
Borderlinetumorer i ovariene

KLINIKK OG FORSKNING

CLAES G. TROPÉ

MARK BAEKELANDT

TONE BJØRGE

Avdeling for gynekologisk onkologi

VERA ABELER

Avdeling for patologi

JANNE KÆRN

Avdeling for gynekologisk onkologi

Det Norske Radiumhospital

0310 Oslo

I løpet av det siste tiåret har vi begynt å forstå biologien og utviklingsmønsteret til borderlinetumorer i ovariene. I motsetning til de fleste invasive epiteliale ovarialkarsinomer er de fleste borderlinetumorer begrenset til ovariene (stadium 1). Fordi prognosen til pasienter med serøse borderlinetumorer er svært god, med femårige overlevelsesrater på nesten 100 %, hevder enkelte at denne undergruppen skal klassifiseres som benign. Selv om standardbehandling for eldre pasienter er abdominal hysterektomi og bilateral salpingo-ooforektomi, kan mange unge pasienter som ønsker barn senere, trygt behandles med unilateral salpingo-ooforektomi, kombinert med grundig kirurgisk eksplorasjon. En annen uavklart problemstilling er behandlingen av pasienter med avansert sykdom eller peritoneale implantater. Mange eksperter mener at kirurgi er den eneste effektive behandling for pasienter med borderlinetumorer. Andre behandler i hvert fall en undergruppe av pasienter med peritoneale implantater rutinemessig med postoperativ kjemoterapi.

Man har satt søkelyset på DNA-ploiditet som en prediktor for tilbakefall og prognose, men resultatene er motstridende.

I 1929 beskrev Taylor (1) og i 1932 Taylor & Alsop (2) en egen gruppe epiteliale ovarialsvulster som hadde histopatologiske egenskaper og en biologisk virkning som var en mellomting mellom de benigne og de åpenbart maligne svulstene. Disse svulstene ble kalt semimaligne eller «carcinoma of low malignant potential». Kottmeier (3) og Woodruff & Novak (4) definerte svulstene ytterligere i 1950-årene. Gruppen som sådan ble imidlertid ikke formelt anerkjent som en egen entitet før i 1970-årene, av FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics) i 1971 og av WHO (World Health Organization) i 1973 (5 – 7). De ble da kalt borderlinetumorer.

Den histologiske definisjonen av borderlinetumorer er basert på følgende kriterier (8, 9): Epitelcelleproliferasjon med cytologisk atypi (stratifisering av det epiteliale cellelaget på papillene, mitotisk aktivitet og kjerneatypi) uten stromainfiltrasjon.

Det er essensielt at tumorene blir undersøkt grundig for at man ikke skal overse noen områder med karsinomutvikling. Det anbefales å ta ett snitt per centimeter, særlig av mucinøse svulster, eller maksimalt 2 cm mellom snittene, gjennom hele tumoren (8). Dette viktige elementet blir dessverre sjelden beskrevet i publiserte studier.

Epidemiologi og etiologi

Borderlinetumorer i ovariene er beskrevet i kaukasiske, afrikanske, kinesiske, japanske og indiske populasjoner (10). I kaukasiske befolkninger representerer de fra 4 % til 14 % av alle ovarialcancere (11 – 13). Katsube og medarbeidere rapporterte at 20 % av alle maligne epiteliale ovarialsvulster i Denver var av borderlinetypen (14). Andelen ved Det Norske Radiumhospital og andre store sykehusinstitusjoner i Skandinavia er lavere, omkring 12 % (spredning 9 – 20 %) (13, 15), sannsynligvis som en følge av at ikke alle borderlinetumorer blir henvist til regionale onkologiske sentre.

Det finnes få populasjonsbaserte studier av borderlinetumorer (16). I Norge i perioden 1970 – 93 ble det diagnostisert 2 343 borderlinetumorer (tab 1) (17). Den aldersjusterte insidensen har økt siden 1970, fra 3,1 til 4,8 per 100 000 personår i perioden 1989–93. I Finland er det vist at den aldersjusterte insidensen for disse tumorene økte med 50 % fra perioden 1973 – 77 til perioden 1988 – 92, mens insidensen av ovarialcancer var stabil i perioden 1973 – 92 (18). I Norge er sannsynligheten for at en kvinne skal utvikle en borderlinetumor i løpet av sin levetid ca. 0,4 %. I det norske populasjonsbaserte materialet økte den aldersspesifikke insidensraten opp til aldersgruppen 45 – 49 år, men var forholdsvis stabil i de høyere aldersgruppene (fig 1). Median alder ved diagnose var 53 år. I hele studieperioden ble 93 % av tilfellene diagnostisert som lokaliserte tumorer

(generelt rapporteres 80 – 90 % i denne kategorien), 0,9 % med regional spredning, 4,8 % med fjernspredning og 1 % med ukjent utbredelse. Andelen med fjernspredning økte fra 2,7 % i 1970 – 73 til 6,6 % i 1989 – 93 (17).

Begrepet «borderline» stammer fra lesjoner som tidligere dels ble diagnostisert som «cystadenom med atypi» og dels som «karsinom». Det er ukjent i hvilken grad disse to diagnosene relativt sett har bidratt til kategorien borderlinetumor. I tillegg er det usikkert om økningen i insidens er reell, eller om den er en følge av forandringer i klassifiseringen av karsinomer og muligens også benigne cystadenomer. Økningen i insidens for borderlinetumorer og den avtakende insidensen av ovarialcancer som er observert siden midten av 1980-årene kan således bare være en følge av forandrede diagnosekriterier. Borderlinetumorer opptrer hos yngre kvinner og med en mer fordelaktig stadiedistribusjon enn invasive ovarialtumorer (15, 19).

De fleste borderlinetumorer i Norge er av mucinøs (52 %) og serøs type (43 %) (17).

Man vet lite om risikofaktorene for utvikling av borderlinetumorer. Infertile og nullipare kvinner har økt risiko, mens økende antall graviditeter, amming og bruk av p-piller har en beskyttende effekt. Dette har ført til hypoteser om eggøsning og endokrin lidelse som en utløsende faktor (20 – 22). Foreløpig er det ukjent om det finnes en genetisk predisposisjon for sykdommen.

Histologiske undergrupper

Serøse borderlinetumorer

Serøse borderlinetumorer utgjør 10 – 15 % av alle serøse ovarialsvulster (23). Disse tumorene har generelt sett et konstant og homogent histopatologisk utseende (fig 2). Bilateralitet forekommer i 28 – 50 % av tilfellene, og overlevelsen synes utelukkende relatert til spredning utenfor ovariene (24, 25). Slik spredning og implantater er rapportert hos 35 % av pasientene ved diagnostetidspunktet. Det er ikke avklart om disse implantatene er sanne metastaser, eller om de representerer multifokale in situ-lesjoner av bukhinnen. Begge alternativer synes å eksistere, men in situ-lesjonene forekommer hyppigere (24, 25). Noen av disse implantatene kan utvikle seg til infiltrerende cancer, men flertallet vil enten være stasjonære eller regrediere etter at hovedtumor i ovariet er fjernet (26 – 28). Prognosen er dårligere i de tilfellene det dreier seg om utvikling av et infiltrerende karsinom, som tilsvarer sykdom i stadium 3 (23, 24, 29). Foci med endosalpingiose og ikke-infiltrerende lesjoner forekommer ofte samtidig, noe som indikerer at disse lesjoner stammer fra benigne kjertelelementer i peritonealserosa (mulighet for Müllersk differensiering). Analyser av DNA-innholdet i peritoneale lesjoner og ovarialtumorer kunne muligens bidra til en differensialdiagnose mellom metastatiske og in situ-lesjoner.

Burks og medarbeidere (30) identifiserte en aggressiv undergruppe av serøs papillær borderlinetumor som de kalte mikropapillært serøst karsinom. Mortalitetsraten var 15 %. Samme gruppe (31) fant at sju av 11 pasienter (64 %, 10/11) hadde metastaser.

alle hadde infiltrerende implantater) med mikropapillært serøst karsinom fikk tilbakefall med infiltrerende cancer og/eller døde av sykdommen. Ifølge disse forfatterne burde svulster med et mikropapillært vekstmønster og serøse borderlinetumorer med infiltrerende implantater vært klassifisert som karsinomer. De fleste gynekologiske patologer synes/mener at denne gruppen skal klassifiseres som borderlinetumor, siden det ikke sees infiltrasjon i stroma (32, 33).

