

## Seröz over kanseri gelişiminden tuba epiteli mi sorumludur?

### Is fallopian tube epithelium responsible for the development of ovarian serous carcinoma?

Betül Çelik Erdoğan<sup>1</sup> 

#### ÖZ

**Amaç:** Over tümör patogeneğinde over yüzey epiteli (OYE) suçlanmaktadır. Son yıllarda tubadan over yüzeyine dökülen hücreler (eksfolyasyon teorisi) özellikle yüksek dereceli over karsinogeneğinde suçlanmaktadır. Eksfolyasyon teorisinin değerini saptamak için seröz adenom, borderline seröz tümör ve seröz karsinom vakalarımızı inceledik.

**Araçlar ve Yöntem:** Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Patoloji Bölümü arşivi seröz kistadenom (KA), borderline seröz tümör (BST) ve seröz karsinom (SK) kelimeleri kullanılarak tarandı ve histopatolojik bulgular değerlendirildi.

**Bulgular:** İncelenen KA, BST ve SK vakalarında OYE’de papillomatosis sırasıyla %5,2-%37,5-%11; nükleer stratifikasyon %10,5-%25-%11; nükleer pleomorfizm %79-%50-33; yarıklanma %26-%50-%33 ve inklüzyonlar %79-%62,5-%33 oranında görüldü. Her üç grupta tuba epitelinde izlenen değişiklikler ise şöyledir: KA-BST-SK’da sırasıyla papillomatosis %70-%14-%25; nükleer stratifikasyon %100-%100-%75 ve nükleer pleomorfizm %100-%100-%91,6.

**Sonuç:** Seröz kistadenom ve borderline seröz tümör gelişiminde over yüzey epitelinde nükleer stratifikasyon, yarıklanma ve papillomatosis dereceli bir artış varlığı görülüyorken karsinomda benzer bir eğilimin olmaması, adenom-borderline lezyon ve karsinom gelişiminde farklı 2 yolağın bulunduğunu göstermektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Borderline, dökülme, karsinom, over, seröz.

#### ABSTRACT

**Purpose:** Ovarian surface epithelium (OSE) is blamed for ovarian tumor pathogenesis. Recent publications also blamed tubal epithelium which exfoliated on ovarian surface (exfoliation theory) for high grade ovarian carcinogenesis. To assess the value of exfoliation theory, we examined serous adenoma, borderline serous tumor and serous carcinoma cases.

**Materials and Methods:** Archives of the Department of Antalya Training and Research Hospital was used to retrieve all biopsy reports containing the terms” serous cystadenoma (CA), borderline serous tumor (BST) and serous carcinoma (SC)” and slides were evaluated histopathologically.

**Results:** Among the CA, BST and SC cases papillomatosis was seen in %5,2-%37,5-%11 respectively; nuclear stratification was seen in %10,5-%25-%11 respectively; nuclear pleomorfism was seen in %79-%50-%33 respectively; invagination was seen in %26-%50-%33 respectively and inclusion was seen in %79-%62,5-%33 respectively. Tubal changes of these cases are as follows: Papillomatosis %70-%14-%25 respectively; nuclear stratification %100-%100-%75 respectively and nuclear pleomorfism %100-%100-%91,6 respectively.

**Conclusion:** Owing to gradual increase on nuclear stratification, invagination, and papillomatosis between serous cystadenoma and borderline serous tumor sequence, it seems that ovarian surface epithelium may play an important role on ovarian serous tumorigenesis. Due to low frequency of same changes observed in carcinoma, there must be at least two different pathways among adenoma-borderline lesion and carcinoma pathogenesis.

**Key Words:** Borderline, carcinoma, exfoliation, ovary, serous.

Gönderilme tarihi: 29.4.2019; Kabul edilme tarihi: 4.11.2019

<sup>1</sup> Sağlık Bilimleri Üniversitesi Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Bölümü, Varlık Mh, Antalya, Türkiye.

