

Tumores *borderline* de ovário

Protocolos Febrasgo

Ginecologia | nº 97 | 2021



DIRETORIA DA FEBRASGO 2020 / 2023

Agnaldo Lopes da Silva Filho
Presidente

Sérgio Podgaec
Diretor Administrativo

César Eduardo Fernandes
Diretor Científico

Olímpio B. de Moraes Filho
Diretor Financeiro

Maria Celeste Osório Wender
Diretora de Defesa e Valorização
Profissional

Marta Franco Finotti
Vice-Presidente
Região Centro-Oeste

Carlos Augusto Pires C. Lino
Vice-Presidente
Região Nordeste

Ricardo de Almeida Quinteiros
Vice-Presidente
Região Norte

Marcelo Zugaib
Vice-Presidente
Região Sudeste

Jan Pawel Andrade Pachnicki
Vice-Presidente
Região Sul



COMISSÃO NACIONAL ESPECIALIZADA EM GINECOLOGIA ONCOLÓGICA - 2020 / 2023

Presidente

Walquíria Quida Salles Pereira Primo

Vice-Presidente

Suzana Arenhart Pessini

Secretário

Jesus Paula Carvalho

Membros

Angélica Nogueira Rodrigues

Caetano da Silva Cardial

Delzio Salgado Bicalho

Eduardo Batista Candido

Etelvino de Souza Trindade

Fernando Maluf

Filomena Marino Carvalho

Francisco José Cândido dos Reis

Georgia Fontes Cintra

Marcia Luiza Appel Binda

Mirian Helena Hoeschl Abreu

Renato Moretti Marques

Ricardo dos Reis

Sophie Françoise Mauricette Derchain

Heloisa de Andrade Carvalho

2021 - Edição revista e atualizada | 2018 - Edição anterior

Tumores *borderline* de ovário

Descritores

Neoplasias ovarianas; Estadiamento de neoplasias; Tumores borderline

Como citar?

Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO). Tumores *borderline* de ovário. São Paulo: FEBRASGO; 2021. (Protocolo FEBRASGO-Ginecologia, n. 97/ Comissão Nacional Especializada em Ginecologia Oncológica).

Introdução

O câncer de ovário é a principal causa de morte entre todos os cânceres ginecológicos nos países desenvolvidos. A maioria das pacientes, quando diagnosticadas com a doença, apresenta o tumor em estágio avançado, definido como a disseminação da moléstia para fora da pelve, estágios III e IV da FIGO (Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia).

No mundo, o número estimado de casos novos para 2020 foi de 313.959, sendo o 19º (1,6%) na colocação geral entre todas as neoplasias malignas. O número de mortes previsto foi 207.252, ocupando o 15º (2,1%) lugar. A proporção de óbitos foi de 21,30/100.000 mulheres.⁽¹⁾

No Brasil, o Instituto Nacional de Câncer (Inca) estimou em 6.650 casos novos de câncer de ovário em 2020. O risco é de 6,18 casos para 100 mil mulheres.

*Este protocolo foi elaborado pela Comissão Nacional Especializada em Ginecologia Oncológica e validado pela diretoria científica como documento oficial da FEBRASGO. Protocolo FEBRASGO de Obstetrícia, n. 97. Acesse: <https://www.febRASGO.org.br/>

Todos os direitos reservados. Publicação da Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO).

A doença ocupa o quinto lugar das mortes por câncer em mulheres, ocupando o primeiro posto entre os cânceres do sistema genital. A chance de uma mulher ter câncer de ovário durante a vida é de 1:78 e de morrer por sua causa é de 1:108.⁽²⁾

O tumor *borderline* de ovário (BOT) foi descrito em 1929 por Taylor como um tumor semimaligno; a FIGO o definiu oficialmente em 1961 e a Organização Mundial da Saúde (OMS) ratificou a definição em 1973.

As características que distinguem esse tumor do carcinoma de ovário são: a) ocorrência em torno dos 40 anos de idade, 20 anos antes da idade média dos cânceres epiteliais; b) mais associação com infertilidade; c) menos frequência de associação com mutação do gene BRCA; d) a maioria ser diagnosticada em estádios iniciais; e) ter prognóstico bom comparado ao carcinoma, com taxa média de sobrevida de dez anos.⁽³⁾

A classificação da OMS dos tumores femininos recomenda atualmente o termo tumor *borderline* do ovário (BOT), anteriormente intercambiável com tumor proliferativo atípico e tumor de baixo potencial de malignidade, denominações não recomendadas desde 2020.⁽⁴⁾ São classificados nos tipos histológicos seroso, mucinoso, seromucinoso, endometriode, de células claras e de Brenner, caracterizados pelo tipo celular, cada um deles com vias patogênicas e comportamentos biológicos distintos.⁽⁴⁾

