

## بررسی فراوانی تومورهای بینابینی تخمدان، برخی عوامل خطر ساز و نحوه درمان آنها

زهرة يوسفی (M.D.)<sup>۱</sup>، صدیقه آیتی (M.D.)<sup>۱</sup>، فاطمه همایی (M.D.)<sup>۲</sup>، محمدتقی شاکری (Ph.D.)<sup>۳</sup>

۱- گروه زنان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی- درمانی مشهد، مشهد، ایران.

۲- گروه انکولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی- درمانی مشهد، مشهد، ایران.

۳- گروه آماریاتی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی- درمانی مشهد، مشهد، ایران.

### چکیده

**زمینه و هدف:** تومورهای بینابینی تخمدان ۱۰-۱۵٪ سرطان‌های اپی‌تلیال تخمدان را شامل می‌شوند که دارای پتانسیل بدخیمی پایینی بوده و تمایل دارند مدت‌ها در محدوده تخمدان باقی بمانند. از نظر بیولوژیک به دلیل خاصیت تهاجمی کم تومورها و پتانسیل بدخیمی کم آنها، تشخیص زودهنگام، شناخت علایم بالینی و نحوه درمان این بیماران از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است. هدف از این مطالعه، بررسی فراوانی بیماری و برخی عوامل خطر ساز آن، نحوه درمان و بیماران دارای تومور بینابینی تخمدان بود.

**روش بررسی:** این مطالعه بر روی پرونده ۱۳۲ بیمار مبتلا به سرطان اپی‌تلیال تخمدان مراجعه کننده به بخش سرطان‌شناسی بیمارستان‌های قائم و امید مشهد در فاصله سال‌های ۸۲-۱۳۷۳ انجام شد. ابزار مطالعه پرسشنامه حاوی اطلاعات دموگرافیک بود. بررسی اطلاعات از طریق کامپیوتر با نرم افزار SPSS انجام شد و از Student t-test و  $\chi^2$  استفاده شد. ضریب اطمینان مطالعه ۹۵٪ در نظر گرفته شد و  $p \leq 0/05$  معنی‌دار تلقی گردید.

**نتایج:** متوسط سن بیماران مبتلا به تومور بینابینی  $25/07 \pm 3/25$  سال بود. ۱۶/۰۶٪ از بیماران تومور بینابینی تخمدان داشتند. بیشترین نوع آسیب‌شناسی تومور بینابینی تخمدان موسینوسیست آدنوم (۷۱/۳٪) بود. اکثر بیماران در مرحله یک بیماری بودند (۷۸/۴٪). افزایش مارکر CA125 در ۴۲/۱٪ موارد وجود داشت. عمل جراحی محافظه‌کارانه در ۴۲/۱٪ و اعمال جراحی کامل در بقیه بیماران انجام شد. عود بیماری در ۲۱/۳٪ از بیماران گزارش گردید. ۲۱/۳٪ از بیماران بعلت گسترش خارج تخمدانی بعد از یکسال فوت کردند.

**نتیجه‌گیری:** سرطان بینابینی تخمدان پیش‌آگهی نسبتاً خوبی داشته ولی بعلت احتمال عود بیماری و مرگ و میردراین بیماران پیگیری مرتب بعد از درمان توصیه می‌شود.

**کلید واژگان:** سرطان بینابینی تخمدان، سرطان مهاجم اپی‌تلیال تخمدان، پیش‌آگهی، عود، میزان بروز، تومور مارکر، مرحله بیماری، درمان محافظه‌کارانه، شیمی درمانی.

**مسئول مکاتبه:** دکتر زهرة يوسفی، بخش زنان، بیمارستان قائم (عج)، مشهد، ایران.

پست الکترونیک: yousfi@mums.ac.ir

## زمینه و هدف

تومورهای بینابینی تخمدان (BOT) گروه مهمی از تومورهای تخمدانی هستند که دارای پتانسیل بدخیمی پایین بوده و برای مدت‌های طولانی محدود به لگن باقی می‌مانند. این تومورها به طور مشخصی با پیش‌آگهی نسبتاً خوب همراه می‌باشند (۱).