Sorumlu Yazar: Sağlık Bilimleri Üniversitesi Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Bölümü, Varlık Mh, Antalya, Türkiye, E-posta: bet\_celik@yahoo.com

## GİRİŞ

Over tümörleri epitelial, stromal veya germ hücre kökenlidir ve epitelial tümörlerin over yüzeyini kaplayan tek sıralı mezotelden geliştiği düşünülür. Tümör gelişirken, ovulasyonda hasar gören yüzey epiteli rejenerer olurken stromada sıkışıp kalan (invagine olan) mezotelial hücrelerin (inklüzyonların, OYI), bölgede var olan hormonların etkisiyle Müllerian metaplaziye uğradığı düşünülmektedir. Müllerien epitelden de, tuba (seröz), endometrium (endometrioid) veya serviks (müsinöz) epiteli benzeri tümörlerin geliştiği söylenir. Çok doğuranlar ve emzirenlerde over kanser riskinin daha az olması, ovulasyon sayısında azalma ve dolayısıyla OYE bütünlüğünün daha az bozulması olarak açıklanmaktadır.<sup>1,2</sup> Hatta daha az ovulasyona sahip memelilerde over tümörü nadirdir.

Son yıllarda yapılan yayınlarda over tümörü gelişiminde yüzeyindeki mezotelial hücreler değil de, tuba epitelinin sorumlu olabileceği (eksfoliasyon teorisi) öne sürülmüştür. Bu teoriye göre tuba epitelinde karsinomatöz değişiklikler oluşmakta, over yüzeyine dökülen hücreler de endosalpingiozis ile over parankimi içine hapsolmakta ve klinik olarak saptandığında over kökenli bir tümör gibi değerlendirilmektedir. Bu teori, müsinöz tümör veya Brenner tümör patogenezi açıklamaz.<sup>4</sup> Gerçekten de son zamanlarda literatürde yüksek dereceli seröz karsinomu olan hastaların tuba epitelinde displastik değişikliklerin izlendiğine dair çalışmalar yayımlanmıştır.<sup>5,6</sup> Bu teori, ailesinde over kanseri öyküsü olan kadınlarda profilaktik salpenjektomi ile kanserin önüne geçilebileceğini öne sürmektedir.<sup>7,8</sup>

Çalışmamızda, kliniğimizde tanı alan overin seröz kistadenom (KA), borderline seröz tümör (BST) ve seröz karsinom (SK) hastalarına ait tuba, over yüzeyi (OYE) ve over parankimindeki inklüzyonlarda (OYI) izlenen histopatolojik değişiklikleri değerlendirerek over tümör gelişiminde tubadan dökülme teorisinin geçerliliğini araştırdık.

## ARAÇLAR VE YÖNTEM

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Patoloji Kliniğinde tanı alan KA, BST, ve SK hastalarına ait arşiv materyali kullanıldı. Over incelenirken yüzeydeki mezotelial hücrelerdeki nükleer pleomorfizm ve nükleer stratifikasyon ile papillomatozis varlığı değerlendirildi. Tuba için de nükleer pleomorfizm, stratifikasyon ile papillomatozis (çoklu papiller yapılar) varlığı değerlendirilerek ayrı ayrı kaydedildi. Tuba ve over değerlendirilmesi, sadece tümörlü taraf tuba ve overinde yapıldı. Eğer tümör bilateral ise, sadece tümör hacmi en büyük olan tarafın tuba ve overi değerlendirildi. Eğer over tümörü çok iri olup stroma çok incelmisse, OYE ve OYI değerlendirilmesi yapılmadı.

Kliniğimizde salpenjektomi materyali örneklenirken distalden lümeni gösteren bir örnek alınır. Ailesinde kanser öyküsü olanlarda ise fimbrial uç ile tubanın diğer bölümlerinden çoklu örnekleme yapılır. Oofektomi materyali örneklenirken ise kist ince cidarlı ise lümeni de gösterecek şekilde alınır. Solid alan varsa yine yüzeyi de kapsayacak şekilde örneklenir. Ayrıca kitle ortasına doğru solid alanlar da örnek sayısı patoloğun inisiyatifinde olacak şekilde örneklenir.