Os subtipos seroso (50% a 55%) e mucinoso (35% a 45%) são as formas mais encontradas.⁽⁵⁾

Os BOTs respondem por aproximadamente 10% a 20% das neoplasias ovarianas,⁽⁶⁾ sendo a incidência de 1,8 a 4,8/100.000 mulheres/ano.⁽⁷⁾

Como a denominação indica, seu comportamento não é benigno, embora tenha, tipicamente, um prognóstico favorável, mesmo

nos estádios avançados, com taxas de sobrevida excelentes aos 5 (97%), 10 (95%), 15 (92%) e 20 (89%) anos.⁽⁸⁾ Apesar disso, constitui um desafio para os médicos, já que a recorrência e a transformação maligna são fatores críticos que afetam o prognóstico.⁽⁹⁾

Etiopatogenia

Na década passada, houve um grande avanço no conhecimento dos BOTs e das outras neoplasias epiteliais ovarianas. Os diferentes tipos histológicos apresentam diferentes vias patogénicas. O BOT seroso (sBOT), igual ao carcinoma seroso de baixo grau, é composto de epitélio de padrão tubário e apresenta, em geral, mutações somáticas em *KRAS* ou *BRAF*, essa última mais frequente no estágio inicial.^(4,10) O BOT mucinoso (mBOT), caracterizado por epitélio de tipo gastrointestinal e mutações frequentes em *KRAS* e *TP53*, pode se originar de tumor de Brenner, de cisto de Walthard e de teratoma. Os dois primeiros raramente expressam *SATB2* e apresentam mutações em *CDKN2A* e *MTAP*. Por outro lado, a neoplasia originada em teratoma expressa *SATB2* e tem mutações em *RNF43*.^(11,12) É importante ser excluída a neoplasia secundária em ovário, mimetizando BOT. BOT de tipo seromucinoso se origina frequentemente de endometriose e apresenta fenótipo intermediário entre o tipo endometrioi-de e o seroso, associado a áreas mucinosas. Na imuno-histoquímica, expressa citoqueratina-7, receptor de estrogênio (RE), receptor de progesterona (RP), CA125 e PAX-8; é negativo para citoqueratina 20, CDX2 e antígeno carcinoembrionico (CEA) e tem expressão normal de p53.⁽¹²⁾ As mutações mais frequentemente encontradas são de *KRAS* (70%), *PIK3CA* (37%), *PTEN* (19%) e *ARID1A* (16%).⁽¹²⁾ Os BOTs endometrioi-de, de células claras e de Brenner são raros e têm comportamento benigno na prática.^(4,5)

Diagnóstico

Quanto à clínica, um terço dos BOTs é assintomático; entre 50% e 60% dos casos ocorrem sintomas inespecíficos abdominais, como dor ou distensão; em 10% dos casos, há sangramento vaginal.⁽³⁾

O exame ultrassonográfico (US) transvaginal fornece as melhores informações, por isso é indicado (recomendação A). Projeções papilares são mais encontradas, comparadas com carcinoma invasor.⁽¹³⁾ Recentemente foi descrito um padrão microcístico nas projeções papilares, componentes sólidos e septos, presente nos sBOT e mBOT e não vistos em tumores benignos e carcinomas.⁽¹⁴⁾

O uso de US tridimensional, Doppler colorido, tomografia computadorizada (TC), ressonância magnética (RM) e tomografia de emissão de pósitrons (PET-CT) não apresenta vantagem adicional para o diagnóstico e implica em aumento do custo, além de desconforto à paciente. Na realidade, as imagens auxiliam pouco no diagnóstico pré-operatório dos BOTs, percentil que varia na faixa de 26% a 69% dos casos. Por isso, deve-se ponderar suas indicações (recomendação B).⁽³⁾

A estratificação de risco de malignidade é realizada por métodos imagenológicos, sendo de uso bastante difundido o *International Ovarian Tumor Analysis* (IOTA) e, mais recentemente, o O-Rads, os quais têm valor para o planejamento da abordagem (recomendação A).⁽¹⁵⁾

O marcador tumoral CA125 encontra-se elevado em 15% a 50% dos casos, principalmente nos BOTs seroso, endometriode e seromucinoso. Outros marcadores tumorais têm sido testados em vão³. Na suspeita de mBOT, CA 19.9 tem indicação (recomendação C). Assim, no caso de uma massa ou imagem ovariana indeterminada, pode-se solicitar CA125, HE4 e CA19.9 (recomendação C). Caso tenham sido realizadas dosagens de marcadores tumorais no pré-operatório e estes foram negativos, não se recomenda solicitar os

mesmos exames no pós-tratamento (recomendação C). Contudo, se o CA125 foi alto antes da cirurgia, recomenda-se realizá-lo no seguimento (recomendação B).⁽¹⁶⁾

O diagnóstico de BOT é feito pelo exame anatomopatológico, portanto a excisão cirúrgica é impositiva, com exame intraoperatório (congelamento).