Tabell 1

Borderlinetumorer. Inndeling etter histologisk subtype i Norge 1970 – 93 (17)

Subtype	Antall	Prosent
Serøs	1 010	(43)
Mucinøs	1 207	(52)
Endometroid	26	(1)
Klarcellet	4	(<1)
Andre	85	(4)
Ukjent	11	(<1)
Total	2 343	(100)

Mucinøse borderlinetumorer

Mucinøse borderlinetumorer utgjør 10 – 15 % av alle mucinøse ovarialtumorer (23). Makroskopisk kan man ikke se noen forskjell mellom borderlinetumorer, benigne cystadenomer eller cystadenokarsinomer. Disse tumorene er som regel store og multilokulære, og består av cyster kledd med atypiske mucinøse celler, som kan være stratifiserte (ikke flere enn tre cellelag i tykkelse), med vekslende grad av atypi og antall mitoser. Fokale områder med fortykkelse av veggen, nodularitet og endofytiske papillære ekskresenser er ofte til stede (fig 3). Det er således viktig med grundig og utbredt prøvetaking av slike tumorer for å kunne stille en riktig histopatologisk diagnose. Bilateralitet forekommer i 5 % av tilfellene, og spredning utenfor ovariene er rapportert i 10 – 15 % av tilfellene på diagnosetidspunktet, som regel som pseudomyxoma peritonei (23), ikke som sanne peritoneale metastaser eller omentmetastaser.

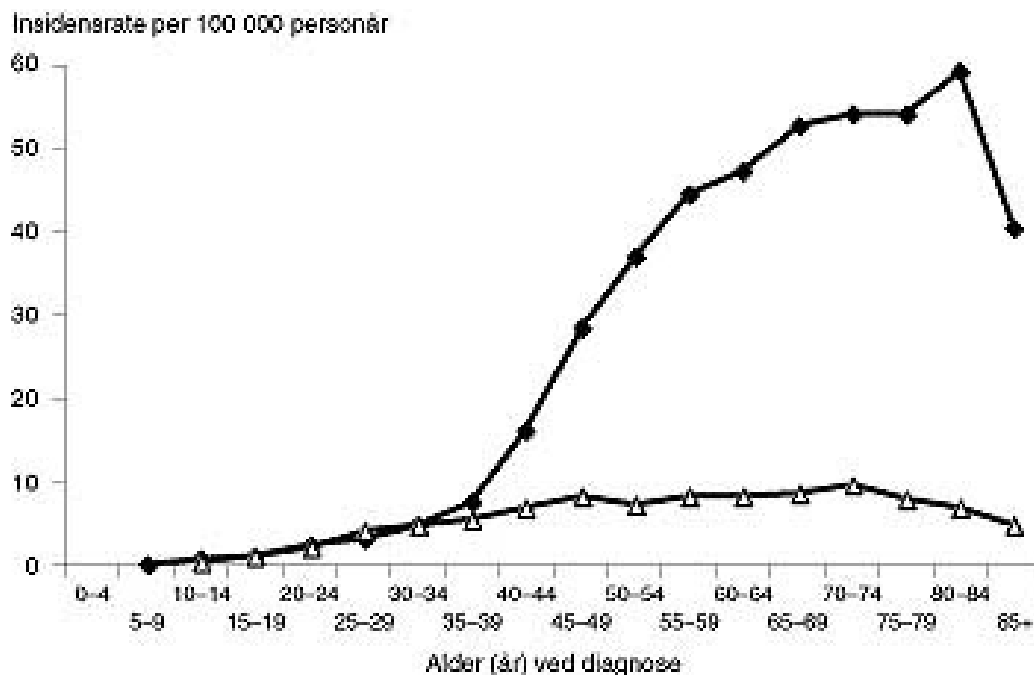
Pseudomyxoma peritonei kjennetegnes ved produksjon av store mengder cellefattig slim som i mer eller mindre grad er kompartmentalisert av tett fibrøst vev i abdominalhulen. Denne tilstanden kan utvikle seg i forbindelse med enhver intraabdominal mucinøs tumor, og de fleste forekommer sammen med neoplasier i appendix. Patogenesen til pseudomyxoma peritonei er fortsatt uklar, og man vet ikke om den kontinuerlige produksjonen av gelatinøst slim er en følge av peritoneal implantasjon av neoplastiske mucinøse celler eller av metaplasti av peritoneale celler indusert av mucin.

Pseudomyxoma peritonei er ofte assosiert med pseudomyxoma ovarii, men er ikke relatert til pre- eller intraoperativ ruptur av en mucinøs borderlinetumor (8). Pseudomyxoma peritonei forekommer i forbindelse med

borderlinetumorer i omkring 15 % av tilfellene. I et materiale fra Det Norske Radiumhospital hadde 17 % pseudomyxoma peritonei, og ni var assosiert med mucinøs tumor i appendix (15). Det er uklart hva selve tilstanden betyr for prognosen, men i nyere internasjonale publikasjoner er residivfrekvensen høy og langtidsoverlevelsen lav (tiårsoverlevelse på 18 %) (12, 25, 34, 35). Dette er lavere overlevelse enn hos pasienter behandlet ved Det Norske Radiumhospital, der 61 % overlevde i ti år (15). De mucinøse tumorene kan inndeles i endocervikale (Müllerske) og intestinale former, og pseudomyxoma peritonei forekommer bare ved den intestinale typen. Pasienter som residiverer, får som regel tarmobstruksjon med fatalt utfall. Det diskuteres om samtidig forekomst av mucinøs tumor i ovariet og appendix er to primære svulster eller om ovarialtumor representerer metastase fra tumor i appendix (32, 35).

Andre borderlinetumorer

Omkring 5 % av alle borderlinetumorer er av annen type: endometroide (1 %), blandingstumorer (2 %), klarcellede (<1 %) og av Brennertype (<1 %) (15, 17). Den endometroide typen er den mest benigne og den klarcellede den mest maligne. Biologien og prognosen for pasientene med disse sjeldne tumorene er lite undersøkt.



Figur 1 Aldersspesifikk insidensrate i Norge for eggstokkreft fk (1970 – 93) og borderlinetumorer fw (1970 – 93)

DNA-ploiditet – et nytt prognostisk verktøy?

Man ønsker å finne objektive prognostiske verktøy for å kunne selektene de pasientene som har behov for adjuvant behandling, og for å unngå overbehandling av de pasientene som ikke trenger slik behandling. Dette er en vanskelig oppgave i forbindelse med borderlinetumorer, fordi residivrisikoen er lav og residivene ofte opptrer sent.