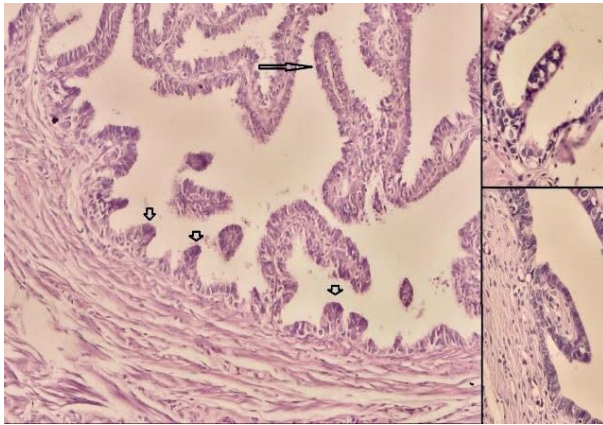
## BULGULAR

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Patoloji Kliniği arşivi seröz kistadenom (KA), borderline seröz tümör (BST) ve seröz karsinom (SK) kelimeleri kullanılarak tarandı ve 21 SK, 9 BST ve ikisi düşük dereceli toplam 13 SK vakası çalışmaya dahil edildi. Kist duvarı çok ince olduğu için OYE ve OYI değişikliklerini değerlendiremediğimiz vaka sayımız üç olup 2 KA ve 1 BST'den oluşmaktadır. İki KA ve 1 SBT vakamızda da tuba değişiklikleri, ameliyata tuba dahil edilmediği için yapılamadı. Bir karsinom vakası da overde torsiyona sekonder gelişen nekroz varlığı nedeniyle çalışma dışı bırakıldı.

Over yüzey epitelinde papillomatozis 19 KA vakasının birinde (%5,2), 8 BST vakasının üçünde (%37,5), ve 9 SK vakasında birinde (%11) izlendi. Nükleer stratifikasyon KA ve BST'da 2 vakada (sırasıyla %10,5

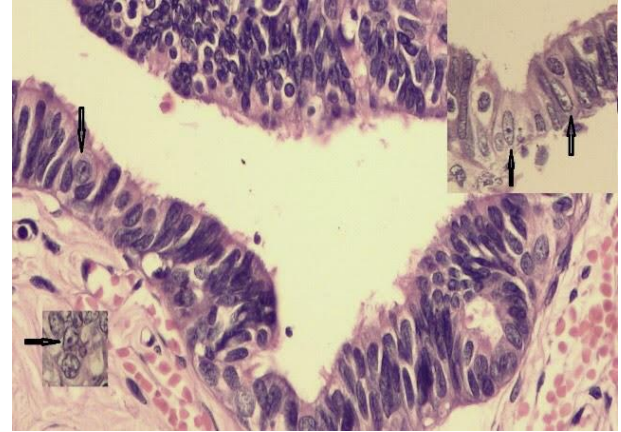
ve %25), SK'da 1 vakada (%11) izlendi. Nükleer pleomorfizm KA'da 15 vakada (%79), BST'da 4 vakada (%50), SK'da ise 3 vakada (%33) izlendi. Kistadenom vakalarımızda OYE'de yarıklanma 5 vakada (%26) ve inklüzyonlar 15 vakada (%79) görülmüştür. Bu oranlar BST ve SK vakalarımızda sırasıyla 4 (%50), 5 (%62,5); ve SK için 3'er vakadır (%33).

Over yüzey epitelinde izlenen inklüzyonlardaki epitel değişiklikleri de şöyledir: Papillomatozis 5 BST ve 3 SK'da izlenmiyorken 15 KA vakasının birinde (%6,6) vardı. Nükleer stratifikasyon KA'da 6 (%40) ve BST'da 3 vakada (%60) izlendi. SK vakalarımızda izlenmedi. Nükleer pleomorfizm tüm KA ve BST vakalarımızda (%100) görülüyorken sadece 1 SK vakasında (%33) görüldü.



**Resim 1.** Tubada epitelinde papillomatozis (H/Ex10, küçük resimler: H/Ex20). Papiller yapılar normal tuba epitelinde de izlenir (ok) ancak papillomatoziste bunlar küçük ve çok sayıda (ok başları).

