

# Primer Peritoneal Kanser

## Primary Peritoneal Cancer

Dağıştan Tolga ARIÖZ,<sup>a</sup>  
S. Sinan ÖZALP<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Kadın Hastalıkları ve Doğum AD,  
Afyon Kocatepe Üniversitesi  
Tıp Fakültesi,  
Afyonkarahisar

<sup>b</sup>Kadın Hastalıkları ve Doğum AD,  
Eskişehir Osmangazi Üniversitesi  
Tıp Fakültesi,  
Eskişehir

Geliş Tarihi/Received: 27.07.2016  
Kabul Tarihi/Accepted: 05.10.2016

Yazışma Adresi/Correspondence:  
Dağıştan Tolga ARIÖZ  
Afyon Kocatepe Üniversitesi  
Tıp Fakültesi,  
Kadın Hastalıkları ve Doğum AD,  
Afyonkarahisar,  
TÜRKİYE/TURKEY  
dagistantolgaarioz@yahoo.com

**ÖZET** Primer peritoneal kanser, ilk kez 1959 yılında overin papiller kistadenokarsinomuna benzeyen pelvik periton mezotelyoması olarak tanımlanan ve klinik bulgular ve görünüm olarak ileri evre over kanserine benzemesine rağmen, overlerin minimal veya hiç tutulmamasıyla karakterize peritoneal tümör olarak tanımlanmıştır. Bu bağlamda hasta popülasyonunu daha iyi tanımlamak ve daha organize tedavi stratejileri geliştirmek için Jinekolojik Onkoloji Grubu (GOG) tarafından tanısal kategori için özet kriterler geliştirilmiştir. Bu kriterler (çoğunlukla seröz tip); Her iki over de fizyolojik olarak normal olmalı veya benign bir durum nedeni ile büyümüş olmalı, over dışı tutulmuş bölgeler her bir over yüzeyindeki tutulmuş bölgelere göre daha büyük olmalı, mikroskobik olarak ovarian komponent varlığı olmalı, şeklinde belirtilmiştir. Peritoneal yüzeylerdeki yaygın karsinomatoz aslında heterojen bir klinik antite olup, malign birikimlere gastrointestinal kanal, akciğer, meme veya genital sistem sebep olabilmektedir. Primer peritoneal kanser hastaları histolojik, moleküler ve klinik olarak ileri evre over kanseri hastaları ile büyük benzerlikler göstermektedir. Bu nedenle patogenezi ile ilgili son zamanlarda önemli ilerlemeler kaydedilmiştir. Özellikle kalıtsal meme-over kanseri sendromu hastalarında salpingo-ooferektomi spesmenleri incelendiğinde, tubal orijinli seröz intraepitelyal karsinoma (STIC) odakları bulunmuştur. Bu nedenle gerek ileri evre seröz over kanserlerinin gerekse de periton kanserlerinin çoğunun tubal olarak başladığı kanıtlanmıştır. Henüz hastalığın tedavisinde gelişme kaydedilememesine rağmen, hastalığın yayılmasından önce yakalanabileceği umudu doğmuştur.

**Anahtar Kelimeler:** Over tümörleri; fallop tüpü tümörleri

**ABSTRACT** First being described in 1959 as pelvic peritoneal mesothelioma resembling ovarian papillary cystadenocarcinoma and it has been characterized that ovaries have been minimally involved or never involved as peritoneal tumour despite similar with advanced stage ovarian cancer as clinical findings and appearance in literature. In this context, in an effort to better define this patient population and to develop more organized treatment strategies, the Gynecologic Oncology Group (GOG) developed a concise set of criteria for this diagnostic category (mostly serous type): both ovaries must be either physiologically normal in size or enlarged by a benign process, involvement in the extraovarian sites must be greater than involvement on the surface of either ovary, being of microscopic ovarian component. Actually, disseminated carcinomatosis on peritoneal surfaces is heterogenous clinic entity and gastrointestinal tract, lung, breast or genital system may cause malignant deposits. Primary peritoneal cancer patients show great similarities with advanced stage ovarian cancer patients as clinically, histologically and molecularly. Therefore, there has been significant progress on the pathogenesis recently. When salpingo-oophorectomy specimens have been examined in patients with hereditary breast ovary cancer syndrome, serous tubal intraepithelial carcinoma (STIC) foci were found. For this reason, it has been proven that both advanced stage serous ovarian cancers and the majority of peritoneal cancers began as tubal. Although there has not been progress finding a treatment for the disease yet, there is a hope to find disease before it spreads.