از مشخصات ویژه بافت‌شناسی تومورهای بینابینی تخمدان، عدم تهاجم سلول بدخیم به بافت استرومای تخمدان است؛ گرچه سایر تغییرات بدخیمی مانند تکثیر سلول‌های بدخیم، آتیبی هسته و تغییرات میتوزی هم وجود دارند (۲).

سن بروز این تومورها نسبت به تومورهای مهاجم تخمدان کمتر است و اکثراً در سنین ۵۰-۳۰ سالگی دیده می‌شوند (۳). علیرغم پیشرفت روش‌های تشخیصی مثل سونوگرافی و اندازه‌گیری تومور مارکرها، هنوز تشخیص این ضایعات قبل از جراحی و بررسی آسیب‌شناسی نمونه ممکن نمی‌باشد. به علت رشد کند این تومورها مدت زمان لازم از ایجاد بیماری تا بروز علائم در این بیماران نسبتاً با تأخیر قابل توجهی همراه است (۴). با این وجود، بیماری در مقایسه با تومورهای مهاجم تخمدان بیشتر در مراحل اولیه<sup>۲</sup> تشخیص داده می‌شود (۵).

Karen و همکاران در مطالعه‌ای در نروژ در سال ۱۹۹۳ شیوع BOT را ۱۰-۱۵٪ گزارش کردند (۶).

درمان این بیماری، جراحی با حذف لوله‌ها و تخمدان‌های دو طرف و رحم می‌باشد، ولی به علت جوان بودن بیماران، درمان‌های محافظه‌کارانه نیز پیشنهاد می‌شود (۷).

در مطالعه Battaglia و همکاران در سال ۲۰۰۵ بارداری موفق ۵ سال بعد از درمان جراحی محافظه‌کارانه و شیمی‌درمانی در یک بیمار در Stage IC تومور بینابینی تخمدان گزارش شده است (۸). Schilder و

همکاران طول عمر پنج ساله بیماران BOT در Stage I را ۹۸٪ و طول عمر ده ساله آنها را ۹۳٪ گزارش کرده‌اند (۹). مطالعات اخیر نقش مهمی را برای درمان محافظه‌کارانه (برداشت کیست یا تومور تخمدان) قایل شده‌اند. در مطالعه Goff و همکاران گزارش شد که در ۳۵ بیمار با BOT سرورز تخمدان که تنها برداشت کیست تخمدان<sup>۲</sup> انجام شده بود، فقط در چهار بیمار عود دیده شد و بقیه بیماران بدون شواهدی از بیماری بعد از جراحی اولیه ۱۸-۳ سال زنده ماندند (۱۰). در مطالعات جدیدتر گروه ژنیکولوژی انکولوژی پیشنهاد شده است که حتی برداشت کیست تخمدان در مقابل برداشت تمام بافت تخمدان درمان مناسبی می‌باشد؛ چون خطر عود یا بروز تومور جدید ۱۵-۱۰٪ بوده و درمان جراحی مجدد آن نیز موفقیت‌آمیز بود (۱۱).

از آنجایی که پیش‌آگهی بیماران به خصوص در مراحل اولیه بیماری نسبتاً خوب است؛ لذا باید بر تشخیص زود هنگام بیماری، شناخت علایم و نحوه درمان این بیماران تأکید کرد. هدف از این مطالعه بررسی بروز، برخی عوامل خطر ساز و نحوه درمان بیماران مبتلا به BOT می‌باشد.

## روش بررسی

مطالعه حاضر مطالعه‌ای توصیفی-تحلیلی و گذشته‌نگر است که به مدت ده سال (۸۲-۱۳۷۳) بر روی پرونده بیماران مبتلا به سرطان تخمدان در بخش شیمی‌درمانی و پرتودرمانی بیمارستان‌های قائم (عج) و امید وابسته به دانشگاه علوم پزشکی مشهد انجام شد. از تعداد ۱۳۲ بیمار مبتلا به تومورهای اپی‌تلیال تخمدان، ۱۴ بیمار تومور بینابینی تخمدان داشتند که پرونده آنها تحت مطالعه قرار گرفت. برای کسب اطمینان، نمونه آسیب‌شناسی کلیه بیماران با تومور بینابینی توسط دو نفر متخصص پاتولوژی به طور جداگانه مورد بررسی

1- Borderline Ovarian Tumors

2- Early stage

3- Cystectomy

قرار گرفت و بینابینی بودن تومور آنها مورد تأیید واقع شد.