Yirmi SK vakasına ait tuba epitelinin 14'ünde (%70) papillomatozis (Resim-1), tümünde de nükleer stratifikasyon (Resim-2) ve nükleer pleomorfizm (Resim-2, oklar) saptandı. Yedi BST vakasının da tümünde KA vakalarında olduğu gibi nükleer stratifikasyon ve nükleer pleomorfizm vardı. Farklı olarak papillomatozis daha az oranda saptandı: 1 vaka (%14). Oniki SK vakasında bu oranlar şöyledir: Papillomatozis 3 vaka (%25); nükleer stratifikasyon 9 vaka (%75); nükleer pleomorfizm 11 vaka (%91,6).



**Resim 2.** Epitelde nükleer stratifikasyon, nükleer pleomorfizm ve nükleol belirginliği (oklar) (H/Ex40).

## TARTIŞMA

Jinekolojik maligniteler içinde over kanseri, kanser sebebi ölümünün en sık nedenidir. Hastalar tanı aldıklarında genellikle ileri evrededirler ve 5 yıllık yaşam beklentisi %35'tir.<sup>9,10</sup> Hastalar tanı aldıklarında genellikle ileri evrede saptanırlar. Son yıllardaki moleküler bulgular eşliğinde over kanserleri 2 alt gruba ayırdı: Ortalama 43 yaşta ortaya çıkan, ortalama yaşam beklentisi daha fazla olan düşük dereceli lezyonlar ile daha ileri yaşta ortaya çıkan, yaşam beklentisi daha düşük olan yüksek dereceli lezyonlar. İlk grupta şeffaf hücreli, müsinöz, transisyonel ile düşük dereceli seröz ve endometrioid kanserler bulunur.<sup>11</sup> Bu tümörlerde prekürsöz lezyon (örneğin düşük dereceli seröz ve müsinöz kistadenom ve sonrasında borderline tümör gelişme basamakları) tanımlanmıştır ve KRAS, BRAF, ERBB2 gibi mutasyonlar saptanıyorken (%30-50) p53 mutasyonu görülmez.<sup>12-14</sup> Diğer grupta yüksek dereceli seröz karsinom, andiferansiye karsinom ve malign mikso mesodermal tümör vardır. Özellikle seröz karsinom oldukça saldırgan bir tümör olup p53 mutasyonu sık olarak izlenir. Bilinen öncü (premalign, prekürsör) lezyon yoktur.

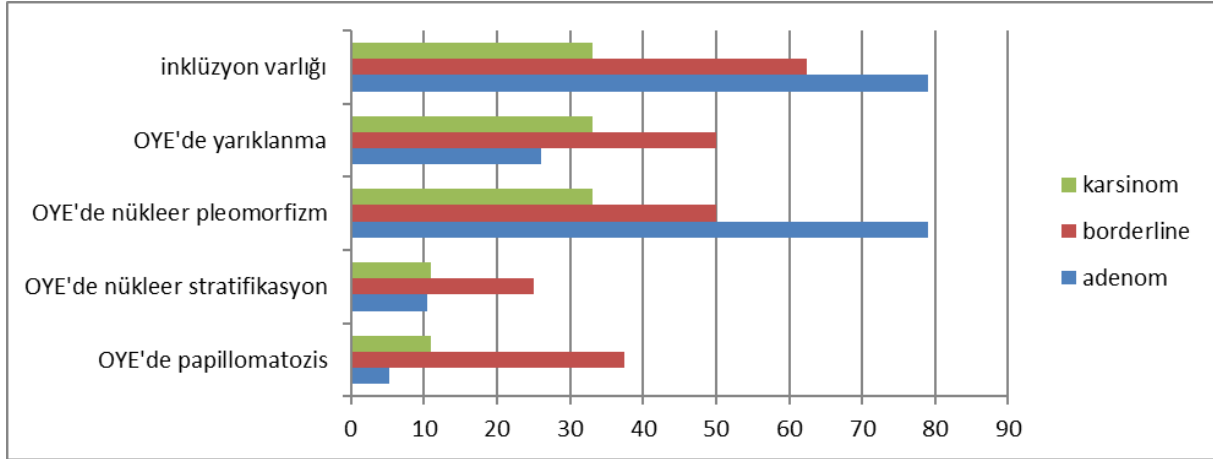
Kanser sebebi ölümünün önlenemesinin en bilinen yolu, kanserin erken tanısıdır. Bu amaçla çalışmalar kanser etyopatogenezi ve öncü lezyonların tanınmasına odaklanmıştır. Düşük dereceli tip-1 seröz kistadenom patogenezinde öncü lezyon, over yüzey epitel olarak bilinir.<sup>15</sup> Ancak, tek sıralı kübik hücrelerle döşeli