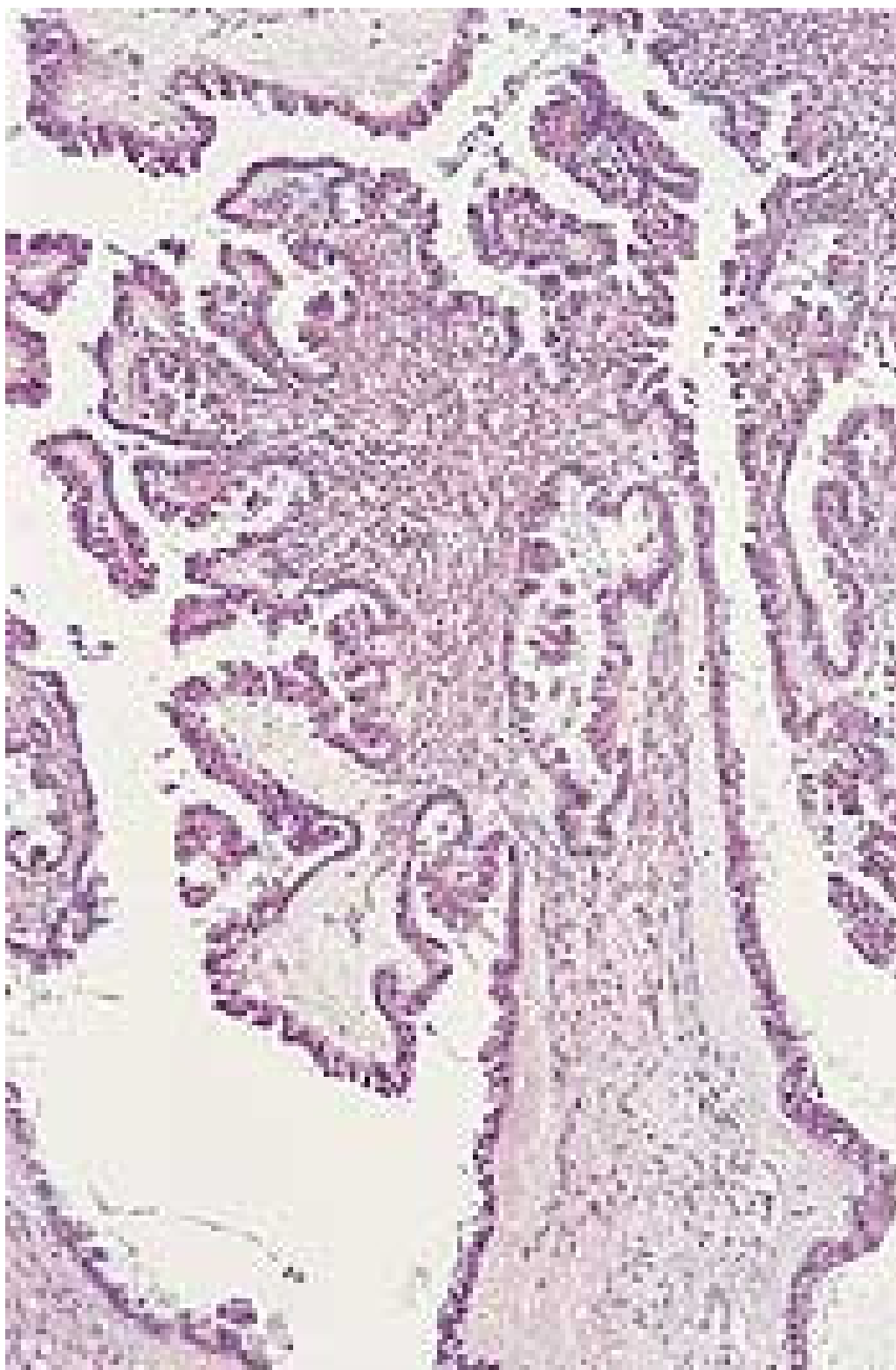
Den prognostiske betydningen av DNA-ploiditet er imidlertid i flere studier fortsatt uavklart. DNA-aneuploiditet har i flere studier (36 – 39) vært assosiert med dårlig prognose. Klemi og medarbeidere (40) har forsøkt å korrelere distribusjonen av DNA-innholdet i cellekjernene, definert som andelen av aneuploide versus diploide tumorceller i hver enkelt tumor, med prognosen for pasienter med serøse borderlinetumorer. Disse forfatterne fant 1 % aneuploiditet i benigne lesjoner, 17 % i borderlinetumorer og 66 % i serøse adenokarsinomer, men kunne ikke finne noen sammenheng mellom aneuploiditet og aggressiv atferd i benigne tumorer eller borderlinetumorer. Også i andre retrospektive studier har man undersøkt disse forholdene. Imidlertid fant man ingen assosiasjon mellom DNA-ploiditet og overlevelse (39, 41, 42). Friedlander og medarbeidere og Drescher og medarbeidere bekrefter derimot våre funn om at DNA-ploiditet er en sterk og uavhengig prognostisk faktor (37, 38).

Uoverensstemmelsene mellom studiene kan forklares med det lave antall pasienter som er undersøkt, samt den relativt korte oppfølgingstiden. En annen grunn kan være at den histopatologiske diagnosen av en borderlinetumor er vanskelig. I tillegg bør det nevnes at ulike analysemetoder som brukes i bestemmelsen av DNA-ploiditet kan gi uoverensstemmelser i resultatene.

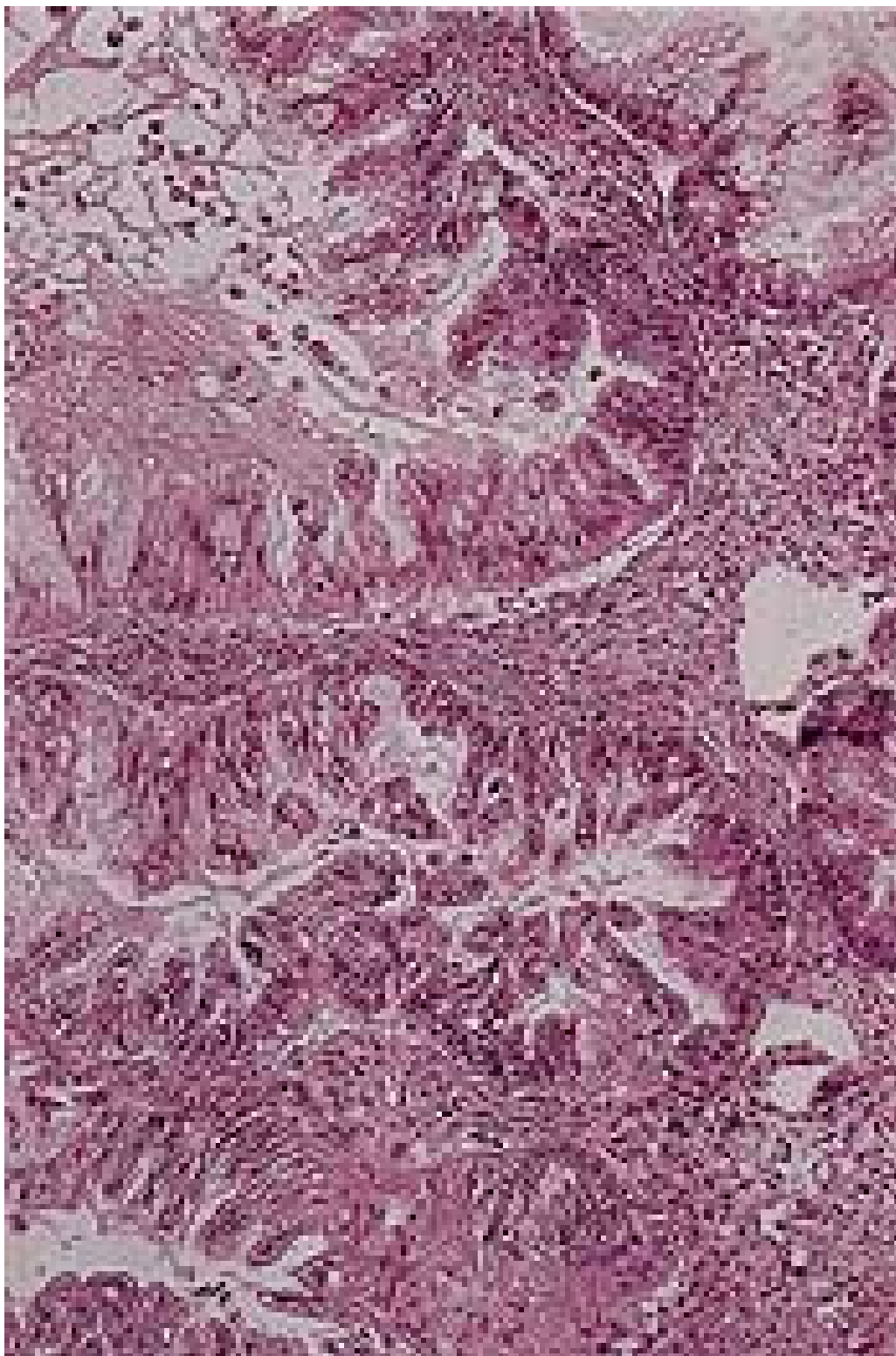
Ved væskestrømscytometri måles et stort antall celler med en høy oppløsningsgrad, men kun med indirekte cytologisk kontroll. Små aneuploide cellepopulasjoner, spesielt med høyt DNA-innhold, kan oversees, slik at svulsten feilaktig klassifiseres som diploid. Sensitiviteten for å finne aneuploide celler er høyere med bildecytometri, som også gir en direkte morfologisk kontroll. Metoden har imidlertid vært tidkrevende, relativt få celler blir målt, og en valid bestemmelse av S-fasefraksjonen er helt umulig. Metoden er imidlertid nå blitt såpass avansert at den i den kliniske service har erstattet væskestrømscytometrien ved Det Norske Radiumhospital. Et annet problem er tumorheterogeniteten, og det er derfor ønskelig å undersøke to eller flere biopsier fra hver enkelt tumor. I de få studiene der man har sett på S-fasefraksjonen, er det vist lave verdier (43), sannsynligvis som et uttrykk for den lave proliferasjonshastigheten av disse tumorene, som har få repliserende cellepopulasjoner.

Henriksen og medarbeidere har sett på immunhistokjemisk Ki-67-ekspresjon i normalt ovarieev samt i benigne tumorer, borderlinetumorer og infiltrerende ovarialtumorer (44). Alle prøvene ble undersøkt uavhengig av to av forfatterne og bedømt som negative, svakt positive (mindre enn 1 % positive celler) eller sterkt positive.