Embora a maioria dos sBOT tenha prognóstico favorável, ocorrem recorrência e progressão com frequência, com curso clínico protraído. A presença e o tipo da doença extraovariana são fatores preditores de progressão mais importantes. Essa progressão pode tomar a forma de carcinoma seroso de baixo grau e a transformação para alto grau é observada ocasionalmente.⁽¹⁷⁾

A doença extraovariana em paciente com suposto mBOT pode ser a metástase de um foco não diagnosticado de carcinoma dentro do ovário ou a doença extraovariana representar metástase de carcinoma mucinoso de outro lugar.⁽¹⁸⁻²³⁾ A avaliação histopatológica durante a cirurgia é desejável, apesar do exame por congelamento ser menos acurado (60%) que o exame definitivo (89,3%) (recomendação A).⁽²⁴⁻³⁰⁾

Estadiamento

A maioria dos cânceres de ovário é estadiado cirurgicamente. Um dos objetivos da abordagem cirúrgica é para essa finalidade. Na sequência, o estadiamento FIGO para ovário, tuba uterina e peritônio.⁽³¹⁾

Estádio I: o câncer está limitado somente aos ovários ou às tubas uterinas.

Estádio IA: o câncer está limitado a um ovário ou a uma tuba uterina. Não há tumor na superfície do ovário, da tuba uterina nem do peritônio.

Estádio IB: o câncer compromete ambos os ovários ou ambas as tubas uterinas. Não há tumor na superfície do ovário, da tuba uterina

nem da do peritônio e não são detectadas células malignas no líquido ou lavado peritoneal.

Estádio IC: o câncer compromete um ou ambos os ovários, uma ou ambas as tubas uterinas, associado a quaisquer das seguintes situações:

- **Estádio IC1:** o tumor rompe durante sua remoção cirúrgica (espalha células na cavidade abdominal);
- **Estádio IC2:** a parede tumoral rompe antes da cirurgia ou há tumor na superfície do ovário ou da tuba uterina.
- **Estádio IC3:** células neoplásicas malignas são encontradas no líquido acumulado na cavidade abdominal (ascite) ou no lavado, coletado para exame.

Estádio IIA: extensão e/ou implantes na superfície do útero e/ou ovários e/ou tubas uterinas.

Estádio IIA: o câncer espalha para o útero e/ou tubas uterinas e/ou ovários.

Estádio IIB: o câncer espalha para outros tecidos, dentro da pelve.

Estádio III: o câncer envolve um ou ambos os ovários ou tubas uterinas, e/ou é câncer peritoneal. A doença espalha-se para fora da pelve e/ou acomete os linfonodos retroperitoniais.

Estádio IIIA1: o câncer compromete os linfonodos retroperitoniais, mas não se espalha na superfície peritoneal.

Estádio IIIA1(i): o maior diâmetro das metástases é menor que ou igual a 10 mm.

Estádio IIIA1(ii): o maior diâmetro das metástases é maior que 10 mm.

Estádio IIIA2: o câncer espalha-se microscopicamente na pelve e no abdome. Os linfonodos retroperitoniais podem estar comprometidos ou não.

Estádio IIIB: o câncer espalha-se macroscopicamente na pelve e no abdome, havendo implantes tumorais com maior diâmetro menor que ou igual a 2 cm. Os linfonodos retroperitoneais podem estar comprometidos ou não.

Estádio IIIC: o câncer espalha-se na pelve e no abdome, havendo implantes tumorais com maior diâmetro acima de 2 cm. Os linfonodos retroperitoneais podem estar comprometidos ou não.

Estádio IV: o câncer espalha-se e compromete órgãos fora do abdome.

Estádio IVA: células neoplásicas malignas são encontradas no líquido pleural.

Estádio IVB: o câncer compromete o fígado, o baço ou outros órgãos fora do abdome, incluindo linfonodos inguinais.