**Keywords:** Ovarian neoplasms; fallopian tube neoplasms

## TANIM

Primer peritoneal kanser, ilk kez 1959 yılında Swerdlow tarafından “overin papiller kistadenokarsinomuna benzeyen pelvik periton mezotelyoması” olarak tanımlanmıştır. Bu çalışmada, mukozal tutulum göstermeyen sol tubayı saran bir kitle varken bilateral over ve sağ tuba normal olarak rapor edilmiştir. Araştırmacı bu durumun, over veya tuba kanseri olmayan, ancak over ile benzer embriyolojik kökene sahip olabilecek bir dokudan gelişmiş olabileceğini vurgulamıştır.<sup>1</sup> Dolayısıyla bu çalışma Müllerian orijinli adenokarsinomanın ilk örneklerinden biridir.<sup>2</sup>

Peritoneal yüzeylerdeki yaygın karsinomatöz aslında heterojen bir klinik antite olup, malign birikimlere gastrointestinal kanal, akciğer, meme veya genital sistem sebep olabilir. Tümör histolojisi ise ağırlıklı olarak seröz olmak üzere müsinöz, taşlı yüzük, “clear cell” veya endometriyoid tip olabilir.<sup>3</sup> Peritoneal karsinomatöz hastalarının çoğunun seröz papiller tipte olması ve over veya tuba kanserlerinin de çoğunun seröz tipte olması nedeni ile (endometriyal kanserin seröz tipi çok nadiren) ilk akla gelecek ve araştırılacak bölge genital sistemdir.<sup>4</sup>

Primer peritoneal kanser hastalarında, bütün peritoneal yüzeylerde yaygın bir karsinomatöz ve asit var iken, overler hiç etkilenmemiş veya minimal etkilenmiştir. Hastalık, ileri evre over kanseri ile büyük benzerlikler göstermesine rağmen, overlerin olaya çoğunlukla katılmaması, konunun üzerine daha çok gidilmesine ve çeşitli patogenez varsayımlarına yol açmıştır. Bu nedenle primer peritoneal kansere literatürde birçok isim verilmiştir. Peritoneal mezotelyoma, ekstraovaryan primer peritoneal karsinoma, peritoneal papiller seröz karsinoma, multipl fokal ekstraovaryan seröz karsinoma, peritonun seröz yüzey karsinomu ve normal büyüklükte over karsinom sendromu bunlar arasında sayılabilir.<sup>5,6</sup>

Hastalığın yaygınlığı ile ilgili veriler ileri evre over kanseriyle büyük benzerlikler göstermesi nedeni ile kesin olmamakla birlikte literatürde genellikle epitelyal over kanserli hastalar %7-21 gibi bir oranda bildirilmektedir.<sup>7,8</sup>

## PRİMER PERİTONEAL KANSER ORİJİNİ

Seröz papiller peritoneal kanser hastaları histolojik, moleküler ve klinik olarak ileri evre over kanseri hastaları ile büyük benzerlikler göstermektedir. Bu nedenle hastalara yaklaşımda optimal “debulking” cerrahi ve takiben platin bazlı agresif kemoterapi asıl yeri almaktadır. Bununla beraber bazı retrospektif çalışmalardan elde edilen birtakım ilginç bilgiler de bulunmaktadır. Bunlar; over kanserli hastalarda farklılık gösteren çeşitli kromozomal lokus üzerindeki heterozigosite paternlerinin kaybı, *HER2* onkogeninin aşırı ekspresyonu ve metastatik bölgelerin multifokal veya daha virülan klonal genişleme göstermesidir.<sup>4</sup>