De fant ingen ekspresjon i normalt epitellev, derimot svakt positiv i to av 11 (18 %) benigne tumorer, i sju av ni (78 %) (svakt positive tre serøse, sterkt positiv fire mucinøse) borderlinetumorer og i 36 av 45 (80 %) (svakt positiv 12, sterkt positiv 24) ovarialcancere. En korrelasjon ble funnet mellom Ki-67-ekspresjon, væskestrømscytometrisk bestemt S-fasefraksjon og DNA-ploiditet. Ki-67-antigenekspresjonsnivået i borderlinetumorer synes generelt å ligge mellom nivået i benigne lesjoner og nivået i karsinomer (45, 46).



Figur 2 Borderline papillær serøs eggstokktumor. Fine forgrenede papiller er dekket av atypiske serøse epitelceller som danner små totter. Stromal invasjon er fraværende



Figur 3 Mucinøs borderline eggstokktumor. Flere cyster er dekket med prolifererende atypiske mucinøse epitelceller. Stromal invasjon er fraværende

Vi analyserte den mulige prognostiske verdien av DNA-ploiditet i en gruppe på 370 pasienter som ble fulgt over 15 år (15, 36). 174 pasienter hadde serøse tumorer, 178 mucinøse og 18 hadde andre typer. Median oppfølgingstid var 149 måneder, spredning 15 – 183 måneder. Aneuploiditet var sterkt korrelert til høyere alder, mer avansert stadium, ikke-serøs eller mucinøs histologi, høyere grad av atypi og forekomst av pseudomyxoma peritonei. De ulike kirurgiske prosedyrene og postoperative behandlingsformene, inkludert observasjon, var fordelt likt på de diploide og de aneuploide gruppene. I univariatanalyse var

DNA-ploiditet, stadium, histologisk type, resttumor, pseudomyxoma peritonei, tumorvekst på ovariets utside og alder av prognostisk betydning, men ikke graden av cellulær atypi. I en Cox multivariatanalyse for 315 radikalt opererte pasienter viste DNA-ploiditet seg å være den sterkeste prognostiske faktoren, fulgt av stadium, histologisk type og alder. Pasienter med aneuploide tumorer hadde 20 ganger så høy risiko for å dø av sykdommen som pasienter med diploide tumorer. Innenfor stadium og histologisk type er DNA-ploiditet fortsatt en uavhengig signifikant prognostisk faktor. Pasienter med stadium 1-diploide tumorer hadde en 15-års-overlevelse på 100 %, sammenliknet med 60 % for stadium 1-aneuploide. For pasienter med diploide tumorer i stadium 1 var det ingen forskjell i overlevelse mellom dem som hadde fått (98,8 %) og dem som ikke hadde fått adjuvant behandling (98,6 %). En typisk lavrisikopasient hadde en DNA-diploid stadium 1-tumor av serøs eller mucinøs histologi og var yngre enn 40 år. Pasienter som var eldre enn 70 år med en aneuploid klarcellet tumor, hadde derimot mindre enn 35 % langtids-overlevelse.

Morfometriske undersøkelser

I 1981 viste Baak og medarbeidere (47) at man ved bruk av datamaskinassistert kvantitativ mikroskopanalyse var i stand til å skjelne mellom ti benigne tumorer, ti borderlinetumorer og 22 maligne tumorer. Det viste seg at følgende sett av fem karakteristika gav den beste diskriminasjonen: gjennomsnittskjerneoverflaten, omkrets, kortest diameter, volumprosent epitelceller og antall mitoser per 25 synsfelter (40x objektiv). Den kvantitative klassifikasjonsmodellen er lett å forstå: Større kjerne, spesielt med forlenget kort diameter, en relativt større mengde epitelialvev og mer enn 30 mitoser per synsfelt gir en forskyvning mot malignitet. Den samlede overensstemmelsen på 93 % mellom datamaskinassistert kvantitativ mikroskopanalyse og histopatologisk diagnose er tilfredsstillende.

I en retrospektiv studie av 20 epiteliale ovarialtumorer ble denne teknikken brukt, uten at undersøkeren hadde tilgang til noen kliniske data (48). 19 av disse var borderlinetumorer og én var en høyt differensiert infiltrerende tumor. Morfometrianalysen identifiserte korrekt det ene karsinomet og de to pasientene som døde av sin borderlinetumor. Selv om studien omfattet få pasienter, kunne den morfometriske analysen bidra med prognostisk informasjon.

Dette ble bekreftet i en studie utført ved Free University i Amsterdam og Det Norske Radiumhospital, der 303 tumorer (279 diploide og 24 aneuploide) ble undersøkt med datamaskinassistert kvantitativ mikroskopanalyse og DNA-ploiditet målt med bildeanalytisk analyse. I en multivariat analyse var imidlertid DNA-ploiditet den sterkeste prognostiske faktor, fulgt av morfometrivariabelen gjennomsnittlig kjerneoverflate (mean nuclear area) og FIGO-stadium, mens histologisk undergruppe var mindre viktig (posterpresentasjon ved 171st møte i Pathological Society of Great Britain and

Ireland, 5 juli 1995). Bildeanalytisk DNA-analyse og morfometrisk analyse burde derfor bli en del av den rutinemessige histopatologiske undersøkelsen av borderlinetumorer. Dette må dog bekreftes i en prospektiv analyse.

			Anfall
Studie 1 (1970–74)	Radikal kirurgi	Utvendig bekkenbestråling	36
		Utvendig bekkenbestråling + ¹⁹⁸ Au ip	38
Studie 2 (1976–77)	Radikal kirurgi + ³² P ip	Kontroll	20
		Thio-TEPA	22
Studie 3 (1982–86)	Radikal kirurgi	Kontroll	39
		Thio-TEPA	29
Studie 4 (1982–88)	Radikal kirurgi	³² P ip	32
		Cisplatin	37

Figur 4 Prospektive randomiserte studier av 253 pasienter med borderline ovarialtumorer stadium 1 – 2, utført ved Det Norske Radiumhospital mellom 1970 og 1988. 198 Au = radioaktivt gull; 32 P = radioaktivt fosfor; ip = intraperitoneal (78)

Mutasjon/tap av onkogener og tumorsuppressorgener

Kimcellemutasjoner i BRCA1- og BRCA2-genene er assosiert med økt risiko for utvikling av bryst- og/eller ovarialcancer. Imidlertid hersker det fremdeles usikkerhet omkring en mulig arvelig faktor ved borderlinetumorer, og om disse tumorene representerer en tidlig form av den infiltrerende sykdommen. I denne sammenhengen har Gotlieb og medarbeidere (49) analysert forekomsten av BRCA1- og BRCA2-mutasjoner hos 48 askenasiske jøder med borderlinetumorer og hos 54 med infiltrerende karsinomer. Det ble bare funnet én BRCA1-mutasjon og ingen BRCA2-mutasjoner blant pasientene med borderlinetumorer. Deres konklusjon er at karsinomer og borderlinetumorer synes å være forskjellige når det gjelder genetisk predisposisjon og molekylære utviklingsmekanismer.

Lu og medarbeidere fant argumenter for en multifokal genese av bilaterale og langtkomne serøse borderlinetumorer (50). Disse forfatterne undersøkte om bilaterale eller ekstraovariale serøse borderlinelesjoner var metastatiske eller om de representerte separate primærtumorer. Tumormateriale fra ulike tumorlokalisasjoner og normalt vev fra pasienter med bilaterale eller ekstraovariale svulster ble undersøkt på DNA-innhold og tap av heterozygositet (loss of heterozygosity – (LOH)) for androgenreseptorlocus på X-kromosomet. Hos to av åtte pasienter var det i de høyresidige og de venstresidige tumorene ulike androgenreseptoralleler som var inaktivert, noe som støtter en multifokal genese. Denne multifokaliteten av langtkomne serøse borderlinetumorer står i kontrast til situasjonen ved infiltrerende ovarialkarsinomer, som er av unifokal genese.

I en studie fra 1995 var HER-2/neu-genet amplifisert i fem av 34 borderlinetumorer (15 %), mens ingen av 20 normale ovarier viste slik amplifikasjon (51). Det ble ikke funnet noen korrelasjon mellom HER-2/neu-amplifikasjonen og celletype eller grad av atypi. HER-2/neu-amplifikasjonen forekommer sjelden ved borderlinetumorer og i tidlig stadium av ovarialkarsinom, og det er lite sannsynlig at slik amplifikasjon er viktig for karsinogenesen.

