

EKSTRAOVARIYAN KÖKENLİ EPİTELYAL OVER KANSERLERİ

Dr. Hasan Yüksel, Dr. Mert Küçük, Dr. Selda Demircan Sezer

ÖZET

Son yıllarda ovarian karsinogenezle ilgili gelişmeler olmuş, yeni görüşler ileri sürülmüştür. Özet olarak çalışmalar ovaryan tümörlerin kökeninin primer müllerian sistem olabileceğini desteklemektedir. Seröz tümörler özellikle fallop tüpü, endometriyum ve endoserviksten kaynaklanabilir; endometroid ve berrak hücreli kanserler ise endometriozisten kaynaklanabilir.

Aynı zamanda tüm bu tümörler sekonder müllerian sistemden (paraovarian, paratubal, pelvik periton ve altındaki mezenşim) kaynaklanabilirler. Yine fimbriya ile peritonun temas ettiği tubal-mezotelyal kavşakta lokalize non müllerian yapılardan da müsinöz ve Brenner tip tümörlerin geliştiği düşünülmektedir.

Moleküler çalışmalar over kanserlerinde aynı tip histolojide bile heterojenitenin olduğuna işaret etmektedir. Epitelyal ovarian karsinogenez için son söz olarak "Ovulasyon ile ilişkilidir ve en azından başlangıç epitelinin ekstraovarian kökenli olduğu düşünülmektedir" denilebilir.

Anahtar Kelimeler: Ovaryan karsinogenez, over kanseri, epitelyal over kanserleri

ABSTRACT

In recent years, advances related to ovarian carcinogenesis have been achieved, and new opinions have been suggested. In summary, reports support that, origin of the ovarian tumors might be the primary müllerian system. Serous tumors might be originated from especially the fallopian tube, endometrium or endocervix; endometrioid and clear cell tumors might be originated from endometriosis. Also, all these tumors might be originated from the secondary müllerian system (paraovarian, paratubal, pelvic peritoneum and mesenchyme below the pelvic peritoneum). The mucinous and brenner type tumors are thought to be originated from non-müllerian type structures localized at the tubal-mesotelial junction where the fimbria is in contact with peritoneum. Molecular studies suggest heterogeneity in ovarian cancers even if the same type histology is involved. For epithelial ovarian carcinogenesis, as the last word "they are associated with ovulation and, at least the initial epithelium is the thought to be extraovarian origin" can be said.

Keywords: Ovarian carcinogenesis, ovarian cancer, epithelial ovarian cancer

GİRİŞ

Yüksek mortalite ile seyreden epitelyal over kanserlerinin (EOK) tedavisinde tıp ve teknolojiadaki gelişmelere paralel ilerleme sağlanamamış, son otuz yılda sağkalım ancak %10'dan az iyileştirilebilmiştir (1). Hastalık için etkili bir tedavi yolu bulunmaya çalışılmaktadır. Bu amaçla EOK etiyolojisinin ve biyolojisi-

nin anlaşılmasına yönelik çalışmalara ilgi giderek artmaktadır. Moleküler ve teknolojik gelişmelerin de yardımıyla özellikle son on yılda ovarian karsinogenez anlamaya yönelik çalışmalara ağırlık verildiğini görmekteyiz. Bu kanserlerle ilgili yeni tanımlar ve teoriler yakın zamanda ileri sürülmüştür. Bu yazıda ovarian karsinogenez modelleri yeni veriler ışığında özetlenmeye çalışıldı.

Geliş tarihi: 26/10/2011

Kabul tarihi: 10/11/2011

Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, AYDIN

İletişim: Dr. Hasan Yüksel

Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, AYDIN

Cep Tlf: 0532 3320664

E-Posta: drhyuksel@gmail.com

EPİTELYAL OVER KANSERİ GELİŞİM MODELLERİ

Sürekli Ovulasyon Teorisi ve Kortikal Kistlerden Gelişim

Geçmişte tanımlanan çeşitli risk faktörlerinden yola çıkılarak EOK etiyojisi aydınlatılmaya çalışılmıştır. Gözlemler bu kanserlerin ovulasyonla ilişkili olabileceğine yönelik olduğundan klasikleşmiş sürekli ovulasyon teorisi ortaya atılmıştır (2). Ovulasyon sonucunda over yüzey epitelinde (mezotel) sürekli meydana gelen hasar ve onarımların malign transformasyona neden olabileceği ve gonadotropinlerin de bu malign transformasyona katkısının olabileceği ileri sürülmüştür (3).

