore WF, Robboy SJ ve ark. K-ras mutations in müllerian inclusion cysts associated with serous borderline tumors of the ovary. *Gynecol Oncol* 2001; 80:201-206.
9. Tangir J, Loughridge NS, Berkowitz RS ve ark. Frequent microsatellite instability in epithelial borderline ovarian tumors. *Cancer Res* 1996; 56:2501-2505.
10. Kupryjanczyk J, Bell DA, Yandell DW, Scully RE, Thor AD. p53 expression in ovarian borderline tumors and stage I carcinomas. *Am J Clin Pathol* 1994; 102:671-676.
11. Scully RE, Young RH, Clement PB. Tumors of the ovary, maldeveloped gonads, fallopian tube, and broad ligament. *Armed Forces Institute of pathology, Washington, D.C.* 1998:50-164.
12. Nomura K, Aizawa S. Noninvasive, microinvasive, and invasive mucinous carcinomas of the ovary. *Cancer* 2000; 89: 1541-1546.
13. Scully RE, Sobin LH. Histologic classification of ovarian tumors. In: *Histologic typing of ovarian tumors*, 2nd edition. New York, NY: Springer, 1999:4.
14. Riopel MA, Ronnett BM, Kurman RJ. Evaluation of diagnostic criteria and behavior of ovarian intestinal-type mucinous tumors: atypical proliferative (borderline) tumors and intraepithelial microinvasive, invasive, and metastatic carcinomas. *Am J Surg Pathol* 1999;23:617-635.
15. Shin HJC, Sneige N. Epithelial cells and other cytologic features of pseudomyxoma peritonei in patients with ovarian and/or appendiceal mucinous neoplasms. *Cancer (Cancer Cytopathol)* 2000; 90:17-23.
16. Dietel M, Hauptmann S. Serous tumors of low malignant potential of the ovary. 1.Diagnostic Pathology. *Virhows Arch.* 2000;436:403-412.
17. Tavassoli FA. Serous tumors of low malignant potential with early stromal invasion (serous LMP with microinvasion). *Mod Pathol* 1988;1:407-414.
18. Feeley KM, Wells M. Precursor lesions of ovarian epithelial malignancy. *Histopathology* 2001;38:87-95.
19. 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;20:1331-1345.
20. Burks RT, Kurman RJ. Micropapillary serous carcinoma of the ovary. *Pathology Case Reviews* 1997;2:154-159.
21. Eichhorn JH, Bell DA, Young RH, ve ark. 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.
22. Prat J. Serous borderline tumors of the ovary. *Adv. Clin Path* 1997;1:97-102.
23. Bell KA, Sehdev AES, Kurman RJ: Refined diagnostic criteria for implants associated with ovarian atypical proliferative serous tumors (borderline) and micropapillary serous carcinomas. *Am J Surg Pathol* 2001; 25: 419-432.
24. Seidman JD, Kurman RJ. Ovarian serous borderline tumors: a critical review of the literature with emphasis on prognostic indicators. *Hum Pathol* 2000;31:539-557.

25. Bell KA, Kurman RJ: A clinicopathologic analysis of atypical proliferative (borderline) tumors and well-differentiated endometrioid adenocarcinomas of the ovary. *Am J Surg Pathol* 2000;24:1465-1479.
26. Houck K, Nikrui N, Duska L, et al. Borderline tumors of the ovary: correlation of frozen and permanent histopathologic diagnosis. *Obstet Gynecol* 2000;95 (6pt1):839-843.