Ekspresjon av C-myc, et onkogen som koder for et DNA-bindende protein som igjen er viktig i reguleringen av cellens vekst, er blitt dokumentert i solide svulster. Kacinski og medarbeidere fant økt ekspresjon av dette genet i en av tre borderlinetumorer (52). Polaczar og medarbeidere viste at C-myc-ekspressionsnivået i borderlinetumorer ligger mellom nivået i benigne tumorer og nivået i infiltrerende tumorer (53). I seks av 17 borderlinetumorer var nivået identisk med det i karsinomer, men disse pasientene hadde en like god prognose som de øvrige 11.

K-ras-mutasjoner ble funnet i 48 % av borderlinetumorene, og hyppigere i mucinøse (63 %) enn i serøse (36 %) tumorer (54). Disse mutasjonene korrelerer med et mer avansert sykdomsstadium ved den serøse varianten, men mer informasjon er nødvendig for å kunne vurdere betydningen av K-ras-mutasjoner for karsinogenesen.

Worsley og medarbeidere (55) har vist at overekspresjon av syklin D1 er assosiert med borderlinetumorer eller høyt differensierte svulster, men ikke korrelerer med noen bestemt histologisk type, overekspresjon av C-erb-B2-onkogenet eller positivitet for østrogenreseptorer. Forfatterne mente at syklin D1-overekspresjon muligens bidrar til utvikling av epiteliale ovarialcancere hos en del av pasientene, inklusive en del tumorer som skiller seg fra dem som har overekspresjon av C-erb-B2-onkogener.

Lee og medarbeidere (56) har undersøkt 19 tilfeller av ovarialkarsinomer og 17 borderlinetumorer med henblikk på tap av LOH på kromosom 17p og eventuelle p53-mutasjoner. Mutasjoner i p53-genet ble funnet i 37 % av de maligne svulstene, og ble først og fremst observert i tumorer med tap av alleler på 17p. LOH ble vist i ni av 17 borderlinetumorer. Ved hjelp av direkte gensekvensering viste man at en punktmutasjon forekom i bare ett tilfelle, men i tillegg ble p53-immunreaksjon funnet i tre tumorer. Konklusjonen var at tap eller inaktivering av tumorsuppressorgenfunksjonen gjennom delesjoner på 17p eller p53-mutasjoner er viktige genetiske forandringer i både ovarialkarsinomer og borderlinetumorer.

Ekspresjon av p53-protein er blitt undersøkt immunhistokjemisk i tumorer av varierende malignitetsgrad (57). Mutasjoner av TP53-tumorsuppressorgenet er blant de vanligste genetiske forandringer ved kreftutvikling hos mennesker (58, 59). «Murine double minute»-2 (MDM2)-genet koder for et protein som kan knytte seg til TP53-proteinet og hindre dets tumorsuppressorvirkning (60). Overekspresjon av MDM2 har således det samme funksjonelle resultatet som en inaktivering av TP53 gjennom mutasjon. TP53-mutasjoner forekommer hyppig ved ovarialkarsinomer, og er til stede allerede før metastaser er dannet.

Skomedal og medarbeidere (60) har studert TP53 og MDM2-proteinakkumulasjon i 27 borderlinetumorer og i 345 ovarialcancere i stadium 1. I borderlinetumorene var det TP53- og MDM2-overekspresjon i henholdsvis 15 % og 4 %, noe som stemmer overens med funnene fra noen andre studier (61 – 64), men ikke alle (65, 66). Disse resultatene tyder på at TP53-overekspresjon har en viktig rolle i utviklingen av borderlinetumorer og i tidlige stadier av ovarialkarsinom, mens MDM2 ikke synes å være særlig viktig i denne sammenhengen. For øvrig korrelerte ingen av de studerte variablene med pasientoverlevelsen, noe som også bekreftes av Hongxiu og medarbeidere (64). Til gjengjeld fant Klemi og medarbeidere (61) p53-overekspresjon i 53 % av 45 maligne tumorer, men ikke i seks benigne tumorer eller ti borderlinetumorer. Disse forfatterne hevder at p53-immunfarging kan bidra til at det blir lettere å skille mellom borderlinetumorer og maligne ovarialtumorer, og at p53-ekspressjonen har prognostisk betydning.

Ved hjelp av RNA-fingeravtrykk og Northern blot-analyse fant Mok og medarbeidere (67) ulik ekspresjon av DOC-2-tumorsuppressorgen, som gjenfinnes i alle cellekulturer av normale epiteliale ovarialceller, men ikke i ovarialkarsinomcellelinjer og vevskulturer. DOC-2-tumorsuppressorgenet er lokalisert på kromosom 5p13. In situ-hybridiseringsundersøkelser viser en redusert transkripsjon av genet i borderlinetumorer og i infiltrerende ovarialkarsinomer. Ved overføring av DOC-2-tumorsuppressorgenet i ovarialkarsinomcellelinjen SKOV3 viste de stabilt transfekteerte cellene betydelig redusert vekst og evne til å danne svulster i nakne mus. Studien til Mok og medarbeidere (67) viser at DOC-2-tumorsuppressorgenet kan være viktig i patogenesen av borderlinetumorer og ovarialkarsinomer. Liknende resultater ble funnet av Lau og medarbeidere (68) i ti normale ovarier, 12 benigne tumorer, 16 borderlinetumorer og 45 infiltrerende ovarialtumorer. Også her fantes en betydelig redusert ekspresjon av DOC-2-tumorsuppressorgenet i borderlinetumorer og i infiltrerende tumorer.

Tabell 2

Multivariat overlevelsesanalyse for pasienter med borderlinetumorer, diagnostisert mellom 1970 og 1993 med fem års oppfølging: Relativ dødsrisiko (RR) relatert til alder, stadium, diagnosetidspunkt og histologi. KI = Konfidensintervall (81)

	RR	(95 % KI)	Antall
Alder (år)			
0 – 44	1,00	Referanse	803
45 – 64	4,70	(2,46 – 8,99)	843
65 – 74	11,09	(5,84 – 21,05)	430
75 – 89	34,16	(18,23 – 64,02)	245
Stadium			
Lokalisert	1,00	Referanse	2 165
Regional spredning	2,52	(0,80 – 7,96)	21

Metastaser	1,78	(1,08 – 2,94)	112
Ukjent	1,14	(0,36 – 3,57)	23
Periode			
1970 – 73	1,00	Referanse	331
1974 – 78	1,52	(0,95 – 2,42)	459
1979 – 83	1,42	(0,88 – 2,29)	372
1984 – 88	1,07	(0,66 – 1,72)	495
1989 – 93	1,24	(0,75 – 2,05)	664
Histologi			
Serøs	1,00	Referanse	994
Mucinøs	0,72	(0,54 – 0,95)	1 202
Andre	1,30	(0,79 – 2,12)	125
Justert for alle andre variabler i tabellen			

Behandling

Standardbehandlingen for en ovarial borderlinetumor er abdominal hysterektomi og bilateral salpingo-ooforektomi, infrakolisk omentektomi, bukshyllevæske og lymfeknutebiopsier. En stor del av de unge pasientene som ønsker seg barn i fremtiden kan trygt behandles med en unilateral salpingo-ooforektomi kombinert med grundig kirurgisk eksplorasjon (36, 69 – 71). Til og med ovarial cystektomi er beskrevet, men har høy lokal residivfrekvens (15 %) (72). Multifokalitet korrelerte sterkt med persisterende eller residiverende sykdom, og er en kontraindikasjon for cystektomi alene. Ingen residiver ble sett i ovarier der én enkelt cyste var blitt fjernet og det var negative reseksjonsflater. For at konserverende kirurgi skal lykkes, er det nødvendig med en grundig kirurgisk evaluering av sykdommens utbredelse peroperativt, etterfulgt av en like grundig histopatologisk analyse av resektatet. I det ovenfornevnte materialet fra Det Norske Radiumhospitalet kunne åtte av 19 stadium Ia-pasienter gjennomføre en normal graviditet.