Fakat malign transformasyon gösteren bu epitel, over yüzey epitelinde normal olarak bulunan bir epitel değildir. Özellikle müllerian epitelini içerdiği belirlendi. Overde bulunmayan epitelin buradaki kanserde nasıl bulunduğu açıklanmaya çalışıldı. İlerleyen yaş ile birlikte over yüzeyinde kortikal stroma doğru invajinasyonlar geliştiği saptandı. Over yüzey epitelinin stroma invajine olmasıyla kortikal inklüzyon kistlerinin oluştuğu iddia edildi. Bu invajinasyonlar stroma içinde hapsolüp, epitel over yüzey epitelini kaplı kortikal inklüzyon kistlerinin oluşumuna neden olabilir (4). Bu kistlerdeki epitelin hormonlar gibi muhtemel lokal etkiler sonucu oluşan metaplastik değişimlerle özellikle müllerian tip epitele dönüştüğü ileri sürülmüştür. Yaşam boyu ovulasyon sayısı artışı ile ilişkili olarak overlerde mutant p53 aşırı ekspresyonunun olduğu gösterilmiştir (5). Bu teoriye göre ovulasyonlar malign transformasyona eğilimi arttırmaktadır. Kortikal inklüzyon kistlerinde aşamalı mutasyonlar olduğu kabul edilir. Çünkü ovulasyona bağlı oluşan doku hasarı ve bununla ilişkili ortaya çıkan inflamasyon ürünleri ve reaktif oksijen, yüzey epitel hücrelerinde DNA hasarına yol açabilir (6). Epitel hücrelerindeki onarılmamış DNA hasarları, bu hücreleri neoplastik dönüşümün zemini haline getirebilir. Over üzerinde etkin bazı büyüme faktörlerinin bu kistlerdeki epitelin proliferasyonunu indükleyebileceği üzerinde durulmaktadır (7). Hayvan deneylerinde Murine over yüzey epitelinde in vivo olarak malign transformasyon indüklenbilmiştir (8). Sürekli ovulasyon ve kortikal kist teorisinde, bu inklüzyon kistlerinin yeni kazandıkları müllerian fenotipleriyle, sonradan farklı hücre tiplerine (seröz, endometrioid ve clear cell) karşılık gelen malign kanserlere dönüştüğü savunulmaktadır. (9).

Bazılarına göre, bu yüzey epitelini ve kortikal kist modeli ile tümörlerin müllerian yapısını, kistik olmalarını ve kortikal stromada düşük grade ve borderline olabilmeleri açıklanabilmektedir. Yine bu model ovulasyonun az olduğu popülasyonda over kanseri riskinin azalması gerçeğiyle uyumludur (10).

Ancak sürekli ovulasyon teorisinin her EOK histolojik tipi için geçerli olup olmadığı halen tartışma konusudur çünkü çalışmaların sonuçları uyumsuzdur (11-13). Bazı ovulatuvar faktörler ve tüp ligasyonu yapılması EOK riskinde etkilidir ama müsinöz kanserlerde bu etki görülmemiştir (11). Yine oral kontraseptif kullanımı genetik yatkınlığı olan ve olmayan kadınlarda müsinöz tipteki kanser riskini azaltmıştır fakat bu etki diğer tiplere göre çok daha az bulunmuştur (12) Bununla birlikte müsinöz tip EOK'leri için sonuçları yukarıdakilerden farklı olan geniş epidemiyolojik çalışmalar da vardır. En önemli risk faktörleri olan parite ve oral kontraseptif kullanımının müsinöz dahil tüm EOK tiplerini azalttığı bulunmuştur (13) Fakat diğer faktörlerle birlikte ele alındığında, EOK'lerinin farklı histolojik tiplerinin farklı etiyojileri olabileceği varsayımı destek bulmaktadır (13).

