

La endometriosis como factor de riesgo para cáncer de ovario

Vargas-Hernández Víctor Manuel*

Resumen

Se considera que la endometriosis es factor de riesgo, para algunos subtipos de cáncer epitelial de ovario y especialmente son: de células claras, seroso de bajo grado y endometrioide; sin embargo, no se conoce su participación en el cáncer de ovario, como el seroso de alto grado o subtipos de tumores borderline, o limítrofe como el seroso y mucinoso.

La comprensión de los mecanismos que conducen a la transformación maligna de la endometriosis, serán necesarios para identificar subgrupos de mujeres con mayor riesgo para cáncer de ovario; es importante su conocimiento, por su gran prevalencia y por asociarse a infertilidad.

Deberán considerarse todos los factores durante el proceso de toma de decisiones, para el tratamiento de la endometriosis, incluyendo la rara transformación maligna.

Palabras clave: endometriosis, cáncer de ovario, infertilidad.

Abstract

The history of endometriosis is a risk factor for some subtypes of epithelial ovarian cancer. Endometriosis is associated with increased risk of ovarian clear cell, serous low-grade endometrioid, but it is unclear role in the development of other histopathological subtypes of ovarian cancer as high-grade serous borderline tumors subtypes or borderline serous and mucinous as the understanding of the mechanisms leading to malignant transformation of endometriosis will be needed to identify subgroups of women at increased risk of ovarian cancer in the high prevalence and cause of infertility in Mexico and the world.

All factors must be considered during the decision making process for the treatment of endometriosis, including the rare malignant transformation.

Key words: endometriosis, ovarian cancer, infertility.

Introducción

La endometriosis se define como la presencia de glándulas y estroma endometrial fuera de la cavidad del útero o en miometrio; está presente en 22% de las mujeres y la prevalencia estimada en la población general es de 4%, que se obtuvo de las mujeres a las que se realizó la oclusión turbaria bilateral como método definitivo de control de la fertilidad.¹

El diagnóstico de certeza de endometriosis se establece por biopsia y se confirma con estudio histopatológico. La endometriosis afecta con mayor frecuencia la superficie

ovárica y peritoneal, que se debe al reflujo menstrual a través de las tubas uterinas durante la menstruación que ocasionan inflamación pélvica y adherencias que se traducen clínicamente en dolor pélvico crónico intenso y cíclico, e infertilidad por ser el endometrio estrógeno-dependiente, estas manifestaciones desaparecen generalmente con la menopausia.²

La importancia de estudiar la asociación de la endometriosis radica en que se ha reportado que la endometriosis es considerada factor de riesgo para el cáncer de ovario epitelial, que desafortunadamente es el cáncer ginecológico más letal.^{1,3-11} Sin embargo, existe controversia al respecto.^{12,13}

Por otro lado, el tratamiento recomendado en mujeres con endometriosis y paridad satisfecha, es la histerectomía con salpingooforectomía bilateral, y extirpación completa de todos los implantes de endometriosis dejando márgenes libres, para evitar el síndrome de ovario residual,^{1,2,14} y para eliminar la probabilidad de cáncer de ovario epitelial en vestigios.^{1,12-16}

Endometriosis y cáncer de ovario

La coexistencia de endometriosis y cáncer de ovario epitelial en el mismo ovario, tiene una prevalencia de 2.5% y se

* Dirección de Investigación, Hospital Juárez de México, Secretaría de Salud.

Correspondencia:

Dr. Víctor Manuel Vargas Hernández
Ginecólogo Oncólogo, Coordinador de Investigación Clínica de la Dirección de Investigación del Hospital Juárez de México
Insurgentes Sur 605-1403, Colonia Nápoles, C.P. 03810 D.F. México.
Tel.: 55746647
Correo electrónico: vvargashernandez@yahoo.com.mx

Recibido para publicación: 08-05-2012

Aceptado para publicación: 04-07-2012

encuentra el cáncer de ovario epitelial en 4.5% de todas las endometriosis ováricas y extraováricas. La prevalencia de endometriosis en los diferentes subtipos histopatológicos de cáncer de ovario epitelial son: para el carcinoma seroso 4.5%, mucinoso 1.4%, de células claras 35.9% y endometrioide 19%.^{1,14-16} El desarrollo sincrónico de endometriosis y cáncer de ovario epitelial del subtipo de células claras es 41% y cáncer de ovario epitelial endometrioide 38%, y otros estudios reportan 79% y establecen que proviene de endometriosis extraovárica¹ Figura 1.

