

Barbara Gazić

Histološka klasifikacija raka jajčnika

POVZETEK

WHO klasifikacija deli tumorje jajčnika glede na njihov izvor v dvanajst skupin: epiteljski, mezenhimski, mešani mezenhimski in epiteljski, tumorji strome spolnega grebena, germinalni, monodermalni teratomi, mezotelijski, mehkotkivni, limfomi in mieloični tumorji, mešani ter sekundarni tumorji. Epiteljski tumorji jajčnika so heterogena skupina tumorjev, ki jih, glede na tip celic, delimo na serozne, mucinozne, endometrioidne, svetlocelične, prehodnocelične in ploščatocelične, glede na maligni potencial pa na benigne, mejno maligne in maligne. Maligni epiteljski tumorji (karcinomi/raki) so najpogostejši maligni tumorji jajčnika in predstavljajo kar 90-95% vseh malignih tumorjev jajčnika. Na podlagi histološke slike in molekularno-genetskih lastnosti razlikujemo pet glavnih tipov raka jajčnika: serozni karcinom visoke stopnje malignosti (70%), endometrioidni karcinom (10%), svetlocelični karcinom (10%), mucinozni karcinom (3%) in serozni karcinom nizke stopnje malignosti (5%), ki predstavljajo večino vseh rakov jajčnika. Pet tipov raka jajčnika predstavlja pet različnih bolezni z različnimi epidemiološkimi lastnostmi, faktorji tveganja, prekuzorskimi lezijami, načini zasevanja, molekularnimi lastnostmi, odgovori na kemoterapijo in različno napovedjo poteka bolezni. Pravilna histopatološka diagnoza je pogoj za uspešno specifično zdravljenje. Novejše raziskave so ugotovile, da velika večina rakov, ki so veljali za primarne rake jajčnika (zlasti serozni, endometrioidni in svetlocelični), izvira iz jajcevoda ali endometrija in zajame jajčnik šele sekundarno. Napredek molekularne patologije je pomembno vplival na naše razumevanje bioloških lastnosti raka jajčnika in s tem tudi na način obravnave bolnic z rakom jajčnika.

UVOD

Epiteljski tumorji jajčnika so heterogena skupina neoplazem, ki jih glede na histološki tip delimo na serozne, mucinozne, endometrioidne, svetlocelične, prehodnocelične in ploščatocelične tumorje. Noben izmed naštetih histoloških tipov celic ni normalno prisoten v jajčniku, zato je dolgo veljalo, da je za nastanek raka jajčnika potrebna metaplazija epitelija na površini jajčnika. Epiteljske tumorje jajčnika nadalje delimo na benigne, mejno maligne in maligne, glede na stopnjo proliferacije epiteljskih celic, jedro atipijo in prisotnost oz. odsotnost invazije v stromo.

Za mejno maligne tumorje sta v primerjavi z benignimi tumorji značilni izrazitejša epitelijska proliferacija in jedrna atipija. V nasprotju z malignimi tumorji invazija v stromo ni prisotna, tumorji pa imajo mnogo boljšo prognozo od karcinoma jajčnika. Kljub odsotnosti invazije v stromo, se celice mejno malignega epitelijskega tumorja lahko implantirajo na površino peritoneja in redko (do 10%) lahko nato na peritoneju progredirajo v serozni karcinom nizke stopnje malignosti in infiltrirajo bližnja tkiva.

Maligni epitelijski tumorji (karcinomi/raki) so najpogostejši maligni tumorji jajčnika in predstavljajo 90% le teh. Čeprav tradicionalno govorimo o raku jajčnika kot eni entiteti, pa je rak jajčnika heterogena skupina različnih bolezni z različno morfologijo in različnimi biološkimi lastnostmi tumorja. V primerjavi z rakom dojke je rak jajčnika desetkrat manj pogost, kljub temu pa povezan z mnogo večjo umrljivostjo. Kar 75% rakov jajčnika namreč odkrijemo v napredovalem stadiju bolezni (stadij III), večina bolnic ima po zdravljenju z dopolnilno kemoterapijo in radioterapijo recidiv in večina zaradi bolezni tudi umre. V svetovnem merilu zaradi raka jajčnika vsako leto umre več kot 100 000 žensk, kar pomeni, da je rak jajčnika peti najpogostejši vzrok smrti žensk zaradi raka na zahodu. Možnosti učinkovitega zgodnjega odkrivanja še ni.