Acaba bu maligniteye dönüşüm olurken over yüzey epitelindeki mezotelden müllerian tip epitele gerçekten dönüşüm olmakta mıdır? Müllerian tip epitelin bulunduğu kortikal inklüzyon kistleri over korteksinde sıklıkla bulunurken, kanser öncü lezyonlarının pek fazla görülebilmesi kafalarda önemli bir soru olarak belirmektedir. Örneğin müsinöz karsinomun gelişeceği varsayılan intestinal tip ve Brenner tümörüne neden olan transizyonel tip hücre ile dōşeli kortikal kist pek bildirilmemiştir. Ne var ki sürekli ovulasyon teorisi overlerin tutulmadığı peritoneal kanserleri açıklayamamaktadır. Yine histerektomi ve tüp ligasyonu ile over kanseri riskinin azalması bu teori ile açıklanamamaktadır.

Sekonder Müllerian Sistemden Gelişim

Nihayet 1999'da Dubeau klasik sürekli ovulasyon teorisinin bu açmazlarını vurgulamak için yazdığı yazısının başlığını "kral çıplak mı?" diyerek koydu (14). Yeni açıklamalara ihtiyaç olduğunu belirtti. EOK'lerinin over yüzey mezotelinin malign transformasyonu sonucu olmadığını, doğrudan müllerian epitelin malignleşmesi sonucu olduğunu belirtti. İleri sürdüğü yeni teoriye göre EOK'leri, müllerian epitel ile dōşeli uterus, serviks ve fallop tüpleri dışında, "ikin-

ğinden de cesaret alarak terminoloji olarak EOK'lerine "ekstrauterin mülleriyan" karsinomlar denilmesini önerdi (36). Bununla birlikte sekonder mülleriyan sistem teorisinin bazı kısıtlılıkları vardır. Seröz, endometrioid ve berrak hücreli karsinomları andıran öncü lezyonlar paratubal ve paraovaryan kistlerde pek bildirilmiştir. Ayrıca müsinöz tümörlerin büyük çoğunluğu endoservikal tipe benzemekten çok intestinal tipte müsinöz differansiasyon gösterir. Benzer bir problem, kökeni mülleriyan olmayan üroepitelyuma benzeyen Brenner tümörleri için de vardır. Daha önce değinildiği üzere histerektomiye ve tüp ligasyonu-na bağlı over kanseri riski azalmasını bu yolla açıklamak da zor görünmektedir.

İki tipte over kanseri teorisi temelde bir durum saptaması olmakla birlikte ovarian karsinogenezdeki moleküler karmaşıklığı aydınlatması açısından son derece yararlıdır.

Primer Mülleriyan Sistemden Gelişim

Primer mülleriyan sistemin bir parçası olan fallop tüplerine tekrar bakalım. Sporadik yani herediter olmayan yüksek gradeli seröz ovarian veya peritoneal karsinomlarda %70'den fazla sıklıkta STIC bulunduğu bildirilmiştir (20). Eş zamanlı STIC ve over karsinomu görülmesinin ilginç bir başka yanı *TP53* mutasyonlarının aynı olmasıdır (20).

Yüksek gradeli seröz EOK'inin gen ekspresyonu profili over yüzey epitelinde daha çok fallop tüpüne yakındır. (37). Bunun yanı sıra seröz EOK'larda bir mülleriyan belirteç olan PAX8 ekspresse edilirken mezotelyal bir belirteç olan kalretinin ekspresse edilmemektedir (38).