روش جمع‌آوری اطلاعات، پرسشنامه‌ای حاوی سن بیمار، تعداد بارداری، سن شروع قاعدگی، سن شروع یائسگی، نوع بافت‌شناسی تومور، درجه‌بندی مرحله بیماری، نحوه درمان (جراحی- شیمی درمانی یا پرتو درمانی) بود. لازم به ذکر است که درمان جراحی به صورت برداشت توده تخمدان و برداشت کامل یک یا دو تخمدان (درمان محافظه‌کارانه) یا برداشت رحم و ضمائم دو طرف همراه با مرحله‌بندی تومور بود. این پرسشنامه‌ها با بررسی پرونده‌های موجود در بخش‌های مذکور و بررسی نتایج آسیب‌شناسی توسط یک پژوهشگر (پزشک) تکمیل شد. بعد از جمع‌آوری اطلاعات و طبقه‌بندی آنها با استفاده از نرم افزار SPSS بررسی آماری انجام شد.

## نتایج

در این مطالعه ۱۳۲ بیمار مبتلا به سرطان اپی‌تلیال تخمدان با میانگین سنی  $52/39 \pm 12/616$  سال بررسی شدند. ۱۴ بیمار مبتلا به تومور بینابینی تخمدان بودند؛ لذا شیوع تومور بینابینی تخمدان  $16/06\%$  بود. در بررسی بیماران با تومورهای بینابینی تخمدان، جوانترین بیمار ۱۹ سال و مسن‌ترین آنها ۶۴ سال سن داشت. متوسط سن این بیماران  $25/07 \pm 3/25$  سال بود. قاعدگی زودرس (در سنین کمتر از ۱۳ سالگی) در  $14/4\%$  و یائسگی دیررس (بعد از ۵۰ سالگی) در  $7/7\%$  از بیماران با تومور بینابینی تخمدان وجود داشت. میانگین تعداد بارداریها در این بیماران  $1/7 \pm 4$  بود. سابقه فامیلی سرطان تخمدان در کمتر از  $5\%$  این بیماران وجود داشت.

در بررسی پرونده بیماران مبتلا به تومور بینابینی تخمدان، شایعترین نوع آسیب‌شناسی تومور بینابینی موسینوسیست آدنوما ( $71/3\%$ ) و بعد سروسیت آدنوما

( $28/6\%$ ) بود. محل تومور در  $42/1\%$  موارد در طرف راست و در  $21/4\%$  بیماران تومور دو طرفه بود. از نظر مرحله بیماری،  $50\%$  بیماران در Stage IA،  $21/3\%$  در Stage IB و  $7/1\%$  در Stage IC بودند که در مجموع  $78/4\%$  موارد در مرحله یک بیماری،  $7/1\%$  در Stage IIB و  $7/1\%$  در Stage III A و  $7/1\%$  در Stage IVA بودند.

میزان تومور مارکر CA125 در  $42/1\%$  بیماران افزایش داشت (بیش از  $50 IU/ml$ ) اما در  $35/8\%$  افراد مقادیر طبیعی دیده شد (کمتر از  $35 IU/ml$ ). در  $22/1\%$  افراد این شاخص اندازه‌گیری نشد ولی سطح CEA<sup>۲</sup> در بیمارانی که درخواست شده بود در حد طبیعی بود.

درمان جراحی به صورت برداشت تخمدان یکطرفه در  $42/1\%$ ، دو طرفه در  $14/2\%$  و جراحی سیتورداکتیو<sup>۳</sup> در  $42/1\%$  از بیماران انجام شد. در بیماران جوان عمل جراحی محافظه‌کارانه با حفظ رحم و تخمدان سالم انجام شد ۱- مرحله‌بندی جراحی در  $35/8\%$  افراد انجام شد.

بعد از عمل جراحی دو بیمار به علت گسترش ضایعه، تحت شیمی درمانی با رژیم حاوی سیس‌پلاتین-سیکلوفسفامید قرار گرفتند. پرتو درمانی در هیچکدام از بیماران انجام نشد. عود زودرس بین ۲-۱ سال در  $21/3\%$  از بیماران دیده شد و متاستاز دور دست در  $21/3\%$  از بیماران مشاهده شد که در یک مورد به اومتوم و یک مورد به کبد متاستاز گسترش یافته بود.  $21/3\%$  از بیماران به علت گسترش خارج تخمدانی تومور بعد از یکسال فوت کردند.