No estadiamento dos BOTs, a inspeção cuidadosa do peritônio e biópsias peritoneais são indicadas (recomendação B).^(32,33)

O estadiamento cirúrgico deve ser realizado no mesmo tempo da cirurgia, após a remoção do ovário e o diagnóstico de congelação da peça operatória, comprovando ser BOT (recomendação B). Também deve ser feito em cirurgia de reestadiamento após o resultado histopatológico de BOT em tumor ou cisto ovariano excisado (recomendação B).⁽³⁾

O benefício de reestadiar também é questionável quando o estadiamento não foi completo durante a primeira cirurgia. Ao considerar a potencial morbidade associada, o reestadiamento será considerado em pacientes com alto risco de implantes invasivos extraovarianos, caso do sBOT com padrão micropapilar, ou quando não houve avaliação completa do peritônio abdominopélvico durante a primeira cirurgia.^(19,34,35)

Tratamento

Os BOTs são diagnosticados em idade mais jovem, mulheres que têm fatores como manutenção da fertilidade, menopausa prematura, morbidade operatória e uso de tratamento adjuvante como aspectos importantes para a decisão terapêutica.

Não há estudos prospectivos randomizados. Em consequência, recomendações sobre o tratamento são baseadas em estudos retrospectivos. A base do tratamento é a cirurgia, que visa também ao diagnóstico de certeza e ao estadiamento operatório (recomendação A). A cirurgia padrão é a salpingo-ooforectomia bilateral, histerectomia total, citologia peritoneal, omentectomia e biópsias múltiplas peritoneais (recomendação A). Se a doença se dissemina além do ovário, a remoção de todos os implantes macroscópicos é indicada (recomendação A).⁽³⁶⁾

A linfadenectomia de rotina não é recomendada em vista da taxa de recorrência e da sobrevida serem similares, havendo linfonodos positivos ou negativos. O benefício, na sobrevida geral da cirurgia estadiadora completa, no estágio I macroscópico, não foi comprovado. Na verdade, o benefício da linfadenectomia não é muito claro nos estudos publicados e não há evidência que a corrobore como procedimento sistemático nos estádios II e III, embora se tenha como necessário o estadiamento completo na doença avançada (recomendação B).^(2,37-39)

A apendectomia, estando o apêndice vermiforme macroscopicamente normal, como procedimento estadiador não necessita ser realizada, mesmo sendo mBOT (recomendação A), embora alguns a realizem.

A abordagem cirúrgica dos BOTs pode ser por laparotomia ou laparoscopia, dependendo da existência dos equipamentos e da ex-

periência do cirurgião. Os resultados são similares.^(40,41) A opção por cirurgia conservadora não será abordada por haver um protocolo específico sobre o assunto.

Tratamento não cirúrgico

Os tratamentos quimioterápico (QT) ou radioterápico (RT) não são recomendados, pois não propiciam melhores resultados e a morbidade e a mortalidade relatadas são piores que a própria doença.^(3,42) Isso se aplica mesmo nos casos de BOTs com implantes invasivos, de acordo com evidências disponíveis.⁽⁴³⁻⁵³⁾

Apesar disso, o papel da QT adjuvante nos estádios avançados de BOTs continua em debate.^(3,49) A possível necessidade de tratamento dependeria da presença ou ausência de componente invasivo. Se não houver evidência de doença invasiva, a melhor opção será o acompanhamento.⁽³⁾ Nenhum estudo randomizado mostrou aumento na sobrevida com o uso de terapêutica não cirúrgica, nos casos de recidiva de BOT, especialmente na não existência de implantes invasivos. Muitos trabalhos têm mostrado alta taxa de doença residual ou de doença recorrente, mesmo após adjuvância terapêutica com QT ou RT. A explicação das baixas taxas de respostas é a lentidão de proliferação desses tumores.⁽³⁾

Embora o significado dos implantes invasivos esteja ainda sendo investigado, a presença deles na superfície peritoneal poderia ser considerada para tratamento QT. Nesse caso, o regime terapêutico é o mesmo usado em carcinoma seroso de baixo grau.⁽³⁾ Por isso, até o momento, a QT e a RT adjuvantes ainda não encontraram espaço definido no tratamento dos BOTs (recomendação A). Os RE são positivos em 90% dos casos de sBOT, mas muito poucos casos mostraram resposta ao uso de tamoxifeno, leuprolida e anastrozol. Também

foi estudado o efeito citostático do acetato de medroxiprogesterona, sem resultado satisfatório.⁽³⁾