Fimbriyaların anjiyolenfatik damarlanmalardan çok zengin olduğu gösterilmiştir (39). Bu anjiyolenfatik yapı tubal epitelin bazal membranı ile adeta temas halindedir ve tubal kanserin yayılması için büyümesine gerek yoktur. Ayrıca STIC olması da gerekmez. Çünkü tubal intraepitelyal karsinomlar morfolojik ve immunohistokimyasal olarak uterin yüzey seröz karsinomların öncü lezyonları olan endometrial intraepitelyal karsinoma benzemektedir. Bunlar myometriyal invazyon olmaksızın peritoneal boşluğa yayılabilir (40).

Bu lezyona ait hücreler çok zayıf adezifdir. Bu olasılığı destekleyen kanıt, sadece bir STIC lezyonu olan kadınlarda pelvik yıkamada pozitif malign sitoloji sonuçlarının bulunabilmesidir (19).

Yüksek dereceli seröz karsinom olgularının çoğunda fallop tüplerinde mukozal tutulumu olan STIC saptandığına yukarıda değinmiştik (20). Geri kalan %30 kadar olguda tubal patoloji gösterilememiştir ve bu primer mülleriyan sistemden gelişim teorisinin bir kısıtlılığı olarak ortada kalmaktadır. Bu kısıtlılığı bu hücrelerin buldukları yere zayıf adezyonları nedeniyle kolay ayrılmış olabilecekleri varsayımı ile açıklayabiliriz.

Massaquer tarafından yakın zamanda ileri sürülen hipotezde ise seröz ovarian karsinomların endometrial intraepitelyal karsinomlardan köken aldığı iddia edildi. Uterusun uterin seröz papiller karsinomu, over ve pelvik karsinoma benzemektedir. Bu tümörler noninvazif olup hücreleri buldukları yerlere çok zayıf yapıştığından kolayca overlere, tuba uterinalara ve peritoneal yüzeylere yayılabilmektedir (41). Mekanizma endometriozistekine benzerdir. Massaquer bu hipotezi over ve endometriumda senkron kanser bulunan bir seri hastanın incelenmesine dayandırdı. Bu serideki hastalarda endometrium ve over odaklı kanserlerde endometrial intraepitelyal karsinom sadece seröz histolojilerde görüldü. Bu hastalarda hastalık lenfovasküler alan, tuba ve peritoneal yüzeylere yayılma eğilimi gösterirken olgu sayısı az olmakla birlikte tubalarda STIC saptanmadı. Ancak yayılımın endoserviksten (42) endometriumdan (40, 43-46] gelip, tubalarda ve myometriyumda invazyon olmadan gerçekleşebileceği daha önce çeşitli çalışmalarda da gösterilmiştir.

Over veya pelviste endometriozisin ovarian endometrioid ve berrak hücreli karsinom ile yüksek oranda ilişkili olduğunun bilinmesi bu tümörlerin bu tür kanserlerin prekürsör lezyonları olabileceğine işaret etmektedir (47,48). Endometrioid ve berrak hücreli tümör over üzerinde retrograd yolla gelip implante olan endometrial dokudan (mülleriyan kökenli) gelişir ve böylece over aslında ikincil olarak etkilenmektedir (49). Tüp ligasyonunun sadece endometrioid ve berrak hücreli kansere (50) veya bir başka çalışmaya göre seröz ve berrak hücreli kanser gelişimine karşı (13) koruyucu olması bu teoriyi desteklemektedir. Yani bu bulgular ve görüşlerden hareketle ovarian kanserlerin orijininin en azından bir bölümünün primer mülleriyan sistem kökenli olması muhtemeldir. Bu teori histerektomi ve tüp ligasyonunun bu kanserlerin insidansını azaltmasını açıklayabilmektedir. Fakat primer mülleriyan sistemde bildiğimiz kadarıyla

intestinal tip müsinöz ve transizyonel epitel bulunmamaktadır. Primer mülleriyan sistem epitel olmayan yapılardan müsinöz ve Brenner tümörlerin kökenlerinin açıklaması ise bunların birlikteliğinin gösterilmesi sonucu olmuştur (51).