## بحث

در واقع سرطان تخمدان، مرگبارترین سرطان دستگاه تناسلی در زنان است. به علت موقعیت تخمدانها که در فضای عمقی لگن قرار دارند، معاینه فیزیکی در تشخیص این سرطان در مراحل اولیه چندان کمک کننده نیست

1- Carcinoma Antigen 125

2- Carcinoma Embryonic Antigen

3- Cytoreductive surgery

(۱۲). علیرغم پیشرفت‌های تکنیکی موجود از قبیل اندازه‌گیری تومور مارکرها و سونوگرافی در تشخیص سرطان تخمدان، به علت افزایش هزینه و نتایج مثبت کاذب، این روشها هنوز بعنوان تست‌های غربالگری مورد تایید قرار نگرفته‌اند (۱۳). شیوع BOT در مطالعه Yuen و همکاران ۱۲-۱۰٪ و در مطالعه Karen و همکاران ۱۵-۱۰٪ گزارش شده است (۶،۱۴) و در مطالعه حاضر نیز فراوانی BOT ۱۶/۰۶٪ بود؛ که مشابه مطالعات سایر محققین در کشورهای دیگر است. بنابراین باید بر شناخت علایم بالینی غیراختصاصی جهت تشخیص این سرطان تاکید نمود. گرچه اکثر بیماران با سرطان مهاجم تخمدان در زمان تشخیص در مراحل پیشرفته بیماری هستند، اما در مورد BOT، بیماران در مراحل زودتری تشخیص داده می‌شوند (۱۵).

۲۵٪ بیماران دارای سنی کمتر از ۴۰ سال هستند. میانگین سنی بیماران در مطالعه Plante و همکاران بین ۵۰-۳۰ سال و در مطالعه کنونی ۲۵/۰۷ سال بود. شاید تفاوت در میانگین سن در مطالعه حاضر به علت تعداد کم نمونه‌ها باشد. از عوامل خطر ساز سرطان تخمدان، قاعدگی زودرس، یائسگی دیررس و سابقه فامیلی سرطان تخمدان و ناباروری را می‌توان ذکر کرد (۱۶). در مطالعه حاضر به جز قاعدگی زودرس (۱۴/۴٪) عامل خطر دیگری به دست نیامد.

نوع آسیب‌شناسی تومور در مطالعات مختلف متفاوت است؛ ولی در اکثر مطالعات موسینوسیست آدنوم بینابینی غالب می‌باشد (۱۷) و در مطالعه کنونی نیز این نوع تومور شایعتر بود (۷۱/۳٪).

در بررسی Link و همکاران ۹۰-۷۴٪ بیماران با BOT در هنگام تشخیص در مرحله یک بیماری بودند. در مطالعه حاضر نیز ۷۸/۴٪ بیماران در Stage I بیماری بودند. گرچه مشخص شده که تشخیص اکثر بیماران

BOT در زمان جراحی بوده و انجام سونوگرافی و بررسی تومور مارکر در این مرحله چندان کمک‌کننده نیست (۱۸). بررسی تومور مارکرهاى CA125، CEA، C19-9 در این بیماران توصیه شده است. در تعداد معدودی از تومورهای بینابینی سطوح افزایش یافته CA125 قبل از عمل گزارش شده است (۱۹). در مطالعه حاضر افزایش CA125 در ۴۲/۱٪ بیماران وجود داشت؛ ولی CEA در هیچک از بیماران افزایشی نداشت.