Para o futuro, a busca tem sido focada na terapia-alvo, tendo em vista que o sBOT está associado com mutações *KRAS* e *BRAF*. Alternativas similares poderão ser tentadas para os BOTs endometriode e de células claras, que são associados a defeitos *PI3k/PTEN*.⁽³⁾ Tratamento de reposição hormonal pode ser oferecido às mulheres jovens após ooforectomia bilateral para prevenção da doença cardiovascular e da osteoporose e melhorar sua qualidade de vida (recomendação B).⁽³⁾

Prognóstico

Em geral, é muito bom, embora 10% dos casos apresentem recorrência e 20% a 30% destas, transformação maligna.⁽³⁾

As características relacionadas ao mau prognóstico são: a) transformação para doença invasiva que, por sua vez, depende do tipo celular, estágio, tipo de implante (para o sBOT), arquitetura micropapilar (para sBOT) e microinvasão; b) doença residual após cirurgia; c) estágio patologicamente avançado; d) implantes invasivos extraovarianos (maior preditor de recorrências); e) tipo histológico (seroso é mais grave); f) fatores genéticos como aneuploidia do DNA, mutação *BRAF* e *KRAS* (sBOT) ou somente *KRAS* para mBOT; g) tipo da cirurgia (cirurgia conservadora é associada com recidivas); h) eficiência da cirurgia (permanência de tumor residual aumenta recorrências); i) cirurgia patologicamente incompleta piora o prognóstico, comparada com cirurgia ótima.⁽³⁾ O envolvimento linfonodal não afeta o prognóstico.⁽³⁾

Recorrência

O risco de recorrência invasora é muito baixo, mas existe, sendo estimado em 0,5%. O fator de risco mais referido é a presença de implantes peritoneais invasivos.^(36,54,56)

Pacientes com mBOT têm menos recorrência em relação ao subtipo seroso, mas quando ocorre, o risco de ser recorrência invasora é maior.⁽⁵⁵⁾ No entanto, faltam evidências claras se isso se deve à história natural desse tumor ou ao fato de haver mais abordagens cirúrgicas com opção pela cistectomia, ou ao fato de mBOT ser mais volumoso, o que aumenta a possibilidade de diagnóstico incorreto, podendo passar despercebido um pequeno foco de invasão.⁽⁵⁶⁾

Na prática, como a maioria dos BOTs são unilaterais, a recomendação da salpingo-ooforectomia unilateral diminui o risco potencial da recorrência invasora.⁽³⁶⁾

A taxa de recorrência geral é de 10%. Recorrências tardias são consideradas recidiva do tumor inicial. Se o tumor recorrente for invasivo, a suspeita será de que houve transformação maligna. A taxa de transformação maligna é muito baixa (2% a 4%).⁽³⁾

Nos casos de haver fatores prognósticos desfavoráveis, o seguimento após o tratamento deve ser rigoroso.^(3,56)

Seguimento

É realizado pela combinação do exame clínico e US. A dosagem do CA125 e Ca 19.9 (para mBOT) é indicada quando foram testados e positivos no diagnóstico inicial. Em caso negativo, a inclusão desses testes é duvidosa quanto ao custo-efetividade. Os exames são realizados de três em três meses, nos dois primeiros anos; de seis em seis meses, nos três a cinco anos seguintes; e anualmente, daí em diante. A US deve ser transparietal abdominal e transvaginal, apresentando sensibilidade de 95%, mas há 33% de falso-positivos. O teste CA125 e o exame clínico têm valores limitados, sendo negativos na maioria dos casos.⁽³⁾