Estudios epidemiológicos de enfermedades ginecológicas benignas han mostrado que la endometriosis se asocia con cáncer de ovario epitelial,^{1,14,16-21} aunque no se acepta universalmente^{1,5} y algunos estudios proponen que esta asociación es solo para los subtipos de células claras, endometrioide,¹⁴ epitelial seroso de bajo grado;^{1,7,14} sin establecer asociación entre endometriosis y cáncer de ovario epitelial seroso de alto grado, o tumores limítrofes serosos y mucinosos.

Con base en lo anterior, los médicos deben ser conscientes y comprender las causas que aumentan los factores de riesgo ya sean genéticos y/o epidemiológicos, para diferenciar el cáncer de ovario epitelial en las categorías de alto, medio y bajo riesgo, y de acuerdo a los resultados establecer mecanismos para la prevención, detección temprana y tratamiento quirúrgico a nivel individual.^{1,14} Así los criterios para el diagnóstico de cáncer a partir de endometriosis incluyen: 1) presencia de tejido endometrial canceroso, y benigno en el mismo ovario; 2) cáncer que surge en tejido ovárico endometrial y no metastásico; 3) relación histopatológica entre los componentes invasor y benigno asociados a la endometriosis.

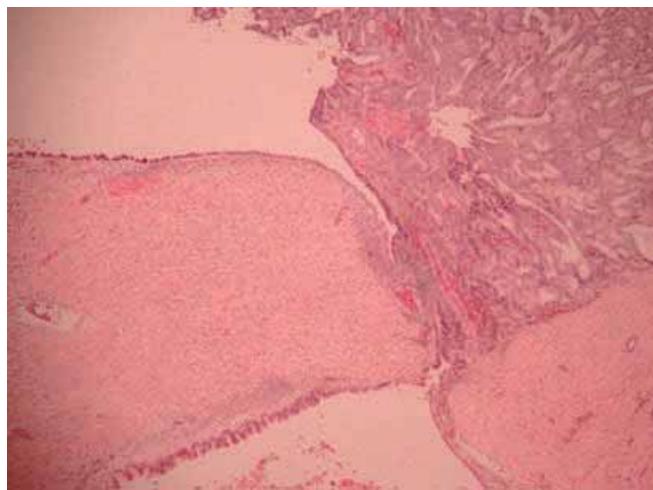


Figura 1. El cáncer de ovario epitelial subtipo endometrioide (lado superior derecho) que surge de un endometrioma de ovario (lado izquierdo). El cáncer de ovario epitelial muestra la formación glandular similar al cáncer de endometrio. Tinción hematoxilina / eosina, magnificación original 40x.

El cáncer de ovario no es una enfermedad, son varias enfermedades con diferentes factores moleculares y epidemiológicos, que la hacen heterogénea.¹⁴

El cáncer de ovario epitelial invasivo consiste en cinco importantes sub-tipos histopatológicos:^{14,22,23} cáncer de ovario epitelial de células claras, cáncer de ovario epitelial endometrioide, cáncer de ovario epitelial mucinoso, cáncer de ovario epitelial seroso de alto grado, y cáncer de ovario epitelial seroso de bajo grado; todos muestran características moleculares, clínicas y patológicas diferentes¹⁸ y la evidencia sugiere que el riesgo asociado con endometriosis varía de acuerdo a los sub-tipos^{14,22-26} y la asociación más clara fue con subtipos endometrioide y de células claras.^{4,5,9,14,26}