Non-Mülleriyan Sistemden Gelişime Katkı

Oral kontraseptif kullanımının EOK'lerini azaltması, yüksek olasılıkla ovulasyonla bu kanserlerin bir ilişkisi olduğunu göstermektedir. Oral kontraseptifler ovulasyonu önleyerek over yüzey hasarını önler. Böylece çevreden gelen ekstraovarian epitelyal hücrelerin implante olması da önlenmiş olur. Yine ovulasyonla ortama atılan inflamatuvar maddelerin çevre oluşumlardaki hücrelerdeki DNA üzerine olası toksisitesi önlenir. Oral kontraseptifler içeriklerindeki progesteron hakimiyetiyle endometriumun stabilizasyonu sağlar. Böylece özellikle endometrioid ve berrak hücreli kanserlerin de azalmasında rol oynayabilir. Bu durumda oral kontraseptif kullananlarda mülleriyan sistemde bulunmayan müsinöz ve Brenner tip peritoneal kanserlerin insidansında daha az bir değişiklik olması beklenmelidir. Çünkü primer mülleriyan sistemden endometrium stabilizasyonu nedeniyle retrograd akım azalacaktır. Oysa mülleriyan sistemde olmayan bu tip epitel sadece implante olacak hasarlı bir over yüzeyinden mahrum kalacaktır, kortikal invajinasyonlar var olacaktır. Gerçekten de müsinöz ve Brenner tipler sıklıkla birlikte ve oral kontraseptiflerin bu tip kanserleri azalttığı tartışma konusudur. Bu durum, bu neoplazilerinin kökeninin nonmülleriyan olabileceğine bir işaret sayılabilir.

Paraovarian ve paratubal alanlarda bulunan transizyonel tip epitelden yapıları Walthard hücre adacıklarıyla müsinöz tümörler arasında bir ilişki söz konusudur. Bu bulgu müsinöz ve Brenner tümörlerinin benzer histolojik kökene sahip olduğunu ve bu tümörlere kaynaklık ettiği düşünülen tuba-mezotelyal bileşkedeki yapının nonmülleriyan kökenini açıklamaktadır. Bu çalışmaların kesinleşmiş sonuçları yoktur. Bazı çalışmalarda oral kontraseptif kullanımının müsinöz tip histolojisindeki over kanserlerini azaltmasının şüpheli olması da ilginçtir. Yine müsinöz tipte neoplazi kendi alt tiplerinde de endoservikal-like (mülleriyan tip) ve intestinal tip olarak ayrılmaktadır ve bu alt tipler immunofenotip olarak farklı boyanmaktadır (52). Bunlardan endoservikal tip mülleriyan kökeni düşündürürken intestinal tip nonmülleriyan kö-

keni düşündürmektedir. Müsinöz tümörlerin teratomlardan da gelişebileceği ileri sürülmüştür (53).

Özet olarak, primer mülleriyan sistemin parçaları, başta fallop tüpü olmak üzere, endometrium veya endoserviksten seröz tümörlerin; endometriozisten endometrioid ve ilişkili berrak hücreli tümörlerin; veya bu tümörlerin paraovarian, paratubal, pelvik periton ve altındaki mezenşimi oluşturan sekonder mülleriyan sistemden de gelişebileceğini desteklemektedir. Yine fimbriya ile peritonun temas ettiği tubal-mezotelyal kavşakta lokalize olan transizyonel tip epitel (Walthard adacıkları) gibi yapılardan yani non mülleriyan yapılardan da müsinöz ve Brenner tip tümörlerin geliştiğini düşündürmektedir. Moleküler çalışmalar aynı tip histolojideki over kanserlerinde bile heterojenite olduğuna işaret etmektedir.

Ovulasyon ile oluşan kimyasal etkilerle tubalarda veya sekonder mülleriyan sistemde meydana gelebilecek süreçler prekürsör lezyonların gelişmesinde etkili olabilir. Çevredeki non-mülleriyan sistem de benzer yollarla kendine özgü histolojik yapıda malign veya benign neoplazilere yol açıyor görünmektedir. Ovulasyonla over yüzey bütünlüğünün bozulması implantasyonu kolaylaştırıcı etki sağlayabilir. Ancak bu kanserlerin görülme yaşı dikkate alındığında over yüzeyindeki epitel invajinasyonlarının bu işte rolü olabilir.