۴۰-۲۵٪ افراد با تومورهای بینابینی دارای تومور دو طرفه هستند (۲۰)، در مطالعه حاضر ۲۱/۴٪ افراد تومور دو طرفه داشتند. این نکته از نظر درمان‌های جراحی در زنان جوان برای حفظ باروری مهم است. درمان این بیماران برداشت تومور همراه با مرحله‌بندی جراحی آن می‌باشد و در موارد درگیری فراتر از حفره لگن و یا وجود اجزاء میکروپاپیلری در آسیب‌شناسی تومور، شیمی درمانی بعد از جراحی توصیه شده است (۲۰). به علت جوان بودن بیماران و تلاش در جهت حفظ باروری، درمان‌های محافظه‌کارانه نیز پیشنهاد شده‌اند که در این صورت باید مرحله‌بندی جراحی انجام شده باشد و ضایعه در مرحله اولیه بیماری و با درجه بدخیمی کم بوده و همچنین امکان پیگیری مرتب بیماران نیز وجود داشته باشد (۲۱). اعمال جراحی محافظه‌کارانه با حفظ شرایط فوق در ۱۴/۲٪ از بیماران مطالعه کنونی انجام شد. در موارد جراحی محافظه‌کارانه حذف کیست تخمدان باید حاشیه سالم باشد و تأیید این امر با برش منجمد<sup>۱</sup> حین عمل جراحی انجام شده باشد.

در مطالعات سال‌های اخیر جراحی از طریق لاپاراسکوپی هم انجام شده است (۲۲) که در مطالعه کنونی هیچکدام از بیماران از این طریق درمان نشدند.

تأکید FIGO و WHO در تشخیص تومورهای بینابینی تخمدان بر مبنای تومور اولیه بدون توجه

1- Frozen section

درمان نداشتند. اینکه میزان عود بعد از عمل جراحی محافظه‌کارانه بیشتر می‌شود هنوز تأیید نشده است؛ گرچه در یک مطالعه گزارش عود تومور بعد از این نوع درمان گزارش شده است (۲۸)؛ ولی در مطالعه کنونی در هیچکدام از بیماران با درمان محافظه‌کارانه عودی دیده نشد (۲۹).

در انتها یاد آور می‌گردد که با وجودیکه ۷۸/۴٪ بیماران با تومور بینابینی تخمدان در مرحله یک بیماری بودند و از طرفی با توجه به نوع بدخیمی تومور یعنی عدم مهاجم بودن این تومورها، ۲۱/۳٪ مرگ و میر وجود داشت؛ لذا در تومورهای بینابینی تخمدان هم مثل تومورهای مهاجم درمان صحیح و پیگیری مرتب بیماران توصیه می‌شود.

### نتیجه‌گیری

سرطان بینابینی تخمدان گرچه پیش‌آگهی نسبتاً خوبی دارد ولی درمان‌های محافظه‌کارانه جراحی با پیگیری پس از درمان سودمند می‌باشد. حفظ عملکرد تخمدان در این بیماران در مراحل اولیه بیماری باید مدنظر بوده و جراحی محافظه‌کارانه به خصوص در بیماران جوان با تمایل به حفظ باروری توصیه می‌شود. بدیهی است لازمه این روش درمانی، انجام مرحله‌بندی جراحی به طور کامل همراه با پیگیری دقیق و طولانی مدت می‌باشد. با این حال مطالعات وسیعتر با حجم نمونه بیشتر و مدت پیگیری طولانی‌تر جهت ارزیابی نتیجه دراز مدت این بیماران توصیه می‌شود.

### تشکر و قدردانی

در پایان از زحمات سرکار خانم دکتر سارا سعادت که در جمع‌آوری این نمونه‌ها و سرکار خانم اکرم مشتاقی که در تایپ این مجموعه همکاری داشتند تشکر و قدردانی می‌گردد.

به هیستوپاتولوژی و متاستازهای خارج تخمدانی است؛ بنابراین اگر کاشته شده<sup>۱</sup> پری‌توئنی BOT از نوع مهاجم باشد هنوز تومور بینابینی طبقه‌بندی می‌شود؛ گرچه کاشته شده متاستازها مثل سرطان مهاجم عمل می‌کنند. در مطالعه Morice گزارش شد در موارد تومور بینابینی با سلول‌های کاشته شده مهاجم ۱۷٪ و در موارد کاشت بدون تهاجم ۹۴٪ عدم پیشرفت بیماری دیده شد (۲۳). در مطالعه حاضر در مواردی که Staging انجام شده بود امپلانتهای مهاجم وجود نداشت.