Se están estudiando los polimorfismos genéticos, de riesgo y su relación entre la endometriosis y los cinco sub-tipos de cáncer de ovario epitelial^{27,28} para valorar la asociación epidemiológica, comportamiento tumoral, estadio, grado de diferenciación y el riesgo de tumores de ovario borderline. Se han registrado estudios de cáncer de ovario epitelial y endometriosis en diferentes partes del mundo y algunas son: Australia, Europa y Estados Unidos donde la frecuencia de endometriosis en Australia y Estados Unidos es mayor que en Europa (7% vs 2%).^{1,5,8,14,24-28} Los factores asociados incluyeron: edad, origen étnico, uso de anticonceptivos orales y paridad. La edad se agrupó en 5 categorías, el origen étnico se clasificó como: blancos no hispanos, hispanos blancos, negros, asiáticos, o de otra índole; la paridad se clasificó como: nuliparas, primiparas, secundiparas, o con tres, cuatro y o más hijos, y el uso de anticonceptivos orales se clasificó como: nunca se usó, durante un año, dos años y tres años de uso.^{2-4,28}

De los tumores de ovario borderline, sólo se analizaron los serosos y mucinosos, ya que los tumores borderline de células claras y endometrioide son poco frecuentes, con un número insuficiente para analizar la asociación con endometriosis y se evaluó comparando cada subtipo con controles.¹⁴

No se reportó una asociación entre el antecedente de endometriosis y cáncer de ovario epitelial borderline o limítrofe (de los subtipos tanto seroso y mucinoso). Por el contrario, el antecedente de endometriosis se asocia con mayor riesgo de cáncer de ovario epitelial invasivo, después de considerar todas las variables ya mencionadas, como fue reportado en los estudios (cuadro I) donde la asociación de endometriosis y el riesgo de cáncer de ovario epitelial son diferentes para algunos subtipos histopatológicos y las mujeres con antecedentes de endometriosis tienen más riesgo de desarrollar cáncer de ovario epitelial invasivo seroso de bajo grado, cáncer de ovario epitelial endometrioide y de células claras, ver Figura 2. En relación con mujeres sin antecedente y solo el cáncer de ovario epitelial mucinoso, cáncer de ovario epitelial seroso de alto grado, no se aso-

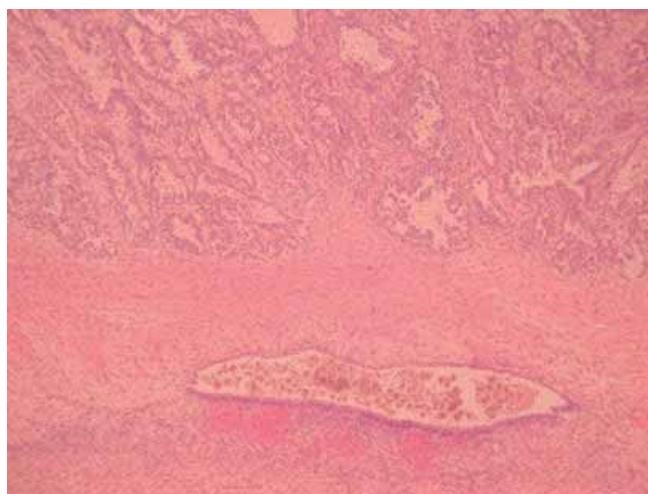
Cuadro I. Asociación entre antecedente de endometriosis y subtipo histopatológico de cáncer epitelial de ovario

	Crudo OR (IC 95%)	Solo estratificado OR (IC 95%)*	Estratificado y ajustado OR (IC 95%)†
Invasor	1.49	1.53	1.46
Células claras	3.73	3.44	3.05
Endometriode	2.32	2.20	2.04
Mucinoso	1.09	1.04	1.02
Seroso de alto grado	1.11	1.16	1.13
Seroso de bajo grado	2.02	2.22	2.11
Limítrofe	1.26	1.19	1.12
Mucinoso	1.27	1.19	1.12
Seroso	1.31	1.28	1.20

OR = Razón de Riesgo

*Estratificación por edad (en categorías de 5 años), origen étnico (no hispánicas, hispánica, blancas, negras, asiáticas y otras).

† Estratificación por edad (en categorías de 5 años), origen étnico (no hispánicas, hispánica, blancas, negras, asiáticas y otras) y ajuste por la duración del uso de anticonceptivos orales (nunca, < 2 años, 2 – 4.99 años, 5 – 9.99 años, ≥ 10 años) y paridad (0, 1, 2, 3, ≥ 4 hijos).