OYE'nin silyalı seröz tuba epiteline ve hatta yüksek dereceli tip-2 seröz over kanserine nasıl dönüştüğü bilinmemektedir. İşte ekfoliasyon teorisi, öncü lezyon olarak tubayı öngörmüştür.<sup>10,11,16</sup>

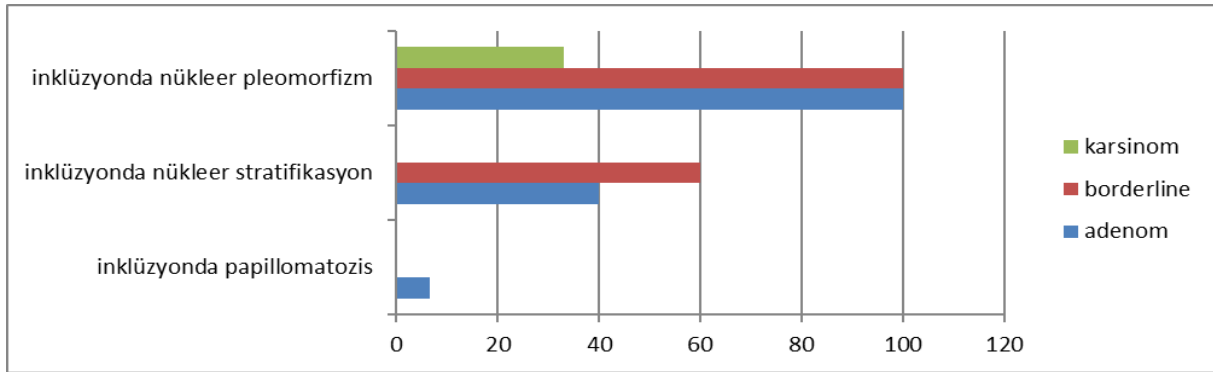
Çalışmamızda, seröz kistadenom ve seröz borderline tümör basamakları arasında, OYE'de daha fazla oranda papillomatozis, nükleer stratifikasyon ve yarıklanma vardır (Grafik-1) ancak nükleer pleomorfizm ve inklüzyon varlığı ile inklüzyonda izlenen papillomatozis,

nükleer stratifikasyon ve nükleer pleomorfizm, kistadenom ve borderline tümör basamakları arasında farklılık göstermemektedir (Grafik-2 ve 3).

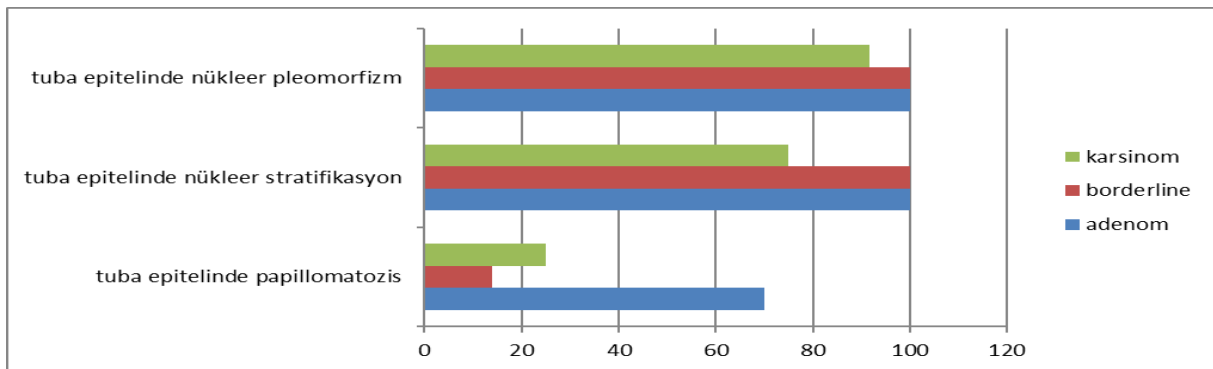
İncelenen parametrelerde seröz kistadenom ve borderline tümör basamakları arasında papillomatozis, nükleer stratifikasyon ve yarıklanmada saptanan sayısal artma eğilimi, karsinom vakalarımızda da yoktur (Grafik-1).