Referências

1. Globocan, 2020. Incidence, mortality and prevalence by câncer. Geneva: WHO: The Global Cancer Observatory; 2021. [cited 2021 Nov 20]. Available from: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/900-world-fact-sheets.pdf>
2. Instituto Nacional de Cancer (INCA). Estimativa, 2020; Incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA; 2020. [citado 2021 Nov 20]. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files/media/document/estimativa-2020-incidencia-de-cancer-no-brasil.pdf>
3. Perween R, Khan T. Borderline ovarian tumor – an overview and evidence based management. Pan Asian J Obstet Gynecol. 2019;2(1):30–6.
4. WHO Classification of Tumours Editorial Board. Female genital tumours. 5th ed. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2020.
5. Hauptmann S, Friedrich K, Redline R, Avril S. Ovarian borderline tumors in the 2014 WHO classification: evolving concepts and diagnostic criteria. Virchows Arch. 2017 Feb;470(2):125–42.
6. du Bois A, Trillsch F, Mahner S, Heitz F, Harter P. Management of borderline ovarian tumors. Ann Oncol. 2016 ;27 Suppl 1:i20–2.
7. Loizzi V, Selvaggi L, Leone L, Latorre D, Scardigno D, Magazzino F, et al. Borderline epithelial tumors of the ovary: experience of 55 patients. Oncol Lett. 2015;9(2):912–4.
8. Leake JF, Rader JS, Woodruff JD, Rosenshein NB. Retroperitoneal lymphatic involvement with epithelial ovarian tumors of low malignant potential. Gynecol Oncol. 1991;42(2):124–30.
9. Ma JW, Miao Y, Liang CN, Wang N, Jiang B, Wang QY, et al. Malignant transformation of a borderline ovarian tumor with pulmonary and pleural metastases after years of latency. A case report and literature review. Front Med (Lausanne). 2020;7:571348.
10. Chui MH, Kjaer SK, Frederiksen K, Hannibal CG, Wang TL, Vang R, et al. *BRAF*^{V600E}-mutated ovarian serous borderline tumors are at relatively low risk for progression to serous carcinoma. Oncotarget. 2019;10(64):6870–8.
11. Simons M, Simmer F, Bulten J, Ligtenberg MJ, Hollema H, van Vliet S, et al. Two types of primary mucinous ovarian tumors can be distinguished based on their origin. Mod Pathol. 2020;33(4):722–33.
12. McCluggage WG. Endometriosis-related pathology: a discussion of selected uncommon benign, premalignant and malignant lesions. Histopathology. 2020;76(1):76–92.
13. Exacoustos C, Romanini ME, Rinaldo D, Amoroso C, Szabolcs B, Zupi E, et al. Preoperative sonographic features of borderline ovarian tumors. Ultrasound Obstet Gynecol. 2005;25(1):50–9.
14. Timor-Tritsch IE, Foley CE, Brandon C, Yoon E, Ciuffarrano J, Monteagudo A, et al. New sonographic marker of borderline ovarian tumor: microcystic pattern of papillae and solid components. Ultrasound Obstet Gynecol. 2019;54(3):395–402.

15. Andreotti RF, Timmerman D, Strachowski LM, Froyman W, Benacerraf BR, Bennett GL, Bourne T, Brown DL, Coleman BG, Frates MC, Goldstein SR, Hamper UM, Horrow MM, Hernanz-Schulman M, Reinhold C, Rose SL, Whitcomb BP, Wolfman WL, Glanc P. O-RADS US Risk Stratification and Management System: A Consensus Guideline from the ACR Ovarian-Adnexal Reporting and Data System Committee. *Radiology*. 2020 Jan;294(1):168-185.
16. Nyangoh-Timoh K, Bendifallah S, Dion L, Ouldamer L, Levêque J. Tumeurs frontières de l'ovaire. Recommandations pour la pratique clinique du CNGOF – Pertinence des marqueurs tumoraux. *Gynecol Obstet Fertil Senol*. 2020;48(3):277-286.
17. Malpica A, Longacre TA. Prognostic indicators in ovarian serous borderline tumours. *Pathology*. 2018;50(2):205-13.
18. Karlsen NM, Karlsen MA, Høgdall E, Nedergaard L, Christensen IJ, Høgdall C. Relapse and disease specific survival in 1143 Danish women diagnosed with borderline ovarian tumours (BOT). *Gynecol Oncol*. 2016;142(1):50-3.
19. Vang R, Hannibal CG, Junge J, Frederiksen K, Kjaer SK, Kurman RJ. Long-term behavior of serous borderline tumors subdivided into atypical proliferative tumors and noninvasive low-grade carcinomas: a population-based clinicopathologic study of 942 cases. *Am J Surg Pathol*. 2017;41(6):725-37.
20. Hannibal CG, Vang R, Junge J, Frederiksen K, Kurman RJ, Kjaer SK. A nationwide study of ovarian serous borderline tumors in Denmark 1978-2002. Risk of recurrence, and development of ovarian serous carcinoma. *Gynecol Oncol*. 2017;144(1):174-80.
21. Chui MH, Xing D, Zeppernick F, Wang ZQ, Hannibal CG, Frederiksen K, et al. Clinicopathologic and Molecular Features of Paired Cases of Metachronous Ovarian Serous Borderline Tumor and Subsequent Serous Carcinoma. *Am J Surg Pathol*. 2019;43(11):1462-72.
22. Uzan C, Muller E, Kane A, Rey A, Gouy S, Bendifallah S, et al. Prognostic factors for recurrence after conservative treatment in a series of 119 patients with stage I serous borderline tumors of the ovary. *Ann Oncol*. 2014;25(1):166-71.
23. Colombo N, Sessa C, du Bois A, Ledermann J, McCluggage WG, McNeish I, Morice P, Pignata S, Ray-Coquard I, Vergote I, Baert T, Belaroussi I, Dashora A, Olbrecht S, Planchamp F, Querleu D; ESMO-ESGO Ovarian Cancer Consensus Conference Working Group. ESMO-ESGO consensus conference recommendations on ovarian cancer: pathology and molecular biology, early and advanced stages, borderline tumours and recurrent disease†. *Ann Oncol*. 2019 May 1;30(5):672-705.
24. Houck K, Nikrui N, Duska L, Chang Y, Fuller AF Jr, Bell D, et al. Borderline tumors of the ovary: correlation of frozen and permanent histopathologic diagnosis. *Obstet Gynecol*. 2000;95(6 Pt 1):839-43.
25. Tempfer CB, Polterauer S, Bentz EK, Reinthaller A, Hefler LA. Accuracy of intraoperative frozen section analysis in borderline tumors of the ovary: a retrospective analysis of 96 cases and review of the literature. *Gynecol Oncol*. 2007;107(2):248-52.