Primer peritoneal kanser orijinini anlamak için, son yapılan moleküler orijinli önemli over kanseri çalışmalarını dikkate almak gerekmektedir. Bu çalışmalara göre, ortak genetik mutasyonlar ve öncül lezyonlardan tümör gelişimi göz önünde bulundurulduğunda ovaryan malignansiler 2 gruba ayrılmaktadır.<sup>9,10</sup> Bu dualistik modele göre Tip 1 tümörler; düşük grade seröz, düşük grade endometriyoid, müsinöz ve “clear cell” karsinomalarıdır. Bu tümörler tipik olarak overde büyük kistik kitleler oluşturur ve daha yavaş progresyon gösterirler. Ayrıca *KRAS*, *BRAF* vb. gen mutasyonları taşır. Tip 2 tümörler ise yüksek grade seröz, yüksek grade endometriyoid, farklılaşmamış karsinomalar ve malign mikst mezodermal tümörlerdir. Bu tümörler oldukça agresif olup ileri evrelerde karşımıza çıkar. Tip 1 tümörlerin aksine belirgin kromozomal sapmalar gösterirler ve *p53* mutasyonları karakteristiktir (Tablo 1).<sup>11-13</sup>

Yakın zamanlara kadar yüksek grade over, tuba ve primer peritoneal kanserlerin histolojik olarak neredeyse identik oldukları bilinmesine rağmen buna ait kanıtlar bulunmamakta idi. Bu konuda ilk kanıtlar *BRCA 1-2* mutasyonuna sahip bireylerde yapılan profilaktik salpingo-ooferektomilerden geldi. Spesmenler dikkatli olarak incelendiğinde tubal-özellikle de fimbrial-noninvaziv veya invaziv karsinomalar bulundu.<sup>14-17</sup> Kindelberger ve ark.nın çalışmasında, seröz over kanserli hastaların %47’sinde seröz tubal intraepitelyal karsinoma [serous tubal intraepithelial carcinoma

**TABLO 1:** Tip 1 ve Tip 2 ovaryan karsinomaların klinikopatolojik ve moleküler özellikleri.<sup>13</sup>

Özellikler	Tip 1	Tip 2
Evre	Sıklıkla erken evre	Hemen daima ileri evre
Tümör grade	Düşük grade	Yüksek grade
Proliferatif aktivite	Genellikle düşük	Daima yüksek
Asit	Nadir	Sık
Kemoterapiye yanıt	İyi	İyi (ancak tekrarlar)
Erken saptama	Olası	Değişir
Progresyon	Yavaş	Hızlı ve saldırgan
Genel klinik sonuç	İyi	Kötü
Risk faktörleri	Endometriyoz	Yaşamboyu ovülasyon siklusları; <i>BRCA</i> germ dizisi mutasyonları
Orijin	Çeşitli	Çoğunlukla tubal
Öncü lezyonlar	Atipik proliferatif (sınırdaki) tümörler	Çoğunlukla STIC
Kromozomal instabilite	Düşük	Yüksek
Homolog rekombinasyon tamiri	Nadiren defektif	Sıklıkla defektif
Mutasyonlar	Bulunabilir	Nadir
<i>TP53</i> mutasyonu	Nadir	Hemen daima

STIC: Seröz tubal intraepitelyal karsinoma.

(STIC)] saptanmıştır.<sup>18</sup> Carlson ve ark.nın çalışmasında ise primer peritoneal kanserli hastaların tubaları incelendiğinde, %47 oranında STIC bulunmuştur.<sup>19</sup> Bu gözlemler, tubal orijinin olabileceği Tip 2 tümörler içinde yer alan yüksek grade seröz tümörlere dikkati çekmiştir.