Grafik 1. Gruplar arasındaki over yüzey epiteli değişiklikleri. Yarıklanmalar, papillomatozis ve nükleer stratifikasyonun KA'dan SBT'e geçişte arttığına dikkat ediniz.



Grafik 2. Inklüzyonlarda izlenen değişikliklerin gruplar arasındaki dağılımı.



Grafik 3. Tuba epiteline izlenen değişikliklerin gruplar arasındaki dağılımı.

Tip 1 ve Tip 2 tümör patogenezindeki farklı yollarla düşünüldüğünde bulgumuz literatürle uyumludur: Kistadenom ve borderline tümör gelişiminde birbirini takip eden devamlılık vardır ve tümörler OYE'den geliyor görünmektedir. Tümörlerimizin sadece ikisinin düşük dereceli seröz karsinom olması, OYE değişikliklerinin "azlığını" açıklayabilir.

Tarihsel olarak over tümör gelişiminde inanılan teori, OYE'den geliştiği düşünülen inklüzyonlardır: OYE mesotelium kökenlidir ancak mezenkimal veya epitelial fenotip özelliklerini göstermez. Ovulasyonda stromaya hapsolan OYE'nin, stromadaki bölgesel faktörlerin (östrojen gibi) etkisi ile epitelial fenotip özellikleri göstermeye başladıkları düşünülmektedir (Müllerian metaplazi).<sup>11,17</sup> Çalışmalarda OYE hücreleri kültüre konmuş ve birkaç kez çoğaltılan hücrelerin mezenkimal fenotipi koruyorken ailesinde over kanseri olan kadınlarda epitelial fenotipe döndüğü bulunmuştur.<sup>16,18,19</sup> İmmunolojik yöntemler de bu fenotip değişikliğini kanıtlamıştır: Epitelial bir belirteç olan CA125, mezenkimal fenotipi korunan hücrelerde negatif iken, epitelial fenotipe dönen hücrelerde pozitifdir. Bilindiği üzere CA125, over kanserinde kanda yükselen bir belirteçdir. Histopatolojik olarak ta inklüzyonlarda hücre proliferasyonunun arttığı, programlanmış hücre ölümü olarak isimlendirilen ve tümör oluşumunda azaldığı saptanan apoptozisin azaldığı, hücrelerde anöploidinin arttığı bulunmuştur.<sup>20,21</sup> Over kanseri saptanan kadınlar arasında eş yumurta ikizi olup profektik oofektomi yapılanların overlerinin incelendiği bir çalışmada makroskopik bir değişiklik gözlenmemiş ancak histopatolojik olarak over yüzeyinde papiller yapılar, inklüzyon kistleri, nükleer pleomorfizm, nükleer stratifikasyon ve yüzey epitelii invaginyasyonlarının kontrol grubuna göre daha sık olduğu gözlenmiş ve bu bulguların over kanseri gelişiminde öncü lezyonlar olabileceği öne sürülmüştür.<sup>9</sup> Histopatolojik olarak yukarıda belirtilen değişikliklerin izlenmediği kadınlar arasında BRCA mutasyonu gibi yüksek risk grubu olanlar morfolojik olarak tekrar değerlendirilmiş ve nükleusların daha iri, kromatin dağılımının da heterojen olduğu gözlemlenmiştir.<sup>9</sup>