احتمال عود بیماری در موارد تومورهای بینابینی تخمدان حدود ۱۵-۱۰٪ است و محل عود بیشتر در لگن و در تخمدانها می‌باشد. گرچه درگیری نقاط دوردست نیز گزارش شده است (۲۴). در یک مطالعه درگیری غدد لنفاوی پستانی داخلی نیز گزارش شده بود (۲۵). در مطالعه حاضر درگیری دور دست در اومنئوم و کبد مشاهده شد. با توجه به اینکه ۷۸/۴٪ بیماران مطالعه کنونی در زمان تشخیص در مرحله یک بیماری بودند و متاستاز دور دست از جمله کبد، در این مرحله از بیماری شیوع کمتری دارد، بروز متاستاز در کبد و اومنئوم در بیماران مطالعه حاضر شاید علیرغم تأیید تشخیص آسیب‌شناسی تومور بینابینی توسط دو آسیب‌شناس، بیماری در مرحله تهاجمی بوده باشد. گرچه عود زودرس در یک بیمار با Stag IC بیماری گزارش شده است (۲۶) ولی عود بیماری معمولاً دیررس بوده و اکثراً به صورت ضایعات با درجه بدخیمی پایین تظاهر می‌کنند (۲۷). در مطالعه کنونی ۲۱/۳٪ از بیماران عود داشتند که اکثراً زودرس و در مدت ۲-۱ سال اولیه بیماری بودند. در مواردیکه بعد از درمان و پیگیری مرتب، بارداری رخ داده است، میزان عود بیماران با سایرین فرقی نداشته است (۲۸). در مطالعه حاضر هیچکدام از بیماران بارداری بعد از