**Figura 2.** Cáncer de ovario epitelial de células claras (tercio superior) asociado a endometriosis (tercio inferior) tinción hematoxilina/eosina, 40x.

cia con el antecedente de endometriosis y el antecedente de endometriosis era más comúnmente reportado en mujeres con cáncer de ovario epitelial invasor de células claras, seroso de bajo grado y endometriode que en mujeres con cáncer de ovario epitelial seroso de alto grado o mucinoso. La endometriosis estaba más fuertemente vinculada con cáncer de ovario epitelial de células claras que con el subtipo endometriode y con el cáncer de ovario epitelial seroso

de bajo grado que con el cáncer de ovario epitelial seroso de alto grado.¹⁴ Las mujeres con endometriosis que fueron diagnosticadas dentro de los 3 a 10 años de confirmado el cáncer de ovario epitelial fueron catalogadas sin endometriosis.^{3,7-9,12-26,28} Cuadro II.

En un estudio realizado para determinar la correlación en mujeres sometidas a intervención quirúrgica por cáncer ovárico,¹ se encontró endometriosis en una de cada cuatro; en tanto la incidencia era baja en aquellas con el tipo seroso o mucinoso, con incidencia de carcinoma endometriode 26.3% y carcinoma de células claras 21.1%.

Algunos factores ambientales moleculares y locales dan lugar a cáncer de ovario epitelial seroso de bajo grado y el efecto de la endometriosis es independiente de la asociación con tumores serosos de ovario borderline. El desarrollo sincrónico de endometriosis y cáncer de ovario epitelial del subtipo de células claras es 41% y de cáncer de ovario epitelial endometriode 38%, la transformación se debe a la pérdida de heterocigocidad y mutación somática de genes supresores de tumor, en particular el PTEN / MMAC / TEP1.¹

La confirmación definitiva de la asociación entre endometriosis y cáncer de ovario epitelial de células claras y endometriode se ajusta a los resultados de estudios moleculares que demuestran la presencia de mutaciones en el gene ARID1A en 46% de células claras y 30% de cáncer de ovario epitelial endometrioides en las zonas contiguas del cáncer de ovario epitelial con la endometriosis;⁸⁻¹⁴ la base

Cuadro II. Análisis de la sensibilidad para la asociación entre endometriosis y el riesgo de cáncer epitelial de ovario basado sobre el tiempo del diagnóstico de ambas enfermedades

	Células claras OR (IC 95%)*	Endometrioide OR (IC 95%)*	Seroso de bajo grado OR (IC 95%)*
Exclusiones			
Ninguna	3.07	2.05	2.31
≤ 3 años	2.78	1.70	2.01
≤ 5 años	2.51	1.60	1.97
> 10 años	2.38	1.49	1.88

Datos sobre la información al tiempo de hacer el diagnóstico de endometriosis. OR = razón de riesgo, IC = Índice de confianza.

*Estratificación acorde con la edad (categorías en 5 años), origen étnico (no hispánico, blanca, negra, Asiática y otros) y ajuste para el uso de anticonceptivos orales (nunca, < 2 años, 2 – 4.99 años, 5 – 9.99 años y ≥ 10 años) y paridad (0, 1, 2, 3 y ≥ 4 hijos).

molecular de esta conexión con cáncer de ovario epitelial seroso de bajo grado (que se caracteriza por mutaciones en KRAS, BRAF, y ErbB2) no se han definido y los resultados de estudios de tamizaje poblacional sobre cáncer de ovario epitelial no han demostrado beneficio significativo,⁹⁻¹⁴ por no detectarse en etapas tempranas.^{27,28}