Konserverende behandling kan være forsvarlig hos noen pasienter med en i utgangspunktet god prognose. Unilateral ooforektomi og omentektomi samt appendektomi er indisert hos en ung kvinne som ønsker å bevare sin fertilitet. Den samme prosedyren (minus appendektomi) er trygg hos pasienter med serøse tumorer i stadium 1a hvis det kontralaterale ovarium makroskopisk er normalt. Siden kilebiopsi kan føre til infertilitet i 10 – 20 % av tilfellene og bilateralitet er sjeldent, frarådes dette (12). I materiale fra Radiumhospitalet fra 1993 var det bare hos fire av 51 pasienter med stadium 1b (bilaterale tumorer) ikke-makroskopisk synlige patologiske forhold i begge ovarier, og ingen av disse fire fikk residiv (15). Residivfrekvensen for stadium 1a-pasienter som er

behandlet med konserverende kirurgi varierer fra 0 til 30 % (15, 25, 69 – 71). Overlevelsen blir ikke forverret dersom pasientene først opereres radikalt når de residiverer. Frekvensen for et nytt (annengangs) residiv er under 5 % for pasienter med serøse borderlinetumorer som får residivbehandling (12, 70). Pasienter som blir behandlet med konserverende kirurgi, bør selvsagt følges opp svært nøye.

Et forhold som ikke er avklart, er nødvendigheten av lymfeknuteeksisjon eller biopsier. Leake og medarbeidere tok retroperitoneale lymfeknutebiopsier fra 34 pasienter med borderlinetumorer (73) og fant metastaser hos to av 12 pasienter med serøse tumorer i bekkenet, mens det ikke ble funnet spredning hos noen av de sju pasientene med mucinøse tumorer. De fleste pasienter i Det Norske Radiumhospitals-materialet fra 1960- og 70-årene (15) var, ifølge FIGOs definisjon, suboptimalt operert, idet man ikke konsekvent utførte hysterektomi med bilateral salpingo-ooforektomi, omentektomi og lymfeknuteeksisjon. Til tross for dette fikk ikke en eneste pasient residiv i lymfeknutene, og 15-årsoverlevelsen for pasientene i stadium 1 var på 95 %. Vi anbefaler ikke og utfører derfor ikke rutinemessig lymfeknuteeksisjon hos pasienter med borderlinetumorer.

Pasienter med pseudomyxoma peritonei residiverer hyppig, og får ofte en livstruende ileus. Gjentatte kirurgiske inngrep med fjerning av det mucinøse materialet er nødvendig, og anbefales for pasienter som ellers er friske nok til å tåle en laparotomi. Selv om man av og til ser respons på cisplatin, synes ikke kjemoterapi å ha noen effekt på overlevelsen i denne situasjonen. En total peritonektomi har vært utført hos enkelte pasienter, blant annet ved Radiumhospitalet, men det er for tidlig å si noe om betydningen av denne meget omfattende prosedyren. Sugarbaker & Jablonski viste at en fullstendig stripping av hele det viscerale og parietale peritoneum etterfulgt av intraperitoneal kjemoterapi med 5-FU (5-fluorouracil) og mitomycin C har ført til imponerende resultater for kolorektal- og appendixcancer (74). Prosedyren er imidlertid beheftet med en svært høy frekvens av intra- og postoperative komplikasjoner.

Betydningen av adjuvant behandling for borderlinetumor er meget kontroversiell. Konsensuskonferansen til National Institute of Health (NIH) i 1994 konkluderte med at det ikke var noen plass for slik behandling, heller ikke ved avansert sykdom (75). De aller fleste pasientene har sykdom i stadium 1 og en svært lav residivrisiko. Det finnes i tillegg svært få randomiserte studier av adjuvant behandling for ovarialkreft i tidlig stadium og borderlinetumorer (76, 77). Disse studiene er små (51 – 83 pasienter), og kan ikke gi noen endelige anbefalinger med henblikk på den optimale behandlingsstrategien for denne sykdommen.

Mellom 1970 og 1988 har vi ved Radiumhospitalet gjennomført fire randomiserte studier hos til sammen 253 pasienter med borderlinetumorer (fig 4) (78). Den korrigerte overlevelsen og totaloverlevelsen for pasienter med sykdom i stadium 1 var henholdsvis 99 % og 94 %, og adjuvant behandling gav ingen forbedring i overlevelse. Tvert imot så man en del toksisitet med tynntarmskomplikasjoner etter strålebehandling, nevrotoksisitet ved cisplatinbehandling og beinmargstoksisitet etter tiotepabehandling. Vår

konklusjon er at pasienter med borderlinetumorer i stadium 1 ikke bør få adjuvant behandling. Dette støttes av en metaanalyse av Kurman & Trimble på 953 pasienter med serøse borderlinetumorer (29). Man fant at flere pasienter døde av behandlingsrelaterte komplikasjoner enn av sykdommen (12 versus åtte).

Også studier fra Yale-universitetet (70), MD Anderson (79) og Massachusetts General Hospital (80) kunne ikke vise noen forbedring i overlevelsen ved bruk av adjuvant kjemo- eller radioterapi. Slike resultater burde man for øvrig forvente, siden det ville krevd at flere tusen pasienten ble inkludert i en studie der man ønsket å vise en signifikant forskjell i overlevelse mellom grupper av pasienter som i utgangspunktet har en ti- eller 15-årsoverlevelse på 90 % eller mer. En slik studie er sannsynligvis ikke engang gjennomførbar i et multisenteropplegg. Dette kan illustreres ved at GOG (den amerikanske samarbeidsgruppen innen gynekologisk onkologi) måtte avslutte sin studie av borderlinetumorer på grunn av at det ikke kunne inkluderes nok pasienter (80).

Prognose

I en studie basert på data fra det norske Kreftregisteret har vi bl.a. sett på histologispesifikke prognostiske tendenser i femårsoverlevelsen for 2 343 pasienter med borderlinetumorer (81). Den femårs relative overlevelsen var så å si konstant fra 1970 til 1993, omkring 93 %. Generelt sett var overlevelsen for pasientene med serøse tumorer noe dårligere enn for pasientene med mucinøse tumorer. Den relative risikoen for å dø av sykdommen økte med alder på diagnosetidspunktet (tab 2). Femårsoverlevelsen for pasienter yngre enn 44 år var 99 %, sammenliknet med 85 % for pasienter i alderen 75 – 89 år. Før 1970 var sannsynligvis en del borderlinetumorer rapportert som høyt differensierte karsinomer, og forbedringen i prognosen fra 1950-årene kan derfor være noe undervurdert her. Noen av disse tumorene er imidlertid biologisk aggressive og kan residivere mange år etter diagnose (13, 15). Også i det kliniske materialet fra Radiumhospitalet finner man en uforandret gunstig prognose siden 1970, med fem- og tiårsoverlevelse på henholdsvis 95 % og 94 % (15). Dette er i overensstemmelse med de store amerikanske gynonkokologiske sentre (75).

Konklusjon

Ifølge våre egne erfaringer og ifølge konsensuskonferansen til NIH (75) har følgende faktorer prognostisk betydning for borderlinetumorer i ovariene uten resttumor etter primæroperasjon: DNA-ploiditet, morfometrisk analyse, FIGO-stadium, histologisk type og alder. Den anbefalte kirurgiske behandlingen bør bestå av bilateral salpingo-ooforektomi med omentektomi, samt appendektomi ved mucinøse tumorer. Bukskyllevæsken bør undersøkes cytologisk, og det er valgfritt om det bør utføres en total abdominal hysterektomi eller ikke. Vi anbefaler ikke lymfeknutebiopsier, bortsett fra for selekterte aneuploide tumorer. For pasienter med residiv anbefales ny kirurgi, og gjentatte

laparotomier kan være nødvendig for pasienter med pseudomyxoma peritonei. Konserverende kirurgi, bestående av unilateral salpingo-ooforektomi, omentektomi og bukskyllevæske anbefales for unge kvinner med diploide tumorer i stadium 1a som fortsatt ønsker seg barn. Biopsi av det kontralaterale ovarium anbefales ikke. I og med at intraoperativ DNA-analyse ennå ikke er mulig, kan en relaparotomi være nødvendig i tilfelle aneuploide tumorer eller dersom histologisk undersøkelse tyder på spredning utenfor ovariene. Adjuvant behandling anbefales ikke for sykdom i stadium 1. Det er ikke vist at cisplatin- og paklitaxelbehandling forbedrer overlevelsen i avansert stadium. Pasienten bør følges opp resten av livet, med kontroll hver tredje måned de første to årene, senere hver sjette måned. I fremtidige studier bør man sette søkelyset på patogenesen og den biologiske utviklingen til borderlinetumorer. Slik informasjon kan bidra til å løse noen av de uavklarte problemstillingene som gjenstår

r, blant annet omkring klassifiseringen av disse tumorene.