HISTOPATOLOŠKA KLASIFIKACIJA RAKA JAJČNIKA

Danes lahko na podlagi morfoloških, imunohistokemičnih in molekularnih lastnosti rak jajčnika razdelimo v pet glavnih podtipov: serozni karcinom visoke stopnje malignosti (70%), endometrioidni karcinom (10%), svetlocelični karcinom (10%), mucinozni karcinom (3%) in serozni karcinom nizke stopnje malignosti (do 5%) (Tabela 1). Pet glavnih podtipov predstavlja 98% vseh karcinomov jajčnika. Prepoznamo in diagnosticiramo jih na podlagi histološke slike. Nedvomno predstavljajo pet različnih bolezni, ki se med seboj razlikujejo glede na epidemiološke in genetske faktorje tveganja, prekursorske lezije, način zasevanja, molekularne dogodke v procesu onkogeneze, odgovor na kemoterapijo in glede na prognozo. V eri individualnega pristopa k zdravljenju raka, je pravilna histopatološka diagnoza osnova uspešnega zdravljenja. Odgovor na zdravljenje s kemoterapijo ni enak pri vseh tipih karcinomov. Odgovor na zdravljenje svetloceličnega karcinoma (15%) se pomembno razlikuje od odgovora na zdravljenje seroznega karcinoma visoke stopnje malignosti (80%), kar pomeni slabše petletno preživetje bolnic s svetloceličnim karcinomom v primerjavi z bolnicami s seroznim karcinomom visoke stopnje malignosti v napredovalem stadiju bolezni (20% proti 30%).

Serozni karcinom visoke stopnje malignosti predstavlja več kot dve tretjini karcinomov jajčnika. Zlasti med kliniki se je zato uveljavila povsem neprimerna delitev raka jajčnika na dva tipa. V 'tip 1' uvrščajo endometrioidni, svetlocelični, mucinozni in serozni karcinom nizke stopnje malignosti, v 'tip 2' pa serozni karcinom visoke stopnje malignosti. Dejstvo je, da so tumorji iz skupine 'tip 1' klinično, morfološko in molekularno popolnoma različne bolezni, ki nimajo nobenih skupnih lastnosti. Delitev raka jajčnika v dva tipa je povsem

neustrezna in onemogoča razumevanje biologije in možnost napredka zdravljenja manj pogostih rakov jajčnika.

Čeprav možnosti mezotelijskega izvora raka jajčnika ni mogoče povsem izključiti, imamo danes prepričljive dokaze, da večina rakov izvira iz drugih medeničnih organov in da jajčnik zajamejo šele sekundarno. Številne raziskave so potrdile, da serozni karcinom visoke stopnje malignosti vznikne iz prekuzorske epiteljske lezije v distalnem fimbrialnem delu jajcevoda, endometrioidni karcinom in svetlocelični karcinom pa vznikneta iz atipične endometrioze.

SEROZNI KARCINOM

Danes vemo, da sta serozni karcinom visoke in nizke stopnje malignosti dva popolnoma različna tipa tumorja oziroma dve povsem različni bolezni. Serozni karcinom nizke stopnje malignosti je v večini primerov povezan s seroznim mejno maligno tumorjem, *KRAS* in *BRAF* mutacijami, ni pa povezan z mutacijami *TP53* ali *BRCA*. Prav nasprotno pa serozni karcinom visoke stopnje malignosti ni povezan s seroznim mejno malignim tumorjem, zanj značilne pa so mutacije genov *TP53* in *BRCA*.

SEROZNI KARCINOM VISOKE STOPNJE MALIGNOSTI

Je najpogostejši rak jajčnika in pri večini bolnic bolezen odkrijemo v napredovalem stadiju bolezni (80%).

Za histološko sliko sta značilni tako papilarna kakor tudi solidna rast z nakazanimi žleznimi strukturami. Tumorske celice so srednje velike, imajo hiperkromna jedra, med njimi so posamezne bizarne enojdrne celice s prominentnimi nukleoli (Slika 1). Jedra variirajo po velikosti, prisotne so številne mitoze. Večina tumorjev je imunohistokemično pozitivnih na p53, WT1 in p16. Proliferacijski označevalec Ki67 je visok. Dve tretjini tumorjev je pozitivnih tudi na estrogenski receptor (ER).

Tradicionalno teorijo, da serozni karcinom visoke stopnje malignosti nastane izključno iz epitelija na površini jajčnika ali epiteljskih inkluzijskih cist v jajčniku, je povsem omajala ugotovitev, da je tubarni serozni intraepiteljski karcinom (STIC) v distalnem delu jajcevoda najverjetnejša predstopnja seroznega karcinoma visoke stopnje malignosti pri bolnicah z *BRCA1* ali *BRCA2* mutacijo. Podobno kot serozni karcinom visoke stopnje malignosti, je tudi STIC difuzno in močno pozitiven na p53 in ima visok proliferacijski indeks Ki 67. Genetske analize so potrdile identične mutacije *TP53* v STIC in sočasnem karcinomu jajčnika, kar potrjuje monoklonalno populacijo celic in dokazuje, da je serozni epitelij jajcevoda mesto izvora večine seroznih karcinomov visoke stopnje malignosti, ki se klinično manifestirajo kot rak jajčnika. Vseeno pa implantacija epitelija iz jajcevoda v jajčnik (endosalpingioza) ali invaginacija mezotelija s površine jajčnika pojasnujeta izvor seroznega karcinoma jajčnika v primerih, kjer v jajcevodih ne najdemo STIC.