Los hallazgos sugieren asociación entre el antecedente de endometriosis y algunos subtipos histopatológicos de cáncer de ovario epitelial como es el seroso de bajo grado, de células claras y endometrioide.^{5,9,14} Estudios recientes de genética molecular han sugerido que el cáncer de ovario epitelial serosos de bajo grado y alto grado son diferentes, los de alto grado se caracterizan por mutaciones de TP53, mientras que los de bajo grado suelen tener mutaciones en KRAS o BRAF;^{14,18,29} otra característica es que el cáncer de ovario epitelial seroso de bajo grado, se desarrolla a partir de precursores y los serosos de alto grado no.^{14,28} Aunque la endometriosis concomitante se observa en cáncer de ovario epitelial endometrioides y de células claras, algunos subtipos de cáncer de ovario epitelial seroso de bajo grado surgen de endosalpingiosis (proliferaciones glandulares benignas) de origen tubárico y como la endosalpingiosis es asintomática, su presencia sólo puede ser detectada histopatológicamente y no se puede determinar su incidencia. Por otro lado, el desarrollo de endometriosis y endosalpingiosis depende de la susceptibilidad del huésped similar a la implantación de las células exfoliadas del epitelio Mülleriano, de endometrio o tubas uterinas y la asociación con endometriosis sugiere que es una lesión precursora, además de otros precursores asociados con antecedentes de endometriosis que incrementan el riesgo de cáncer de ovario epitelial de células claras y endometrioide, aunque 28% fueron reclasificados como cáncer de ovario epitelial seroso de alto grado seroso.^{14,17}

Se ha comprobado que la endometriosis es una lesión precursora de cáncer de ovario epitelial y que esta se debe a dos mecanismos que son: inflamatorias y hormonales; sin embargo, los pasos en la transformación maligna de endometrio ectópico todavía necesitan ser comprendidos. Muchas de las mutaciones en los mismos genes, como β-catenina y PTEN, se han demostrado en cáncer de endometrio y cáncer de ovario epitelial endometrioide,^{14,30-36} que sugiere una patogénesis molecular compartida y sin embargo, el cáncer de ovario epitelial de células claras no expresan receptores de progesterona o estrógenos, por lo que la endometriosis que desarrolle cáncer de ovario epitelial de células claras no será un tumor hormono-dependiente durante el proceso de transformación.^{14,18} La similitud molecular entre endometriosis y cáncer de ovario epitelial sincrónica al momento del diagnóstico ha sido descrita.^{14,32} Las mutaciones en el gene ARID1A se observan en tumores de células claras y endometriosis atípica contigua, pero no en lesiones endometrioscicas alejadas.^{1,14,33-36}

Independientemente de la asociación entre endometriosis y el riesgo de cáncer de ovario epitelial seroso de bajo grado, de células claras y endometrioides, la mayoría de las mujeres con endometriosis no desarrollan cáncer de ovario epitelial sin embargo, es importante identificar a las mujeres con endometriosis ya que presentan mayor riesgo para cáncer de ovario epitelial y por lo tanto, en las mujeres con endometriosis habrá que vigilar y establecer mecanismos de prevención y en caso de requerirse proporcionar el tratamiento oportuno.^{5,14}

Las investigaciones futuras deberían centrarse en la identificación de factores asociados con la transformación maligna de endometriosis y el consiguiente riesgo de cáncer de ovario epitelial seroso de bajo grado, de células claras y endometrioides que permita identificar a mujeres para trata-

miento definitivo de la endometriosis y vigilancia apropiada de cáncer de ovario epitelial.

Conclusiones

Se sabe que la endometriosis es una enfermedad multifactorial, en la que deben considerarse todos los factores durante el proceso de toma de decisiones para su tratamiento oportuno.

El riesgo de cáncer de ovario epitelial no es suficiente para justificar la selección de pacientes con antecedentes de endometriosis, ya que incrementan algunos subtipos histopatológicos, como seroso de bajo grado, de células claras y endometrioides.

Los estudios sobre genética proporcionaron información sobre la fisiopatogénesis del cáncer de ovario epitelial, pero aún queda mucho que aprender acerca del origen celular y las bases moleculares de estas enfermedades y su riesgo oncológico.

La identificación de subtipos de cáncer de ovario epitelial afectados por endometriosis, ayudara a definir el proceso y desarrollo de estrategias que permitirá valorar los factores que permitan la prevención y tratamiento o vigilancia con éxito del cáncer de ovario epitelial.