EOK'lerinin over dışında geliştiği ve ikincil olarak overleri etkilediği görüşü daha çok kabul edilebilir gözükmektedir. Mortalitesi yüksek bu hastalığın erken tanısında ve prevansiyonunda bu durumun bundan böyle dikkate alınması gerekmektedir. Prekürsör lezyonlar overde değil de ekstraovarian, özellikle mülleriyan sistemde, buralardaki dokulara özgü sitolojik ve moleküler değişikliklerde aranması gerekmektedir. Profilakside ovulasyonun doğum kontrol hapı veya parite yoluyla azaltılması yanında cerrahi uygulamalarda uygun olgularda overler bırakılacaksa mülleriyan yapıların çıkarılması söz konusudur.

Ovarian karsinogeneze ilişkin son söz olarak "Ovulasyon ile ilişkilidir ve en azından başlangıç epitelinin ekstraovarian kökenli olduğu düşünülmektedir" denilebilir.

KAYNAKLAR

1. Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2008. CA Cancer J Clin 2008;58(2):71-96.
2. Fathalla MF. Incessant ovulation—a factor in ovarian neoplasia? Lancet 1971;17;2(7716):163.

3. Cramer DW, Welch WR. Determinants of ovarian cancer risk. II. Inferences regarding pathogenesis. *J Natl Cancer Inst* 1983;71:717-721.
4. Drapkin R, Hecht JL. Pathogenesis of ovarian cancer. In: Crum CP and Lee KR, eds. *Diagnostic gynecologic and obstetric pathology*. Elsevier Saunders. PA, USA, 2006;793-809.
5. Schildkraut JM, Bastos E, Berchuck A. Relationship between lifetime ovulatory cycles and overexpression of mutant p53 in epithelial ovarian cancer. *J Natl Cancer Inst* 1997;2;89(13):932-938.
6. Wong AS, Leung PC. Role of endocrine and growth factors on the ovarian surface epithelium. *J Obstet Gynaecol Res* 2007;33(1):3-16.
7. Murdoch WJ, Martinchick JF. Oxidative damage to DNA of ovarian surface epithelial cells affected by ovulation: carcinogenic implication and chemoprevention. *Exp Biol Med (Maywood)* 2004;229(6):546-552.
8. Connolly DC, Bao R, Nikitin AY, et al. Female mice chimeric for expression of the simian virus 40 TAG under control of the MISIR promoter develop epithelial ovarian cancer. *Cancer Res* 2003;15;63(6):1389-1397.
9. Cheng W, Liu J, Yoshida H, et al. Lineage infidelity of epithelial ovarian cancers is controlled by HOX genes that specify regional identity in the reproductive tract. *Nat Med* 2005;11:531-537.
10. Permuth-Wey J, Sellers TA. Epidemiology of ovarian cancer. *Methods Mol Biol* 2009;472:413-437.
11. Tung KH, Goodman MT, Wu AH, et al. Reproductive factors and epithelial ovarian cancer risk by histologic type: a multiethnic case-control study. *Am J Epidemiol* 2003;1;158(7):629-638.
12. La Vecchia C. Oral contraceptives and ovarian cancer: an update, 1998-2004. *Eur J Cancer Prev* 2006;15(2):117-124.
13. Kurian AW, Balise RR, McGuire V, Whittemore AS. Histologic types of epithelial ovarian cancer: have they different risk factors? *Gynecol Oncol* 2005;96(2):520-530.