Številne natančne študije jajcevodov žensk z mutacijo *BRCA* po preventivni operativni odstranitvi adneksov so odkrile mikroskopska žarišča epitelijskih celic jajcevoda, ki so bile močno imunohistokemično pozitivne na p53, proliferacijski indeks Ki 67 pa je bil nizek. Takšna žarišča, ki so najpogostejša ravno v fimbrialnem delu jajcevoda, so poimenovali 'p53 signature' in najverjetneje predstavljajo najzgodnejši klon celic iz katerih nastane serozni karcinom visoke stopnje malignosti. Takšna žarišča lahko najdemo pri ženskah z ali brez mutacije *BRCA* enako pogosto. Mutacija *TP53* je zgodnji dogodek v procesu onkogeneze seroznega karcinoma visoke stopnje malignosti. Tudi *BRCA1* mutacija se pojavi zgodaj v razvoju tumorja, vsekakor kasneje kot mutacija *TP53*.

Ne glede na dejstvo, da večina seroznih karcinomov visoke stopnje malignosti ne vznikne v samem jajčniku in izraz 'rak jajčnika' patogenetsko ni ustrezen, pa je tumorska masa v jajčniku pravilo v veliki večini primerov. Makroskopsko vidna tumorska masa je le redko prisotna v jajcevodu zato je malo verjetno, da v jajcevodu vzniknejo prav vsi serozni karcinomi visoke stopnje malignosti. Po dogovoru v večini primerov še vedno govorimo o raku jajčnika in ne raku jajcevoda, ker je tumorska masa pretežno omejena na jajčnik.

SEROZNI KARCINOM NIZKE STOPNJE MALIGNOSTI

Serozni karcinomi nizke stopnje malignosti so redki in predstavljajo do 5% raka jajčnika. Pogosto je ob karcinomu tudi serozni mejno maligni tumor zato najverjetneje predstavljajo napredovanje seroznega mejno malignega tumorja preko mikroinvazivnega v invazivni karcinom. Za razliko od bolnic z mejno malignim seroznim tumorjem z manjšimi žarišči invazivnega seroznega karcinoma nizkega malignega potenciala, ki imajo odlično prognozo, je potek bolezni bolnic z napredovalim seroznim karcinomom nizkega malignega potenciala manj ugoden.

Značilnosti histološke slike seroznega karcinoma nizke stopnje malignosti so mikropapilarna proliferacija tumorskih celic z unimorfnimi jedri, pretežno hialinizirana stroma in številna psamomska telesca (Slika 2).

Imunohistokemične lastnosti so podobne lastnostim seroznega karcinoma visoke stopnje malignosti. Pomembna razlika pa je v proliferacijskem označevalcu Ki67, ki je v seroznem karcinomu nizke stopnje malignosti precej nižji (2.5%) v primerjavi s seroznim karcinomom visoke stopnje malignosti (22.4%).

BRAF in *KRAS* mutacije so prisotne v seroznih karcinomih nizke stopnje malignosti v 38% oz. 19%. Serozni karcinomi nizke stopnje malignosti niso povezani z *BRCA* mutacijami.

MUCINOZNI KARCINOM

Mucinozni tumorji predstavljajo 10-15% vseh primarnih tumorjev jajčnika. Kar 80% je benignih, večina preostalih pa so mejno maligni mucinozni tumorji. Primarni mucinozni karcinomi jajčnika so redki in predstavljajo le 3 do 4% primarnih tumorjev jajčnika.

Mucinozni karcinomi lahko morfološko spominjajo na pilorično sluznico želodca, intestinalno ali endocervikalno sluznico. Izvor mucinoznih tumorjev jajčnika ni pojasnjen. Velik, unilateralen tumor je bolj verjetno primarni mucinozni karcinom jajčnika, zasevki so običajno manjši in bilateralni. Primarni serozni karcinomi so v večini primerov omejeni na jajčnik in ne zajamejo njegove površine ali peritoneja. Pogosto so heterogeni, v tumorju najdemo benigno, mejno maligno in maligno komponento. Mucinozne karcinome delimo v dve kategoriji: 'ekspanzivni' tip, brez očitne invazije v stromo, s tesno prilegajočimi se malignimi žlezami ali žlezami s kompleksno arhitekturo, z minimalno stromo, ki zajemajo področje večje od 10mm² (Slika 3) in 'infiltrativni' tip, z evidentno invazijo žlez, skupkov tumorskih celic ali posameznih tumorskih celic v stromo in dezmodoplastično stromalno reakcijo v področju invazije. Ekspanzivni tip ima v primerjavi z infiltrativnim tipom boljšo prognozo.

Primarni mucinozni tumorji jajčnika so večinoma pozitivni na imunohistokemični marker CK7 (80%), za razliko od kolo-rektalnih adenokarcinomov, ki so CK7 praviloma negativni. Številni tumorji (65%) so, podobno kot kolo-rektalni, pozitivni tudi na CK20, vendar pa je reakcija značilno le fokalna in šibka.