LITTERATUR

1. Taylor HC. Malignant and semi-malignant tumors of the ovary. Surg Gynecol Obstetr 1929; 48: 204 – 30.
2. Taylor HC, Alsop WE. Spontaneous regression of peritoneal implantations from ovarian papillary cystadenoma. Am J Cancer 1932; 16: 1305 – 25.
3. Kottmeier HL. The classification and treatment of ovarian tumors. Acta Obstet Gynecol Scand 1952; 31: 313 – 63.
4. Woodruff JD, Novak ER. Papillary serous tumors of the ovary. Am J Obstet Gynecol 1954; 67: 1112 – 26.
5. Ingelman-Sundberg A. Classification and staging of malignant tumors in the female pelvis. Acta Obstet Gynecol Scand 1971; 50: 1 – 7.
6. Kottmeier HL, Kolstad P, McGarrity KA. Annual report on results of treatment in gynecologic cancer. Bd. 17. Stockholm: Radiumhemmet, 1973.
7. Serov SF, Scully RE, Sobin LH. International histological classification of tumors, no 9. Histological typing in ovarian tumors. Genève: WHO, 1973.
8. Hart WR, Norris HJ. Borderline and malignant mucinous tumors of the ovary. Cancer 1973; 31: 1031 – 45.
9. Scully RE. Tumors of the ovary and maldeveloped gonads. Atlas of tumor pathology. Second series. Fascicle 16. Washington D.C.: Armed Forces Institute of Pathology, 1979.
10. Trimble EL, Trimble LC. Epithelial ovarian tumors of low malignant potential. I: Markman M, Hoskins WJ. Cancer of the ovary. New York: Raven Press, 1993.

11. Koonings PP, Campbell K, Mishell DR, Grimes D. Relative frequency of primary ovarian neoplasms: a 10-year review. *Obstet Gynecol* 1989; 74: 921 – 6.
12. Hoskins PJ. Ovarian tumors of low malignant potential: borderline epithelial ovarian carcinoma. I: Lawton FG, Neijt JP, Swenerton KD, red. *Epithelial cancer of the ovary*. London: BMJ publishing group, 1995: 112 – 35.
13. Aure JC, Hoeg K, Kolstad P. Clinical and histologic studies of ovarian carcinoma. Long-term follow-up of 990 cases. *Obstetr Gynecol* 1971; 37: 1 – 9.
14. Katsube Y, Berg JW, Silverberg SG. Epidemiologic pathology of ovarian tumors: histopathologic review of primary ovarian neoplasms diagnosed in the Denver standard metropolitan statistical area, 1 July-31 December 1969 and 1 July-31 December 1979. *Int J Gynecol Pathol* 1982; 1: 3 – 16.
15. Kaern J, Tropé CG, Abeler VA. A retrospective study of 370 borderline tumors of the ovary treated at The Norwegian Radium Hospital from 1972 to 1982. A review of clinicopathologic features and treatement modalities. *Cancer* 1993; 71: 1810 – 20.
16. Levi F, Franceschi S, La Vecchia C, Ruzicka J, Gloor E, Ranimbisson L. Epidemiologic pathology of ovarian cancer from the Vaud Cancer Registry, Switzerland. *Ann Oncol* 1993; 4: 289 – 94.
17. Bjørge T, Engeland A, Hansen S, Tropé C. Trends in the incidence of ovarian cancer and borderline tumours in Norway. 1954 – 1993. *Int J Cancer* 1997; 71: 780 – 6.
18. Auranen A, Grenman S, Mäkinen J, Pukkala E, Sankila R, Salmi T. Borderline ovarian tumors in Finland: epidemiology and familial occurrence. *Am J Epidemiol* 1996; 144: 548 – 53.
19. Rice LW, Berkowitz RS, Mark SD, Yaunner DL, Lage JM. Epithelial ovarian tumors of borderline malignancy. *Gynecol Oncol* 1990; 39: 195 – 208.
20. Fathalla MF. Incessant ovulation = a factor in ovarian neoplasia? *Lancet* 1971; 2: 163.
21. Cassagrande JT, Louie EW, Pike MC, Roys S, Henderseon BE. Incessant ovulation and ovarian cancer. *Lancet* 1979; 2: 170 – 3.
22. Whittemore AS, Wu ML, Pfaffenbarger RS, Sarles DL, Kampert JB, Grosser S et al. Epithelial ovarian cancer and the ability to conceive. *Cancer Res* 1989; 49: 4047 – 52.
23. Fox H. The concept of borderline malignancy in ovarian tumours: a reappraisal. *Curr Top Pathol* 1989; 78: 111 – 34.
24. Tasker M, Langley FA. The outlook for women with borderline epithelial tumours of the ovary. *Br J Obstet Gynecol* 1985; 92: 969 – 75.

25. Kliman L, Rome RM, Fortune DW. Low malignant potential tumors of the ovary: a study of 76 cases. *Obstet Gynecol* 1986; 68: 338 – 44.
26. Bell DA, Weinstock MA, Scully RE. Peritoneal implants of ovarian serous borderline tumors: histologic features and prognosis. *Cancer* 1988; 62: 2212 – 22.
27. Bell DA, Scully RE. Serous borderline tumours of the peritoneum. *Am J Surg Pathol* 1990; 14: 230 – 9.
28. Bell DA. Ovarian surface epithelial-stromal tumors. *Hum Pathol* 1991; 22: 750 – 72.
29. Kurman RJ, Trimble CL. The behaviour of serous tumour of low malignant potential: are they ever malignant? *Int J Gynecol Pathol* 1993; 12: 120 – 7.
30. 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.
31. Seidman JD, Kurman R. Subclassification of serous borderline tumours of the ovary into benign and malignant types. A clinicopathologic study of 65 advanced stage cases. *Am J Surg Pathol* 1996; 20: 1331 – 45.
32. Silva EG, Kurman RJ, Russel P, Scully RE. Symposium ovarian tumours of borderline malignancy. *Int J Gynecol Pathol* 1996; 15: 281 – 302.
33. Silva EG, Tornos C, Zhuang A, Merino MJ, Gershenson DM. Tumors recurrence in stage I ovarian serous low malignant potential neoplasms. *Int J Gynecol Pathol* 1998; 13: 1 – 6.
34. Nakashima N, Nagasaka T, Oiwa N, Nara Y, Fukata S, Fukata T. Ovarian epithelial tumors of borderline malignancy in Japan. *Gynecol Oncol* 1990; 38: 90 – 8.
35. Rutgers JL, Scully RE. Ovarian müllerian mucinous papillary cystadenomas of borderline malignancy. A clinicopathologic analysis. *Cancer* 1988; 61: 340 – 8.
36. Kaern J, Tropé CG, Kristensen GB, Abeler VM, Pettersen OE. DNA ploidy, the most important prognostic factor in patients with borderline tumors of the ovary. *Int J Gynecol Cancer* 1993; 3: 349 – 56.
37. Friedlander ML, Russel P, Taylor IW, Hedley DW, Tattersall M. Flow cytometric analysis of cellular DNA content as a adjunct to the diagnosis of ovarian tumours of borderline malignancy. *Pathology* 1984; 16: 301 – 6.
38. Drescher CW, Flint A, Hopkins MP, Roberts JA. Prognostic significance of DNA content and nuclear morphology in borderline ovarian tumors. *Gynecol Oncol* 1993; 48: 242 – 6.