1- Implant

## References

- 1- Seracchioli R, Venturoli S, Colombo FM, Govoni F, Missiroli S, Bagnoli A, M.D. Fertility and tumor recurrence rate after conservative laparoscopic management of young women with early-stage borderline ovarian tumors. *Fertil Steril*. 2001;76(5):999-1004.
- 2- Idotta R, Scopelliti P, Polimeni C, Liroso MF. Serous papillary cystic ovarian borderline tumor: case report. *Clin Exp Obstet Gynecol*. 2002;29(4):293-6.
- 3- Mikami M, One A, Sakaiya N, Kurahashi T, Komiyama S, Komuro Y. Case report of serous ovarian tumor of borderline malignancy (Stage Ic) in a pregnant woman. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2001;98(2):237-9.
- 4- Vine MF, Ness RB, Calingaert B, Schildkraut JM, Berchuck A. Types and duration of symptoms prior to diagnosis of invasive or borderline ovarian tumor. *Gynecol Oncol*. 2001;83(3):466-71.
- 5- Moreira AL, Yao J, Waisman J, Cangiarella JF. Metastatic borderline papillary ovarian tumor in an intramammary lymph node. *Breast J*. 2002;8(5):309-10.
- 6- Kaern J, Trope CG, Abeler VM, Abeler VM. 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;71:1810-20.
- 7- Camatte S, Morice P, Atallah D, Pautier P, Lhomme C, Haie-Meder C, Duvillard P, Castaigne D. 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(3):332-8.
- 8- Battaglia F, Plotti F, Zullo MA, Panici PB, Plotti G. Successful pregnancy after conservative surgery for stage IC ovarian cancer with serous borderline tumor on contralateral ovary: A case report. *Gynecol Oncol*. 2005;(21):465-71.
- 9- Schilder JM, Thompson AM, Depriest PD, Ueland FR, Cibull ML, Kryscio RJ, et al. Outcome of reproductive age women with stage IA or IC invasive epithelial ovarian cancer treated with fertility-sparing therapy. *Gynecol Oncol*. 2002;87(1):1-7.
- 10- Goff BA, Mandel L, Muntz HG, Melacon CH. Ovarian cancer diagnosis results of a national ovarian cancer surgery. *Cancer*. 2000;89:2068-75.
- 11- Verness B, Elnbibakh GH. Familial ovarian cancer and early ovarian cancer biologic, pathologic and clinical features. *Int J Gynecol Pathol*. 2001;(20):48-63.
- 12- Li CC, Hirokawa M, Qian Z, Fujii Y, Ino H, Wakatsuki S, Horiguchi H, Kagawa N, Sano T. Morules with optically clear nuclei in ovarian borderline endometrioid tumor. *APMIS*. 2002;110(11): 783-8.
- 13- Kir G, Eren S, Kir M. Hyperplastic mesothelial cells in pelvic and abdominal lymph node sinuses mimicking metastatic ovarian microinvasive serous borderline tumor. *Eur J Gynecol Oncol*. 2004;25(2):236-8.
- 14- Yuen PM. Wound recurrence by implantation of a borderline ovarian tumour following laparoscopic removal. *Br J Obstet Gynecol*. 1994;101:1026-7.
- 15- Parker RL, Clement PB, Chercover DJ, Sornarajah T, Gilks CB. Early recurrence of ovarian serous borderline tumor as high-grade carcinoma: a report of two cases. *Int J Gynecol Pathol*. 2004;23(3):265-72.
- 16- Canis M, Mage G, Pouly JL, Wattiez A, Mannes H, Bruhat MA. Laparoscopic diagnosis of adnexal cystic masse: a 12-year experience with long-term follow-up. *Obstet Gynecol*. 1994;83:707-12.
- 17- Lim Tan SK, Cajiagas HE, Scully R. Ovarian cystectomy for serous borderline tumors: a follow-up study of 35 cases. *Obstet Gynecol*. 1988;72:775-80.
- 18- Trope C, Vergote JB, Kristensen G, Kristensen G, Abeler V. Are borderline tumors of the ovary overtreated both surgically and systemically?. A review of four prospective randomized trials including 253 patients with borderline tumors. *Gynecol Oncol*. 1993;51:236-43.
- 19- Engelen MJ, Bruijn HW, Hollema H, Hoor KA, Willemse PH, Aalders JG, Serum CA 125, carcinoembryonic antigen, and CA19-9 as tumor markers in borderline ovarian tumors. *Gynecol Oncol*. 2000;78(1):16-20.
- 20- Link CJ Jr, Kohn E, Reed E. Review the relationship between borderline ovarian tumors and epithelial ovarian carcinoma: epidemiologic, Pathologic and molecular aspects. *Gynecol Oncol*. 1996;60:347-54.
- 21- Gotlieb WH, Flikker S, Davidson B, Korach Y, Kopolvic J, BenBaruch G. Borderline tumors of the ovary: Fertility treatment, conservative management and pregnancy outcome. *Cancer*. 1998;82:141-6.
- 22- Seracchioli R, Venturoli S, Colombo FM, Govoni F, Missiroli S, Bagnoli A. Fertility and tumor recurrence rate after conservative laparoscopic management of young women with early-stage borderline ovarian tumors. *Fertil Steril*. 2001;76(5):999-1004.
- 23- Morice P, Thoury A, Sabourin JC, Camatte S, Atallah D, Armand JP, Madelenat P, Duvillard P, Castaigne D. Case 2. Spontaneous regression of peritoneal implants in borderline ovarian tumor after salpingo-oophorectomy. *J Clin Oncol*. 2003;15;21(18):3536-8.

- 24- Morris RT, Gershenson DM, Silva EG, Follen M, Morris M, Wharton JT. Outcome and reproductive function after conservative surgery for borderline ovarian tumors. *Obstet Gynecol.* 2000;95:541-7.
- 25- Chamberlin MD, Eltabbakh GH, Mount SL, Leavitt BJ. Metastatic serous borderline ovarian tumor in an internal mammary lymph node: a case report and review of the literature. *Gynecol Oncol.* 2001;82(1): 212-5.
- 26- Battaglia F, Plotti F, Zullo MA, Panici BP, Plotti G. Successful pregnancy after conservative surgery for stage IC ovarian cancer with serous borderline tumor on contralateral ovary: A case report. *Gynecol Oncol.* 2005;(6)463-471.
- 27- Lobo RA. Potential options for preservation of fertility in women. *N Engl J Med.* 2005;353(1):64-73.
- 28- Papadimitrou DS, Martin-Hirsch P, Kitchener HC, Lolis DE, Dalkalitsis N, Paraskeva E. Recurrent borderline ovarian tumours after conservative management in women wishing to retain their fertility. *Eur J Gynecol Oncol.* 1999;2:94-7.
- 29- Longacre TA, Mckenney JK, Tazelaar HB. Ovarian serous tumors of low malignant (borderline tumors). Outcome-based study of 276 patients with long term follow-up. *Am J Surg Pathol.* 2002;29(6):707-23.