Genetski profil mucinoznega karcinoma je drugačen od profilov seroznega, endometrioidnega in svetloceličnega karcinoma. Zgodnji dogodek mucinozne tumorogeneze so mutacije v genu *KRAS*.

ENDOMETRIOIDNI KARCINOM

Endometrioidni karcinom jajčnika predstavlja 10 % vseh karcinomov jajčnika. Najpogosteje se pojavi pri ženskah v perimenopavzalnem obdobju, večino primerov pa odkrijemo v zgodnjem stadiju bolezni. Pogosto so bilateralni (28%) in povezani s sočasnim karcinomom endometrija (15-20%). Večinoma je endometrioidni karcinom jajčnika nizke stopnje malignosti in verjetno vznikne v žariščih atipične endometrioze. V 42% primerov lahko najdemo endometriozo v ipsilateralnem jajčniku ali drugje v mali medenici. Morfološko je enak kot endometrioidni karcinom endometrija. Ploščatocelična diferenciacija je prisotna v polovici vseh primerov (Slika 4). Nasprotno pa je endometrioidni karcinom visoke stopnje malignosti morfološko povsem enak seroznemu karcinomu visoke stopnje malignosti, pozitiven je na WT1, zelo podoben pa je tudi njegov genetski profil, kar govori v prid dejstvu, da endometrioidni karcinom visoke stopnje malignosti ni posebna vrsta karcinoma. Endometrioidni karcinomi so imunohistokemično

pozitivni na vimentin, CK7(97%), EMA, ER in progesteronske receptorje (PR), nekateri pa tudi na CK 20 (13%)

Predstopnja endometrioidnega karcinoma in svetloceličnega karcinoma jajčnika je atipična endometrioza. Atipična endometrioza je prisotna ob endometrioidnem karcinomu ali svetloceličnem karcinomu v tretjini primerov, v endometriozi in karcinomu pa najdemo tudi skupne genetske alteracije.

Novejše raziskave so odkrile mutacije z AT- bogate interaktivne domene gena 1A (ARID1A) tako v endometrioidnem in svetloceličnem karcinomu kakor tudi v atipični endmetriozi. ARID1A je tumor supresorski gen in kodira protein BAF250, ki ima ključno vlogo v remodeliranju kromatina. Najpogostejše somatske mutacije v endometrioidnem karcinomu jajčnika so mutacije β -catenina (CTNNB1) in gena PTEN. V primerjavi z endometrijskim endometrioidnim karcinomom ima endometrioidni karcinom jajčnika podobno frekvenco mutacij β -catenina kot endometrijski toda nižjo stopnjo mikrosatelitne nestabilnosti in mutacij gena PTEN. CTNNB1 mutacije so povezane z ugodnejšo prognozo.

Endometrioidni karcinomi so najpogostejši karcinomi jajčnika pri bolnicah s sindromom hereditarnega nepolipoznega raka širokega črevesa. Po podatkih iz literature je pogostnost mikrosatelitne nestabilnosti pri bolnicah z endometrioidnim karcinomom jajčnika 12.5% do 19%.

Simultani karcinom telesa maternice in jajčnika se pojavlja v 15-20% tumorjev jajčnika in približno 5% tumorjev telesa maternice. V večini primerov sta oba tumorja endometrioidnega tipa.

SVETLOCELIČNI KARCINOM

Svetlocelični karcinom predstavlja približno 10% kacinomov jajčnika. Bolezen se običajno manifestira v stadiju 1 ali 2. Redko so bilateralni. Kadar jih odkrijemo v napredovalem stadiju, imajo slabo prognozo. Podobno kot endometrioidni karcinomi, so povezani z atipično endometrioza.

Histološko prepoznamo svetlocelični karcinom po značilnih arhitekturnih in citoloških lastnostih. Za tumor so značilne številne kompleksne papilarne strukture, bazalni membrani podoben material, ki se širi v centralne dele papilarnih struktur, hialina telesca in izrazito svetla citoplazma tumorskih celic (Slika 5).

Imunohistokemično so tumorji pozitivni na HNF-1 β (90%) ter večinoma negativni na ER in WT1 (95%). Hepatocitni nuklearni faktor -1 β (HNF-1 β) je v svetloceličnih tumorjih jajčnika prekomerno izražen. Je transkripcijski faktor, ki pospešuje sintezo glikogena in se izraža v srednji do pozni sekretorni fazi, gestacijskem endometriju, atipični endometriozi in svetloceličnem karcinomu. HNF-1 β regulira več specifičnih genov celic svetloceličnega karcinoma, med ostalimi tudi gen za annexin4, ki je odgovoren za rezistenco na paclitaxel.

HNF-1 β igra eno izmed ključnih vlog v patogenezi in bioloških lastnostih svetloceličnega karcinoma.