Distal Fallop tüpü modeline göre STIC; overler ve peritonda belirmeden önce tubada morfolojik değişiklikler göstermekte idi.<sup>17,20</sup> Pelvik seröz karsinogenez orijininin tubal epitel olduğu başka genetik ve moleküler çalışmalarla da desteklenmiştir.<sup>18,21,22</sup> Ayrıca, STIC çalışmalarında *TP53* mutasyonları (hastaların >%90'ında difüz ve güçlü boyanma) ve kısalmış telomerler varlığı da hastalığın tubal orijininin desteklemiştir.<sup>23,24</sup> Buna göre artık epitelyal ovaryan, tubal ve peritoneal kanserler ayrı antiteler olmayıp, Müllerian kompartmandan -Fallop tüpü- orijin alan bir hastalık spektrumudur. Bu nedenle over, tuba ve periton kanseri için [Obstetrik ve Jinekoloji Federasyonu Federation of Gynecologists and Obstetricians (FIGO)] evrelemesi revize edilmiştir.<sup>2,25</sup>

Daha ilginç ve umut verici olarak Kinde ve ark.nın çalışmasında, servikal sitoloji örneklerinde *TP53* mutasyonlarının over kanseri için %40 oranında saptanabildiği bildirilmiş, daha sonra aynı ekip

uterin lavajla da klinik olarak okült aşamada bile over kanserinin yakalanabileceğini belirtmiştir.<sup>26,27</sup>

## TANISAL KRİTERLER

Primer peritoneal kanser; histolojik, epidemiyolojik, klinik, tedavi yanıtı gibi parametreler açısından Evre III, IV seröz over kanserleriyle neredeyse özdeş olmasına rağmen, overlerin minimal veya hiç etkilenmemiş olması nedeni ile zaman zaman farklı antite olarak değerlendirilmektedir. Bu kapsamda 1993 yılında, bu hasta popülasyonunu daha iyi tanımlamak ve daha organize tedavi stratejileri geliştirmek için Jinekolojik Onkoloji Grubu [Gynecologic Oncology Group (GOG)] tarafından bu tanısal kategori için özet kriterler geliştirilmiştir. Buna göre;

1. Her iki over fizyolojik olarak normal olmalı veya benign bir durum nedeni ile büyümüş olmalı,
2. Over dışı tutulmuş bölgeler, her bir over yüzeyindeki tutulmuş bölgelere göre daha büyük olmalı,
3. Mikroskopik olarak ovaryan komponent aşağıdakilerden biri gibi olmalı:
  - a) Overde tümör yok;

b) Kortikal invazyon olmaksızın over yüzeyine sınırlı tümör;

c) Over yüzey epiteli ve alttaki kortikal stromayı içeren ama 5x5 mm'den küçük tümör veya

d) Over dokusu içinde yüzeyle ilişkili veya ilişkiz 5x5 mm'den küçük tümör,

4. Tümörün histolojik ve sitolojik karakteristikleri, herhangi bir grade için overin seröz papiller adenokarsinomu ile identik veya benzer olan çoğunlukla seröz tip olmalıdır.

Ortaya konan bu kriterlerin geçerliliği retrospektif bir çalışma ile aynı araştırmacılar tarafından doğrulanmıştır.<sup>28</sup>

## KLİNİK SEYİR

Primer peritoneal kanserli hastalarda klinik seyir büyük ölçüde ileri evre over kanserli hastalarla aynıdır. Etkilenmiş hastalar genellikle postmenopozal yaş grubunda olup, yaş ortalama 57-66 yıl olarak bildirilmektedir.<sup>5</sup> Ancak bir çalışmada, STIC orijini bilinen hastalarda yaş ortalamasının 74 yıl olduğu vurgulanmıştır.<sup>29</sup>