İnküzyonların gelişimine ait bir teori de, tuba epitelinden eksfoliasyondur.<sup>16,22</sup> Bu hipotezde, tuba epitelinden

dökülen hücreler, ovulasyonda bütünlüğü bozulan yüzey epitelii alanına düşerek iyileşme döneminde over stromasında hapsolmakta, hapsolan hücreler de proliferasyon olarak inklüzyonları oluşturmaktadır. Bu teori, sekonder Müllerien sistemin de temelini oluşturmaktadır. Yani endosalpingiozis, endoservizozis gibi over dışında tuba epitelii benzeyen kistadenom varlığı, bu teoriye bir kanıt olarak gösterilir. Eğer prealign değişiklik içeren tuba epitelii hücresi (p53 mutasyonu içeren insitu odak gibi) over içine hapsolursa, adenom ve borderline tümör basamaklarını pas geçerek doğrudan yüksek dereceli seröz over karsinomunun geliştiği ileri sürülür.<sup>2,5,21,23,24</sup> Moleküler düzeyde over kanserinin yukarıda bahsedileni 2 büyük gruba ayrılması ve hem tubada hem de tümörde p53 mutasyonunun sık olarak görülmesi bu teoriye dayanak teşkil etmektedir. Çalışmamızda, tuba epitelinde seröz kistadenom ve seröz borderline tümör basamakları arasında tüm olgularda tubada da nükleer pleomorfizmin ve stratifikasyonun bulunduğunu gösterdi. Ancak klinik uygulamamızda, çalışma dışındaki bazı hastalarda nükleer pleomorfizm ve stratifikasyon görerek şüphelendiğimiz tuba epitelilerinde çalışılan p53 immunohistokimyasal incelemesinde p53 varlığını hiç görmedik.

Sonuç olarak, KA ve BST basamakları arasında OYE'de izlenen yarıklanma, nükleer stratifikasyon ve papillomatozis gibi histopatolojik değişiklikler dereceli olarak artmakta ancak karsinomda benzer bir değişiklik bulunmamaktadır. Özellikle karsinom vakalarında, tubanın tümüyle ve p53 mutasyonu gibi moleküler tekniklerle de incelenmesinin, eksfoliasyon teorisinin doğruluğunu test edebileceğini düşünüyoruz.

## ÇIKAR BEYANNAMESİ

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışmasının olmadığını beyan etmektedirler.

## KAYNAKÇA

1. Fleming JS, Beaugié CR, Haviv I, Chenevix-Trench G, Tan OL. Incessant ovulation, inflammation and epithelial ovarian carcinogenesis: revisiting old hypotheses. *Mol Cell Endocrinol.* 2006;247(1-2): 4-21.
2. Vercellini P, Crosignani P, Somigliana E, Viganò P, Buggio L, Bolis G, Fedele L. The 'incessant menstruation' hypothesis: a mechanistic ovarian cancer model with