Referencias

1. Tsin DA, Chuang L, Bradley WH, Schlosshauer, Nezhat F. Endometriosis y cáncer en Vargas-Hernández VM. Edit. 1^a. ed. Cáncer en la Mujer 1^a. Ed. Edit. Alfil México, 2011 p. 825-831.
2. Vargas-Hernández VM, Romo-Vázquez LM, Kably-Ambe A. Endometriosis. En Vargas-Hernández VM, editor. Histerectomía indicaciones, complicaciones y alternativas 1^a. Ed. Edit. DEMSA México, 2005 p. 205-215.
3. Montgomery GW, Nyholt DR, Zhao ZZ, Treloar SA, Painter JN, Missmer SA. The search for genes contributing to endometriosis risk. *Hum Reprod Update* 2008;14(5):447-457.
4. Kobayashi H. Screening, epidemiology, molecular biology, and treatment strategies for endometriosis-associated ovarian cancer. *Reproductive Medicine and Biology* 2010;9(1):17-22.
5. Rossing MA, Cushing-Haugen KL, Wicklund KG, Doherty JA, Weiss NS. Risk of epithelial ovarian cancer in relation to benign ovarian conditions and ovarian surgery. *Cancer Causes Control* 2008;19(10):1357-1364.
6. Wu AH, Pearce CL, Tseng CC, Templeman C, Pike MC. Markers of inflammation and risk of ovarian cancer in Los Angeles County. *Int J Cancer* 2009;124(6):1409-1415.
7. Merritt MA, Green AC, Nagle CM, Webb PM. Talcum powder, chronic pelvic inflammation and NSAIDs in relation to risk of epithelial ovarian cancer. *Int J Cancer* 2008;122(1):170-176.
8. Melin A, Sparén P, Persson I, Bergqvist A. Endometriosis and the risk of cancer with special emphasis on ovarian cancer. *Hum Reprod* 2006;21(5):1237-1242.
9. Brinton LA, Sakoda LC, Sherman ME, Frederiksen K, Kjaer SK, Graubard BI, et al. Relationship of Benign Gynecologic Diseases to Subsequent Risk of Ovarian and Uterine Tumors. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14:2929-2935.
10. Van Gorp T, Amant F, Neven P, Vergote I. Endometriosis and the development of malignant tumours of the pelvis: A review of the literature. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2004;18(2):349-371.
11. Merritt MA, Green AC, Nagle CM, Webb PM. Talcum powder, chronic pelvic inflammation and NSAIDs in relation to risk of epithelial ovarian cancer. *Int J Cancer* 2008;122(1):170-176.
12. Rossing MA, Cushing-Haugen KL, Wicklund KG, Doherty JA, Weiss NS. Risk of epithelial ovarian cancer in relation to benign ovarian conditions and ovarian surgery. *Cancer Causes Control* 2008;19(10):1357-1364.
13. Preciado-Ruiz R, Torres-Calleja J, Zufiña-Montiel JA, Martínez-Chequer JC, Manterola-Álvarez D, García-Luna A. Incidence of endometriosis in infertile women: clinical and laparoscopic characteristics. *Ginecol Obstet Mex* 2005;73:471-476.
14. Pearce CL, Templeman C, Rossing MA, Lee A, Near AM, Webb PM, et al. Association between endometriosis and risk of histological subtypes of ovarian cancer: a pooled analysis of case-control studies. *Lancet Oncol* 2012;13(4):385-394.
15. Gilks CB, Ionescu DN, Kaloger SE, Köbel M, Irving J, Clarke B, et al. Tumor cell type can be reproducibly diagnosed and is of independent prognostic significance in patients with maximally debulked ovarian carcinoma. *Hum Pathol* 2008;39(8):1239-1251.
16. Steffensen KD, Waldström M, Grove A, Lund B, Pallisgård N, Jakobsen A. Improved Classification of Epithelial Ovarian Cancer. Results of 3 Danish Cohorts. *Int J Gynecol Cancer* 2011;21(9):1592-1600.
17. Gates MA, Rosner BA, Hecht JL, Tworoger SS. Risk Factors for Epithelial Ovarian Cancer by Histologic Subtype. *Am J Epidemiol* 2010;171(1):45-53.
18. 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.
19. Viganò P, Somigliana E, Parazzini F, Vercellini P. Bias versus causality: interpreting recent evidence of association between endometriosis and ovarian cancer. *Fertil Steril* 2007;88(3):588-593.
20. Gayther SA, Song H, Ramus SJ, Kjaer SK, Whittemore AS, Quaye L, et al. Tagging Single Nucleotide Polymorphisms in Cell Cycle Control Genes and Susceptibility to Invasive Epithelial Ovarian Cancer. *Cancer Res* 2007;67:3027-3035.
21. Pearce CL, Wu AH, Gayther SA, Bale AE, Beck PA, Beesley J, et al. Progesterone receptor variation and risk of ovarian cancer is limited to the invasive endometrioid subtype: results from the ovarian cancer association consortium pooled analysis. *Br J Cancer* 2008;98:282-288.
22. Balogun N, Gentry-Maharaj A, Wozniak EL, Lim A, Ryan A, Ramus SJ, et al. Recruitment of newly diagnosed ovarian cancer patients proved challenging in a multicenter biobanking study. *J Clin Epidemiol* 2011;64:525-530.
23. Risch HA, Bale AE, Beck PA, Zheng W. PGR +331 A/G and Increased Risk of Epithelial Ovarian Cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006;15:1738-1741.
24. Lurie G, Terry KL, Wilkens LR, Thompson PJ, McDuffie KE, Carney ME, et al. Pooled analysis of the association of *PTGS2* rs5275 polymorphism and NSAID use with invasive ovarian carcinoma risk. *Cancer Causes Control* 2010;21(10):1731-1741.
25. Ness RB, Dodge RC, Edwards RP, Baker JA, Moysich KB. Contraception Methods, Beyond Oral Contraceptives and Tubal Ligation, and Risk of Ovarian Cancer. *Ann Epidemiol* 2011;21(3):188-196.
26. Cunningham JM, Vierkant RA, Sellers TA, Phelan C, Rider DN, Liebow M, et al. Cell cycle genes and ovarian cancer susceptibility: a tagSNP analysis. *Br J Cancer* 2009;101:1461-1468.