Zadnje raziskave so potrdile, da ima približno polovica svetloceličnih karcinomov mutacije gena *ERIDIA*. Raziskovalci so ugotovili, da so bile v endometriozni tik ob karcinomu prisotne enake mutacije, ni pa jih bilo v oddaljenih žarščih endometrioze. Ugotovitve pričajo, da se inaktivacija gena *ARIDIA* pojavi zelo zgodaj v procesu maligne transformacije endometrioze. *BRCA* mutacij v svetloceličnem karcinomu niso dokazali.

ZAKLJUČEK

Več kot 98% raka jajčnika predstavlja pet glavnih histoloških tipov: serozni karcinom visoke stopnje malignosti, svetlocelični karcinom, endometrioidni karcinom, mucinozni karcinom in serozni karcinom nizke stopnje malignosti. Histološki tipi imajo značilno morfolologijo in imunohistokemične lastnosti na podlagi katerih jih lahko zanesljivo diagnosticiramo. Predstavljajo pet različnih bolezni, ki se med seboj razlikujejo glede na faktorje tveganja, molekularno-genetske lastnosti in glede na odgovor na zdravljenje s kemoterapijo. Pravilna histološka opredelitev vrste karcinoma je ključna za uspešno zdravljenje.

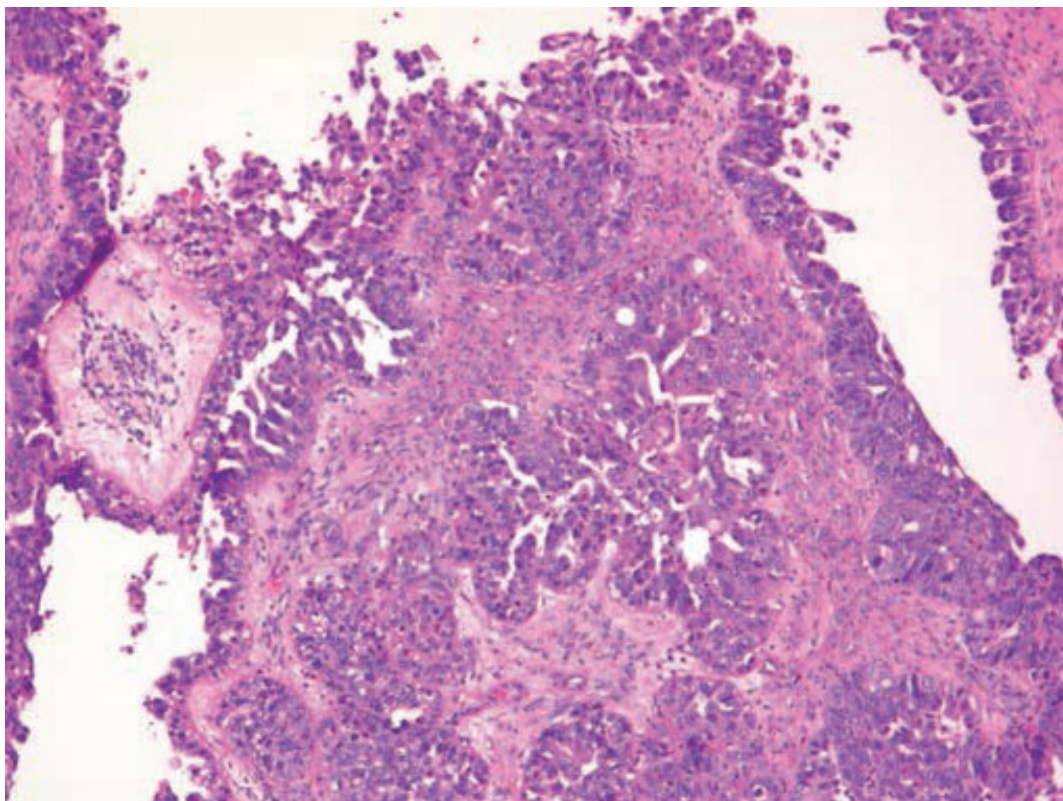
Vse več prepričljivih dokazov potrjuje, da velika večina seroznih karcinomov visoke stopnje malignosti vznikne v distalnem delu jajcevoda, kljub temu pa možnosti njihovega nastanka iz mezotela na površini jajčnika ni mogoče definitivno izključiti. Odkritje prekursorske lezije – seroznega tubarnega intraepiteljskega karcinoma (STIC) v distalnem delu jajcevoda odpira povsem nove možnosti preventivnega zdravljenja. Preventivna odstranitev jajcevodov in ohranitev jajčnikov lahko prepreči nastanek raka jajčnika hkrati pa se izognemo neželenim stranskim učinkom zaradi zgodnje menopavze.

Čeprav je endometriozna v osnovi benigna bolezen, pa ima tudi nekatere lastnosti malignomov kot sta metastatski potencial in monoklonalnost. Medtem ko je incidenca malignih tumorjev, ki vzniknejo v endometriozni, minimalna, pa je incidenca endometrioze pri ženskah z rakom jajčnika precej višja. Raziskave so potrdile, da je atipična endometriozna predstopnja v razvoju endometrioidnega in svetloceličnega karcinoma jajčnika.