14. Dubeau L. The cell of origin of ovarian epithelial tumors and the ovarian surface epithelium dogma: does the emperor have no clothes? *Gynecol Oncol* 1999;72(3):437-442.
15. Lauchlan SC. The secondary Mullerian system. *Obstet Gynecol Surv* 1972;27:133-146.
16. Clement PB. Endometriosis, lesions of the secondary müllerian system, and pelvic mesothelial proliferations. In: Kurman RJ. Ed. *Blaustein's pathology of the female genital tract*. Springer-Verlag, NY, USA, 2002;729-789.
17. Piek JM, van Diest PJ, Zweemer RP, et al. Dysplastic changes in prophylactically removed Fallopian tubes of women predisposed to developing ovarian cancer. *J Pathol* 2001;195(4):451-456.
18. Medeiros F, Muto MG, Lee Y, et al. The tubal fimbria is a preferred site for early adenocarcinoma in women with familial ovarian cancer syndrome. *Am J Surg Pathol* 2006;30(2):230-236.
19. Callahan MJ, Crum CP, Medeiros F, et al. Primary fallopian tube malignancies in BRCA-positive women undergoing surgery for ovarian cancer risk reduction. *J Clin Oncol* 2007;1;25(25):3985-3990.
20. Kindelberger DW, Lee Y, Miron A, et al. Intraepithelial carcinoma of the fimbria and pelvic serous carcinoma: Evidence for a causal relationship. *Am J Surg Pathol* 2007;31(2):161-169.
21. Lee Y, Miron A, Drapkin R, et al. A candidate precursor to serous carcinoma that originates in the distal fallopian tube. *J Pathol* 2007;211(1):26-35.
22. Folkins AK, Jarboe EA, Saleemuddin A, et al. A candidate precursor to pelvic serous cancer (p53 signature) and its prevalence in ovaries and fallopian tubes from women with BRCA mutations. *Gynecol Oncol* 2008;109(2):168-173.
23. Kurman RJ, Shih IeM. Molecular pathogenesis and extraovarian origin of epithelial ovarian cancer—shifting the paradigm. *Hum Pathol* 2011;42(7):918-931.
24. Shih I, Kurman RJ. Ovarian tumorigenesis: a proposed model based on morphological and molecular genetic analysis. *Am J Pathol* 2004;164:1511-1518.
25. 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;20:1319-1330.
26. Kuo KT, Guan B, Feng Y, et al. Analysis of DNA copy number alterations in ovarian serous tumors identifies new molecular genetic changes in low-grade and high-grade carcinomas. *Cancer Res* 2009;69:4036-4042.
27. Cho KR, Shih I. Ovarian cancer. *Annu Rev Pathol* 2009;4:287-313.
28. Auner V, Kriegshauser G, Tong D, et al. KRAS mutation analysis in ovarian samples using a high sensitivity biochip assay. *BMC Cancer* 2009;9:111.
29. Kuo KT, Mao TL, Jones S, et al. Frequent activating mutations of PIK3CA in ovarian clear cell carcinoma. *Am J Pathol* 2009;174:1597-1601.
30. Mok SC, Bell DA, Knapp RC, et al. Mutation of K-ras protooncogene in human ovarian epithelial tumors of borderline malignancy. *Cancer Res* 1993;53:1489-1492.