27. Moorman PG, Calingaert B, Palmieri RT, Iversen ES, Bentley RC, Halabi S, et al. Hormonal Risk Factors for Ovarian Cancer in Premenopausal and Postmenopausal Women. *Am J Epidemiol* 2008;167(9):1059-1069.
28. Terry KL, De Vivo I, Titus-Ernstoff L, Shih MC, Cramer DW. Androgen Receptor Cytosine, Adenine, Guanine Repeats, and Haplotypes in Relation to Ovarian Cancer Risk. *Cancer Res* 2005;65:5974-5981.
29. García-Closas M, Brinton LA, Lissowska J, Richesson D, Sherman ME, Szeszenia-Dabrowska N, et al. Ovarian cancer risk and common variation in the sex hormone-binding globulin gene: a population-based case-control study. *BMC Cancer* 2007;7:60-67.
30. Bradburn MJ, Deeks JJ, Berlin JA, Localio AR. Much ado about nothing: a comparison of the performance of meta-analytical methods with rare events. *Stat Med* 2007;26(1):53-77.
31. Gentry-Maharaj A, Menon U. Screening for ovarian cancer in the general population. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2012;26(2):243-256.
32. Lee Y, Miron A, Drapkin R, Nucci MR, Medeiros F, Saleemuddin A, et al. A candidate precursor to serous carcinoma that originates in the distal fallopian tube. *J Pathol* 2007;211(1):26-35.
33. Kurman RJ, Shih Ie-M. Molecular pathogenesis and extraovarian origin of epithelial ovarian cancer — Shifting the paradigm. *Hum Pathol* 2011;42(7):918-931.
34. Kurman RJ, Shih Ie-M. The Origin and Pathogenesis of Epithelial Ovarian Cancer- a Proposed Unifying Theory. *Am J Surg Pathol* 2010;34(3):433-443.
35. Sangi AR, Soslow RA, Teng NN, Longacre TA. Ovarian Clear Cell Carcinoma With Papillary Features: A Potential Mimic of Serous Tumor of Low Malignant Potential. *Am J Surg Pathol* 2008;32(2):269-274.
36. Wiegand KC, Shah SP, Al-Agha OM, Zhao Y, Tse K, Zeng T, et al. *ARID1A* Mutations in Endometriosis-Associated Ovarian Carcinomas. *N Engl J Med* 2010;363(16):1532-1543.