26. Li M, Liu YH, Zhuang HG, Lin HH, Zeng RH, Wang XB, et al. [Analysis of diagnosis accuracy of frozen sections in 73 cases of borderline tumor of ovary]. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi*. 2009;38(2):106–9. Chinese.
27. Shah JS, Mackelvie M, Gershenson DM, Ramalingam P, Kott MM, Brown J, et al. Accuracy of Intraoperative Frozen Section Diagnosis of Borderline Ovarian Tumors by Hospital Type. *J Minim Invasive Gynecol*. 2019;26(1):87–93.
28. Park JY, Lee SH, Kim KR, Kim YT, Nam JH. Accuracy of frozen section diagnosis and factors associated with final pathological diagnosis upgrade of mucinous ovarian tumors. *J Gynecol Oncol*. 2019;30(6):e95.
29. Shih KK, Garg K, Soslow RA, Chi DS, Abu-Rustum NR, Barakat RR. Accuracy of frozen section diagnosis of ovarian borderline tumor. *Gynecol Oncol*. 2011;123(3):517–21.
30. Morice P. Borderline tumours of the ovary and fertility. *Eur J Cancer*. 2006;42(2):149–58.
31. Ovarian, Fallopian Tube, and Peritoneal Cancer: Stages and Grades. [approved by Cancer Net Editorial Board 05/2020]. [cited 2021 Jul 27]. Available from: <https://www.cancer.net/cancer-types/ovarian-fallopian-tube-and-peritoneal-cancer/stages-and-grades>.
32. Cheng A, Li M, Kanis MJ, Xu Y, Zhang Q, Cui B, et al. Is it necessary to perform routine appendectomy for mucinous ovarian neoplasms? A retrospective study and meta-analysis. *Gynecol Oncol*. 2017;144(1):215–22.
33. Song T, Kim MK, Jung YW, Yun BS, Seong SJ, Choi CH, et al. The role of appendectomy in patients with mucinous borderline ovarian tumors. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2018;229:112–6.
34. Kane A, Uzan C, Rey A, Gouy S, Camatte S, Pautier P, et al. Prognostic factors in patients with ovarian serous low malignant potential (borderline) tumors with peritoneal implants. *Oncologist*. 2009;14(6):591–600.
35. Longacre TA, McKenney JK, Tazelaar HD, Kempson RL, Hendrickson MR. Ovarian serous tumors of low malignant potential (borderline tumors): outcome-based study of 276 patients with long-term (> or =5-year) follow-up. *Am J Surg Pathol*. 2005;29(6):707–23.
36. Morice P, Uzan C, Fauvet R, Gouy S, Duvillard P, Darai E. Borderline ovarian tumour: pathological diagnostic dilemma and risk factors for invasive or lethal recurrence. *Lancet Oncol*. 2012;13(3):e103–15.
37. Zapardiel I, Rosenberg P, Peiretti M, Zanagnolo V, Sanguineti F, Aletti G, et al. The role of restaging borderline ovarian tumors: single institution experience and review of the literature. *Gynecol Oncol*. 2010;119(2):274–7.
38. du Bois A, Ewald-Riegler N, de Gregorio N, Reuss A, Mahner S, Fotopoulou C, et al.; Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) Study Group. Borderline tumours of the ovary: a cohort study of the Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) Study Group. *Eur J Cancer*. 2013;49(8):1905–14.