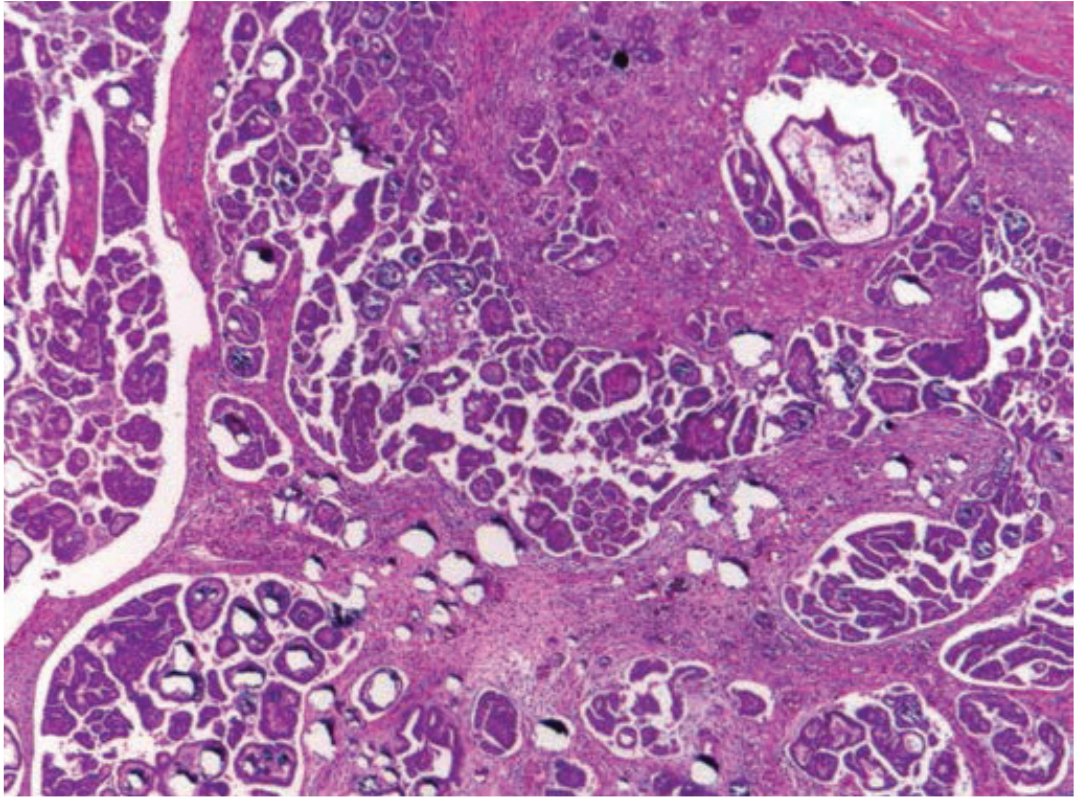
Tabela 1: *Klinične in molekularne lastnosti petih najpogostejših tipov raka jajčnika*

| | HGSC | LGSC | MC | EC | CCC |
|---------------------|------------------|-----------------------|---------------------------|---------------------|--------------------|
| Faktorji tveganja | BRCA1/2 | ? | ? | HNPCC | ? |
| Prekurzorska lezija | STIC | serozni mejno mlg. tu | Cistadenom/mejno mlg. tu? | Endometrioza | Endometrioza |
| Mutacije | <i>BRCA, p53</i> | <i>BRAF, KRAS</i> | <i>KRAS, HER2</i> | <i>PTEN, ARID1A</i> | <i>HNF, ARID1A</i> |
| Kemosenzitivnost | visoka | srednja | nizka | visoka | nizka |
| <u>Napoved</u> | slaba | vmesna | dobra | dobra | vmesna |