- implications for prevention. *Hum Reprod.* 2011;26(9):2262-2273.
3. Gaytán M, Morales C, Bellido C, Sánchez-Criado JE, Gaytán F. Macrophages in human fallopian tube and ovarian epithelial inclusion cysts. *J Reprod Immunol.* 2007;73(1):66-73.
  4. Betül Çelik, Tangül Bulut, Müjgan Yaz, Cem Sezer: Overin Müsinöz Tümörlerinde Yüzey ve Tuba Epiteli Değişiklikleri ile Patogenezinde Eksfoliasyon Teorisinin Değeri. *ODU Journal of Medicine* 2015;2(1): 1-6.
  5. Kurman RJ, Vang R, Junge J, Hannibal CG, Kjaer SK, Shih IeM. Papillary tubal hyperplasia: the putative precursor of ovarian atypical proliferative (borderline) serous tumors, noninvasive implants, and endosalpingiosis. *Am J Surg Pathol.* 2011;35(11):1605-1614.
  6. Wen J, Shi JL, Shen DH, Chen YX, Song QJ. Morphologic changes of fallopian tubal epithelium in ovarian serous tumors. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi.* 2012;41(7):433-437.
  7. Zheng W, Fadare O. Fallopian tube as main source for ovarian and pelvic (non-endometrial) serous carcinomas. *Int J Clin Exp Pathol.* 2012;5(3):182-186.
  8. Nowak-Markwitz E, Spaczyński M. Ovarian cancer--modern approach to its origin and histogenesis. *Ginekol Pol.* 2012;83(6):454-457.
  9. Wong AS, Auersperg N. Ovarian surface epithelium: family history and early events in ovarian cancer. *Reprod Biol Endocrinol.* 2003;7(1): 1:7.
  10. Cho KR, Shih IeM. Ovarian cancer. *Annu Rev Pathol.* 2009;4:287-313.
  11. Kurman RJ, Shih IeM. The origin and pathogenesis of epithelial ovarian cancer: a proposed unifying theory. *Am J Surg Pathol.* 2010;34(3):433-443.
  12. Saad AF, Hu W, Sood AK. Microenvironment and pathogenesis of epithelial ovarian cancer. *Horm Cancer.* 2010;1(6):277-290.
  13. Chivukula M, Niemeier LA, Edwards R, Nikiforova M, Mantha G, McManus K, Carter G. Carcinomas of Distal Fallopian Tube and Their Association with Tubal Intraepithelial Carcinoma: Do They Share a Common "Precursor" Lesion? Loss of Heterozygosity and Immunohistochemical Analysis Using PAX 2, WT-1, and P53 Markers. *Obstet Gynecol.* 2011;2011(1):1-8.
  14. Jazaeri AA, Bryant JL, Park H, Li H, Dahiya N, Stoler MH, Ferriss JS, Dutta A. Molecular requirements for transformation of fallopian tube epithelial cells into serous carcinoma. *Neoplasia.* 2011;13(10):899-911.
  15. Scott M, McCluggage WG. Current concepts in ovarian epithelial tumorigenesis: correlation between morphological and molecular data. *Histol Histopathol.* 2006;21(1):81-92.
  16. Li J, Fadare O, Xiang L, Kong B, Zheng W. Ovarian serous carcinoma: recent concepts on its origin and carcinogenesis. *J Hematol Oncol.* 2012;5(1):8.
  17. Prat J. Ovarian carcinomas: five distinct diseases with different origins, genetic alterations, and clinicopathological features. *Virchows Arch.* 2012;460(3):237-249.
  18. Maines-Bandiera SL, Huntsman D, Lestou VS, Kuo WL, Leung PC, Horsman RD, Wong AS, Woo MM, Choi KK, Rokelley CD, Auersperg N. Epithelio-mesenchymal transition in a neoplastic ovarian epithelial hybrid cell line. *Differentiation.* 2004;72(4):150-161.
  19. Okamoto S, Okamoto A, Nikaido T, Saito M, Takao M, Yanaihara N, Takakura S, Ochiai K, Tanaka T. Mesenchymal to epithelial transition in the human ovarian surface epithelium focusing on inclusion cysts. *Oncol Rep.* 2009;21(5):1209-1214.
  20. Pothuri B, Leitao MM, Levine DA, Viale A, Olshen AB, Arroyo C, Bogomolny F, Olvera N, Lin O, Soslow RA, Robson ME, Offit K, Barakat RR, Boyd J. Genetic analysis of the early natural history of epithelial ovarian carcinoma. *PLoS One.* 2010;5(4):1-12.
  21. Li J, Abushahin N, Pang S, Xiang L, Chambers SK, Fadare O, Kong B, Zheng W. Tubal origin of 'ovarian' low-grade serous carcinoma. *Mod Pathol.* 2011;24(11):1488-1499.
  22. Levanon K, Crum C, Drapkin R. New insights into the pathogenesis of serous ovarian cancer and its clinical impact. *J Clin Oncol.* 2008;26(32):5284-5293.
  23. Watkin E, Devouassoux-Shisheboran M. Fallopian tube: the dark face of pelvic carcinogenesis. *Ann Pathol.* 2011; 31(5):345-352.
  24. Munksgaard PS, Blaakaer J. The association between endometriosis and ovarian cancer: a review of histological, genetic and molecular alterations. *Gynecol Oncol.* 2012;124(1):164-169.