39. Harlow BL, Fuhr JE, McDonald TW, Schwartz S, Bekerlein F, Weiss N. Flow cytometry as a prognostic indicator in women with borderline epithelial ovarian tumors. *Gynecol Oncol* 1993; 50: 305 – 9.
40. Klemi PJ, Joensuu H, Kiilholma P, Maenpää J. Clinical significance of abnormal DNA content in serous ovarian tumors. *Cancer* 1988; 62: 2005 – 10.
41. Andersen ES, Nielsen K, Nielsen RH. Borderline epithelial tumours of the ovary. Abstract IGCS, International Gynecologic Cancer Society, Third Biennial Meeting Cairns, Australia 1991. *Int J Gynecol Cancer* 1991; 3: 1.
42. Seidman JD, Norris, HJ, Griffin JL, Hitchcock CL. DNA flow cytometric analysis of serous ovarian tumours of low malignant potential. *Cancer* 1993; 71: 3947 – 51.
43. Kühn W, Kaufmann M, Feicher GE, Rummel HH, Schmid H, Heberling D. DNA flow cytometry, clinical and morphological parameters as prognostic factors for advanced malignant and borderline tumors. *Gynecol Oncol* 1989; 33: 360 – 7.
44. Henriksen R. Ovarian carcinogenesis. A study of markers for growth regulatory mechanisms in epithelial ovarian cancer. Doktoravhandling. Uppsala, Sweden: Uppsala University, 1994.
45. Garzetti GG, Ciavattini A, Goteri G. Ki-67 antigen immunostaining (MIB monoclonal antibody) in serous ovarian tumors: index of proliferation activity with prognostic significance. *Gynecol Oncol* 1995; 56: 169 – 72.
46. Trimble E, Kaern J, Tropé C. Management of borderline tumors of the ovary. I: Ovarian cancer controversies in management. Gershenson DM, McGuire WP, red. New York: Churchill Livingstone, 1998: 195 – 218.
47. Baak JPA, Agrafojo-Blanco A, Kurva PHJ, Langley FA, Boon ME, Lindeman J et al. Quantitation of borderline and malignant mucinous ovarian tumors. *Histopathology* 1981; 5: 353 – 9.
48. Baak JPA, Fox H, Langley FA, Buckley CH. The prognostic value of morphometry in ovarian epithelial tumors of borderline malignancy. *Int J Gynecol Pathol* 1985; 4: 186 – 91.
49. Gotlieb WH, Friedman E, Bar-Sade RB, Kruglikova A, Hirsh-Yechezkel G, Modan B et al. Rates of Jewish ancestral mutation in BRCA1 and BRCA2 in borderline ovarian tumors. *J Natl Cancer Inst* 1998; 13: 995 – 1000.
50. 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; 11: 2328 – 30.
51. Wong YF, Cheung TH, Lam SK. Prevalence and significance of HER-2/neu amplification in epithelial ovarian cancer. *Gynecol Obstet Invest* 1995; 3: 2328 – 30.

52. Kacinski M, Mayer AG, King BL, Carter D, Chambers K. New protein overexpression in benign borderline and malignant ovarian neoplasms. *Gynecol Oncol* 1992; 44: 245 – 53.
53. Polaczar SV, Hey NA, Stephenson TJ, Hill AS. C-myc oncogene product P62 in ovarian mucinous neoplasm: immunohistochemical study correlated with malignancy. *J Clin Pathol* 1989; 42: 148 – 52.
54. Mok SH-H, Bell DA, Knapp RC, Fishbaugh PM, Welch WR, Muto MG et al. Mutation of k-ras protooncogene is associated with histologic subtypes in human ovarian epithelial tumors of borderline malignancy. *Cancer Res* 1993; 53: 1489 – 92.
55. Worsley SD, Ponder BA, Davis BR. Overexpression of cyclin D1 in ovarian cancers. *Gynecol Oncol* 1997; 2: 189 – 95.
56. Lee JH, Kang YS, Park SY, Kim BG, Lee ED, Lee KH et al. p53 mutation in epithelial ovarian carcinoma and borderline ovarian tumor. *Cancer Genet Cytogenet* 1995; 1: 43 – 50.
57. Levine AJ, Perry ME, Chang A. The 1993 Walter Hubert Lecture: the role of the p53 tumor-suppressor gene in tumorigenesis. *Br J Cancer* 1994; 69: 409 – 16.
58. Hollstein M, Rice K, Greenblatt MS, Souss IT, Fuchs R, Soerlie T et al. Database of p53 gene somatic mutations in human tumors and cell lines. *Nucleic Acids Res* 1994; 22: 3551 – 5.
59. Momand J, Zambetti GP, Olson DC, Levine AJ. The mdm-2 oncogene product forms a complex with the TP53 protein and inhibits TP53-mediated transactivation. *Cell* 1992; 69: 1237 – 45.
60. Skomedal H, Kristensen GB, Abeler VM, Børresen-Dale AL, Tropé C, Holm R. TP53 protein accumulation and gene mutation in relation to overexpression of mdm2 protein in ovarian borderline tumours and stage I carcinomas. *J Pathol* 1997; 181: 158 – 65.
61. Klemi PJ, Takahasi S, Joensuu H. Immunohistochemical detection of p53 protein in borderline and malignant serous ovarian tumors. *Int J Gynecol Pathol* 1994; 13: 228 – 33.
62. Kupryjanczak J, Bell DA, Dimeo D, Beuchamp R, Thor AD, Yandell DW. p53 gene analysis of ovarian borderline tumors and stage I carcinomas. *Hum Pathol* 1995; 26: 387 – 92.
63. Burchuck A, Kohler MF, Hopkins MP, Humprey PA, Robboy SJ, Rodriguez GC et al. Overexpression of p53 is not a feature of benign and early-stage borderline epithelial ovarian tumors. *Gynecol Oncol* 1994; 52: 232 – 6.
64. Hongxiu J, Lipponen P, Yliskoski M, Syrjanen K, Saarikoi S. Overexpression of p53 in borderline ovarian tumors. *Anticancer Res* 1995; 15:

65. Teneriello MG, Ebina M, Linnoila RI, Henry JD, Park RC, Birren MJ. p53 and Ki-ras gene mutations in epithelial ovarian neoplasm. *Cancer Res* 1993; 53: 3103 – 8.
66. Zheng J, Benedict WF, Xu HJ, Hu SH, Kim TM, Velicescu KM et al. Genetic disparity between morphologically benign cysts contiguous to ovarian carcinomas and solitary cystadenomas. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87: 1146 – 53.
67. Mok SC, Chan WY, Wong KK, Cheung KK, Lau CC, NG SW et al. DOC-2, a candidate tumor suppressor gene in human epithelial ovarian cancer. *Oncogene* 1998; 18: 2381 – 7.
68. Lau CC, Wong KK, Rock CC, Berkowitz RS, Mok SC. Identification of differentially expressed gene DOC-2 in human ovarian cancer. *Proc Annu Meet Am Assoc Cancer Res* 1997; 38: 484.
69. Barnhill DR, Kurman RJ, Brady MF, Omura GA, Yordan E, Given F 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.
70. Chambers JT, Merino MJ, Kohorn EI, Schwartz PE. Borderline ovarian tumors. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 159: 1088 – 94.
71. Leake JF, Currie JL, Rosenschein NB, Woodruff TD. Long term follow-up of ovarian tumors of low malignant potential. *Gynecol Oncol* 1992; 47: 150 – 8.
72. Lim-Tan SK, Cajigas HG, Scully RE. Ovarian cystectomy for serous borderline tumors: a follow-up study of 35 cases. *Obstet Gynecol* 1988; 72: 775 – 81.
73. Leake JF, Rader JS, Woddruff JD, Rosenschein NB. Retroperitoneal lymphatic involvement with epithelial ovarian tumors of low malignant potential. *Gynecol Oncol* 1991; 42: 124 – 30.
74. Sugarbaker PH, Jablonski KA. Prognostic features of 51 colorectal and 130 appendiceal cancer patients with peritoneal carcinomatosis treated by cytoreductive surgery and intraperitoneal chemotherapy. *Ann Surg* 1995; 221: 124 – 32.
75. NIH Consensus Development Panel on Ovarian Cancer. Ovarian cancer: screening treatment, and follow-up. *JAMA* 1995; 273: 491.
76. Creasman WT, Park R, Norris H, Disaia PJ, Morrow PA, Hreshchynshyn MM. Stage I borderline ovarian tumors. *Obstet Gynecol* 1982; 59: 93 – 6.
77. Young RC, Walton LA, Ellenberg SS, Homesley H, Wilbanks G, Decker G et al. Adjuvant therapy in stage I and II epithelial ovarian cancer. Results of two randomized trials. *N Engl J Med* 1990; 322: 1021 – 7.

78. Tropé C, Kaern J, Vergote IB, 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.
79. Gershenson DM, Silva EG. Serous ovarian tumors of low malignant potential with peritoneal implants. *Cancer* 1990; 65: 578 – 85.
80. Sutton GP, Bundy GN, Omura GA, Yordan EL, Beecham JB, Bonfiglio T. Stage III ovarian tumors of low malignant potential treated with cisplatin combination therapy (a Gynecologic Oncology Group study). *Gynecol Oncol* 1991; 41: 230 – 3.
81. Bjørge T, Engeland A, Hansen S, Tropé CG. Prognosis of patients with ovarian cancer and borderline tumours diagnoses in Norway between 1954 and 1993. *Int J Cancer* 1998; 75: 663 – 70.
-

Publisert: 30. september 2000. Tidsskr Nor Legeforen.

© Tidsskrift for Den norske legeforening 2026. Lastet ned fra tidsskriftet.no 9. februar 2026.