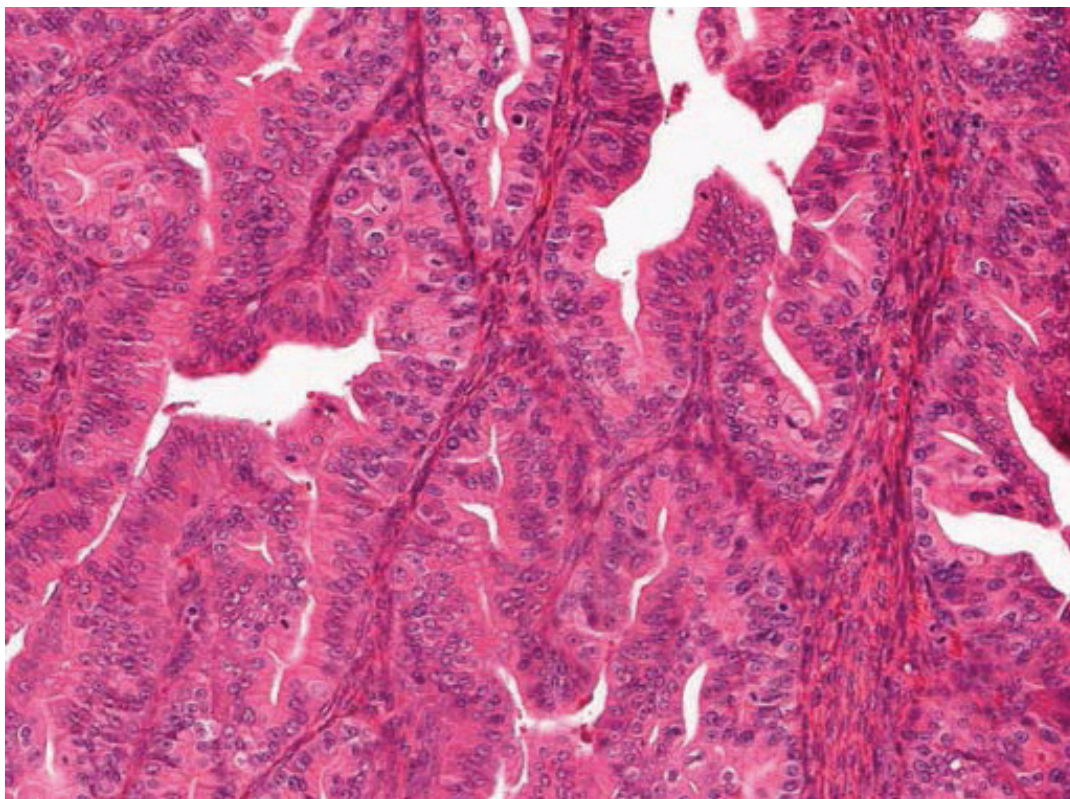
HGSC: serozni karcinom visokega gradusa, **LGSC:** serozni karcinom nizkega gradusa, **MC:** mucinozni karcinom, **EC:** endometrioidni karcinom, **CCC:** svetlocelični karcinom, **HNPCC:** hereditarni ne polipozni kolorektalni karcinom, **STIC:** serozni tubarni intraepitelijski karcinom.



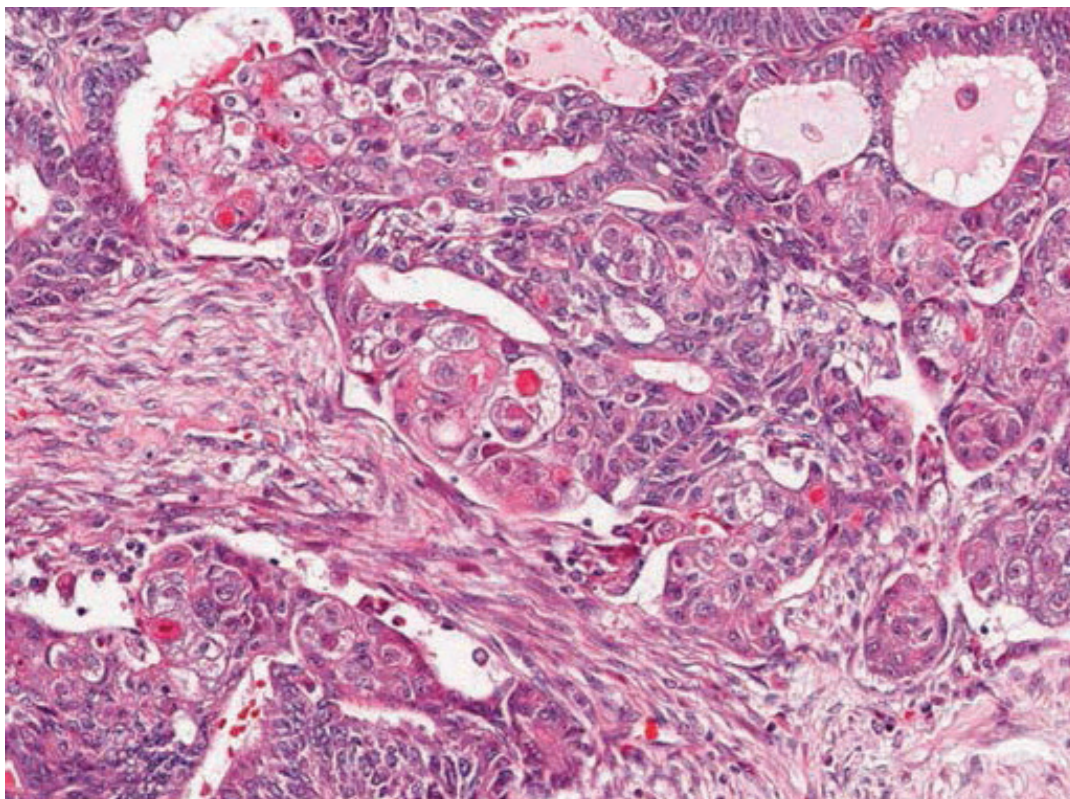
Slika 1: Serozni karcinom visoke stopnje malignosti