39. Bendifallah S, Nikpayam M, Ballester M, Uzan C, Fauvet R, Morice P, et al. New pointers for surgical staging of borderline ovarian tumors. *Ann Surg Oncol*. 2016;23(2):443–9.
40. Fauvet R, Boccara J, Dufournet C, Poncelet C, Daraï E. Laparoscopic management of borderline ovarian tumors: results of a French multicenter study. *Ann Oncol*. 2005;16(3):403–10.
41. Romagnolo C, Gadducci A, Sartori E, Zola P, Maggino T. Management of borderline ovarian tumors: results of an Italian multicenter study. *Gynecol Oncol*. 2006;101(2):255–60.
42. Vasconcelos I, Olschewski J, Braicu I, Sehouli J. A meta-analysis on the impact of platinum-based adjuvant treatment on the outcome of borderline ovarian tumors with invasive implants. *Oncologist*. 2015;20(2):151–8.
43. Prat J, De Nictolis M. Serous borderline tumors of the ovary: a long-term follow-up study of 137 cases, including 18 with a micropapillary pattern and 20 with microinvasion. *Am J Surg Pathol*. 2002;26(9):1111–28.
44. Silva EG, Gershenson DM, Malpica A, Deavers M. The recurrence and the overall survival rates of ovarian serous borderline neoplasms with noninvasive implants is time dependent. *Am J Surg Pathol*. 2006;30(11):1367–71.
45. Kane A, Uzan C, Gouy S, Pautier P, Duvillard P, Morice P. Fertility results and outcomes after pure laparoscopic management of advanced-stage serous borderline tumors of the ovary. *Fertil Steril*. 2010 Dec;94(7):2891–4.
46. Park JY, Kim DY, Kim JH, Kim YM, Kim KR, Kim YT, et al. Micropapillary pattern in serous borderline ovarian tumors: does it matter? *Gynecol Oncol*. 2011;123(3):511–6.
47. Song T, Choi CH, Park HS, Kim MK, Lee YY, Kim TJ, et al. Fertility-sparing surgery for borderline ovarian tumors: oncologic safety and reproductive outcomes. *Int J Gynecol Cancer*. 2011;21(4):640–6.
48. Fauvet R, Dembocque E, Morice P, Querleu D, Daraï E. Behavior of serous borderline ovarian tumors with and without micropapillary patterns: results of a French multicenter study. *Ann Surg Oncol*. 2012;19(3):941–7.
49. Sneige N, Thomison JB, Malpica A, Gong Y, Ensor J, Silva EG. Peritoneal washing cytologic analysis of ovarian serous tumors of low malignant potential to detect peritoneal implants and predict clinical outcome. *Cancer Cytopathol*. 2012;120(4):238–44.
50. Leary A, Petrella MC, Pautier P, Duvillard P, Uzan C, Tazi Y, et al. Adjuvant platinum-based chemotherapy for borderline serous ovarian tumors with invasive implants. *Gynecol Oncol*. 2014;132(1):23–7.
51. Vasconcelos I, Olschewski J, Braicu I, Sehouli J. Limited efficacy of platinum-based adjuvant treatment on the outcome of borderline ovarian tumors. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2015;186:26–33.
52. Wang Y, Sun H, Yu A, Zhu T, Chen X. Association between chemotherapy and disease-specific survival in women with borderline ovarian tumors: A SEER-based study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2019;242:92–8.

53. Vasconcelos I, Darb-Esfahani S, Sehouli J. Serous and mucinous borderline ovarian tumours: differences in clinical presentation, high-risk histopathological features, and lethal recurrence rates. *BJOG*. 2016;123(4):498–508.
54. Dewilde K, Moerman P, Leunen K, Amant F, Neven P, Vergote I. Staging with unilateral salpingo-oophorectomy and expert pathological review result in no recurrences in a series of 81 intestinal-type mucinous borderline ovarian tumors. *Gynecol Obstet Invest*. 2018;83(1):65–9.
55. Uzan C, Nikpayam M, Ribassin-Majed L, Gouy S, Bendifallah S, Cortez A, et al. Influence of histological subtypes on the risk of an invasive recurrence in a large series of stage I borderline ovarian tumor including 191 conservative treatments. *Ann Oncol*. 2014;25(7):1312–9.
56. Maramai M, Barra F, Menada MV, Stigliani S, Moioli M, Costantini S, et al. Borderline ovarian tumours: management in the era of fertility-sparing surgery. *Ecanermedicalscience*. 2020;14:1031