31. Shih Ie M, Chen L, Wang CC, et al. Distinct DNA methylation profiles in ovarian serous neoplasms and their implications in ovarian carcinogenesis. *Am J Obstet Gynecol* 2010;584:e1-e22.
32. Singer G, Stöhr R, Cope L, et al. Patterns of p53 mutations separate ovarian serous borderline tumors and low- and high-grade carcinomas and provide support for a new model of ovarian carcinogenesis: a mutational analysis with immunohistochemical correlation. *Am J Surg Pathol* 2005;29(2):218-224.
33. Cannistra SA. Intraperitoneal chemotherapy comes of age. *N Engl J Med* 2006;5;354(1):77-79.
34. South SA, Vance H, Farrell C, et al. Consideration of hereditary nonpolyposis colorectal cancer in BRCA mutation-negative familial ovarian cancers. *Cancer* 2009;15;115(2):324-333.
35. Scully R, Livingston DM. In search of the tumour-suppressor functions of BRCA1 and BRCA2. *Nature* 2000;23;408(6811):429-432.
36. Dubeau L. The cell of origin of ovarian epithelial tumours. *Lancet Oncol* 2008;9:1191-1197.
37. Marquez RT, Baggerly KA, Patterson AP, et al. Patterns of gene expression in different histotypes of epithelial ovarian cancer correlate with those in normal fallopian tube, endometrium, and colon. *Clin Cancer Res* 2005; 11:6116-6126.
38. McKnight R, Cohen C, Siddiqui MT. Utility of paired box gene 8 (PAX8) expression in fluid and fine-needle aspiration cytology: an immunohistochemical study of metastatic ovarian serous carcinoma. *Cancer Cytopathol* 2010;25;118(5):298-302.
39. Kurman RJ. The Origin and Pathogenesis of Epithelial Ovarian Cancer- a Proposed Unifying Theory. *Am J Surg Pathol* 2010;34(3): 433-443.
40. Wheeler DT, Bell KA, Kurman RJ, et al. Minimal uterine serous carcinoma: diagnosis and clinico-pathologic correlation. *Am J Surg Pathol* 2000; 24:797-806.
41. Massaguer L, Roelofsen T, van Hama M, Bulten J. The origin of serous ovarian cancer may be found in the uterus: A novel hypothesis. *Medical Hypotheses* 2010;74:859-861.
42. Yüksel H, Sezer SD, Küçük M, Rıza Obadaşı A, Döger FK. Papillary serous adenocarcinoma of the uterine cervix: a case report. *Eur J Gynaecol Oncol* 2011; 32(2):240-242.
43. Zheng W, Schwartz PE. Serous EIC as an early form of uterine papillary serous carcinoma: recent progress in understanding its pathogenesis and current opinions regarding pathologic and clinical management. *Gynecol Oncol* 2005;96:579-582.
44. Carcangiu ML, Chambers JT. Uterine papillary serous carcinoma: a study on 108 cases with emphasis on the prognostic significance of associated endometrioid carcinoma, absence of invasion, and concomitant ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol* 1992;47:298-305.
45. Baergen RN, Warren CD, Isacson C, Ellenson LH. Early uterine serous carcinoma: clonal origin of extrauterine disease. *Int J Gynecol Pathol* 2001;20:214-219.
46. Kupryjanczyk J, Thor AD, Beauchamp R, Poremba C, Scully RE, Yandell DW. Ovarian, peritoneal, and endometrial serous carcinoma: clonal origin of multifocal disease. *Mod Pathol* 1996;9:166-173.
47. Okuda T, Otsuka J, Sekizawa A, et al. p53 mutations and overexpression affect prognosis of ovarian endometrioid cancer but not clear cell cancer. *Gynecol Oncol* 2003;88:318-325.
48. Modesitt SC, Tortolero-Luna G, Robinson JB, Gershenson D, Wolf JK: Ovarian and extraovarian endometriosis-associated cancer. *Obstet Gynecol* 2002;100:788-795.
49. Martin DC. Cancer and endometriosis: do we need to be concerned? *Semin Reprod Endocrinol* 1997;15: 319-324.
50. Rosenblatt KA, Thomas DB. Reduced risk of ovarian cancer in women with a tubal ligation or hysterectomy. The World Health Organization Collaborative Study of Neoplasia and Steroid Contraceptives. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1996;5:933-935.
51. Seidman JD, Khedmati F. Exploring the histogenesis of ovarian mucinous and transitional cell (Brenner) neoplasms and their relationship with Walthard cell nests: a study of 120 tumors. *Arch Pathol Lab Med* 2008;132:1753-1760.
52. Lin X, Lindner JL, Silverman JF, Liu Y. Intestinal type and endocervical-like ovarian mucinous neoplasms are immunophenotypically distinct entities. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2008;16(5):453-458.
53. Vang R, Gown AM, Zhao C, et al. Ovarian mucinous tumors associated with mature cystic teratomas. Morphologic and immunohistochemical analysis identifies a subset of potential teratomatous origin that shares features of lower gastrointestinal tract mucinous tumors more commonly encountered in the ovary. *Am J Surg Pathol* 2007;31:854-869.