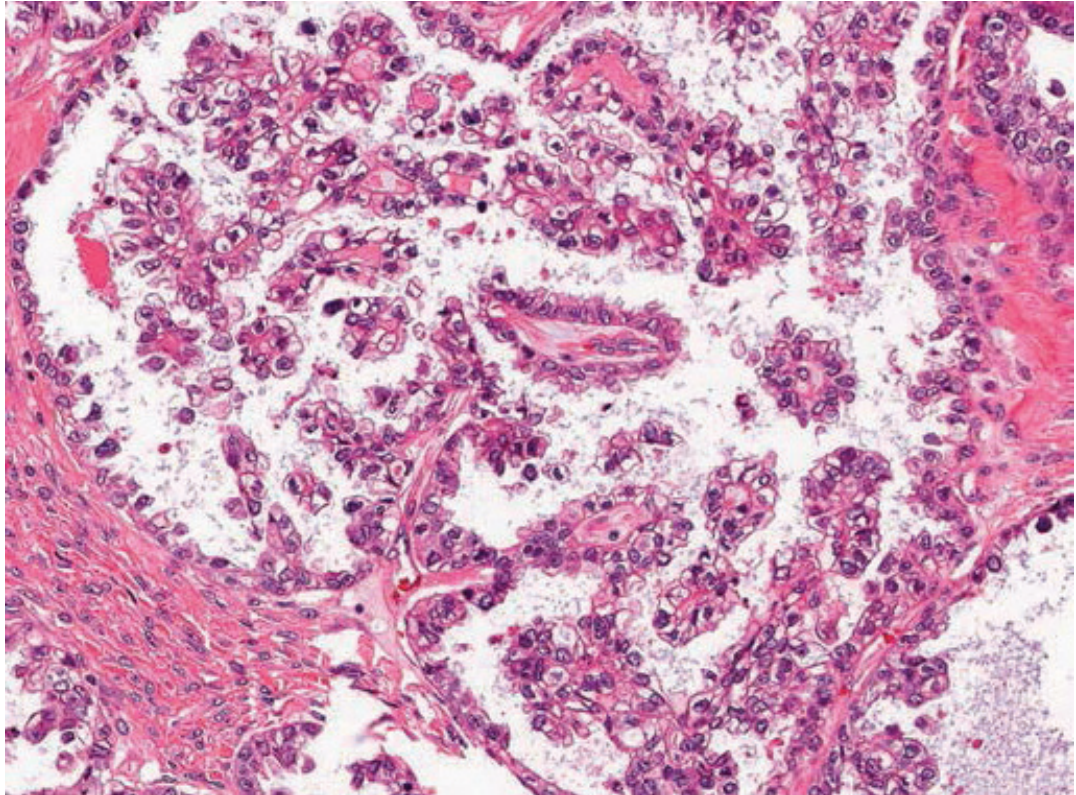
Slika 2: Serozni karcinom nizke stopnje malignosti



Slika 3: Mucinozni karcinom



Slika 4: Endometrioidni karcinom



Slika 5: Svetlocelični karcinom

LITERATURA

1. Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington S, Young RH, eds. WHO Classification of tumours of female reproductive organs. 4th Edition. Lyon France: IARC Press; 2014. WHO Classification of tumors.
2. Clarke BA, Gilks B. Ovarian carcinoma: recent developments in classification of tumor histological subtype. Canadian Journal of Pathology. Fall 2011.
3. Pratt J. Ovarian carcinomas: five distinct diseases with different origins, genetic alternations, and clinicopathological features. Virchows Arch 2012; 460: 237-49.
4. Kurman RJ, Shin IM. The origin and pathogenesis of epithelial ovarian cancer: a proposed unifying theory. Am J Surg Pathol 2010; 34: 433-43.
5. 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: 230-36.
6. 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: 168-73.

7. Singer G, Oldt R, Cohen Y et al. Mutations in BRAF and KRAS characterize the development of low grade ovarian serous carcinoma. *J Nat Cancer Inst* 2003; 95: 484-86.
8. Singer G, Stohr 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. *Am J Surg Pathol* 2005; 29: 218-24.
9. Norquist BM, Garcia RL, Allison KH et al. The molecular pathogenesis of hereditary ovarian carcinoma: alternations in the tubal epithelium of women with BRCA1 and BRCA2 mutations. *Cancer* 2010; 116: 5261-271.
10. Catusus L, Bussaglia E, Rodriguez I et al. Molecular genetic alternations in endometrioid carcinomas of the ovary: Similar frequency of beta-catenin abnormalities but lower rate of microsatellite instability and PTEN alternations than in uterine endometrioid carcinomas. *Hum Pathol* 2004; 35: 1360-368.
11. Palacios J, Gamallo C, Mutations in the beta-catenin gene (CCTNNB1) in endometrioid ovarian carcinomas. *Cancer Res* 1998; 58:1344-347.
12. Wiegand KC, Shah SP, Al-Agha OM et al. ARID1A mutations in endometriosis-associated ovarian carcinomas. *N Engl J Med* 2010; 363:1532-543.