Genel olarak karın ağrısı, distansiyon, kilo kaybı ve gastrointestinal yakınmalar şeklinde görülmektedir. Muayenede asit en sık bulgudur. Asit, ileri evre over kanserli hastalarda da sık görülmesine rağmen, bazı çalışmalarda primer peritoneal kanserli hastalarda daha çok olduğu belirtilmektedir.<sup>30,31</sup>

Bekleneceği gibi kanser antijen [cancer antigen (CA)] 125 değerleri oldukça yüksek seyretmektedir. Aynı zamanda yaş, evre ve grade eşleştirilmiş over kanserli hastalarla benzer yükseklikte değerlere sahiptir.<sup>31,32</sup> İlginç olarak bazı çalışmalarda CA 19-9 değerleri, ileri evre over kanserli hastalara göre belirgin derecede yüksektir, ancak bunun anlamlı bir değere ulaşması için daha geniş serilere uygulanması gerekmektedir.<sup>8,31</sup>

## SAĞKALIM

Evre III, IV seröz over kanserlerinde olduğu gibi primer peritoneal kanserlerde de 5 yıllık

sağkalım oranları düşüktür. Konuyla ilgili ilk çalışmalarda ortalama sağkalım 7-28 ay, 5 yıllık sağkalım oranı ise %0-26,5 olarak bildirilmiştir.<sup>5</sup> Daha güncel kapsamlı bir çalışmada ise toplam sağkalım 33 ay olarak saptanmıştır.<sup>31</sup> Bu iki kanser türünü karşılaştıran çalışmalarda daha kötü, daha iyi sağkalım oranları bildirilse de benzer sağkalım oranları olduğu da bildirilmiştir.<sup>4,7,30,31,33,34</sup>

## TEDAVİ

Primer peritoneal kanserlerde de genel yaklaşım sitoreduktif cerrahi ve takiben platin bazlı agresif kemoterapi rejimleridir. Fakat primer peritoneal kanserlerin gerek overleri hiç tutmaması veya minimal tutması gerekse de hastalığın davranış şeklinin özellikle üst batını da tutacak şekilde difüz mikronodüler yayılması nedeni ile sitoreduktif cerrahinin over kanserli hastalarda olduğu gibi yeterli olamayabileceği vurgulanmaktadır.<sup>35-37</sup> Fakat diğer kapsamlı çalışmalarda, primer peritoneal kanserlerde de yeterince "debulking" yapılabildiği ve optimal "debulking" yapmanın hasta sağkalımına belirgin avantajlar sağladığı belirtilmektedir.<sup>38-40</sup> Bu hastalarda optimal "debulking" %70'in üzerinde olup, over kanserleriyle benzerlik göstermektedir. Cerrahiye takiben uygulanan platin bazlı kemoterapi rejimi de klinik remisyon oranlarını %75'in üzerinde tutabilmektedir. Persistan veya rekürrens periton kanserli hastalarda kullanılan yeni ajanlarla yapılan çalışmalarda henüz beklenen yanıt alınmamıştır ve bu ajanların yan etkileri de yüksek olabilmektedir.<sup>41,42</sup>

## SONUÇ

Primer seröz peritoneal kanserler yakın zamana kadar ayrı bir antite olarak değerlendirilmiş olsa da özellikle son 15 yılda yapılan moleküler, histopatolojik ve klinik çalışmalarda, hastalığın aslında tubal orijinli olduğu ve buradan yayıldığı şeklinde önemli kanıtlar elde edilmiştir. Bu sayede yakın gelecekte hastalığın yayılmasından önce, henüz öncü lezyon aşamasında iken yakalanabileceği umudu doğmuştur. Bu çalışmada, güncel literatür verileri eşliğinde primer peritoneal kanserlerin de çoğu-

nun tubal hastalık olarak başladığının vurgulanması ve bu sayede literatüre katkı sağlanması amaçlanmıştır.

### Çıkar Çatışması

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması veya finansal destek bil-dirmemiştir.

### Yazar Katkıları

**Fikir/Kavram:** S. Sinan Özalp; **Tasarım:** Dağıstan Tolga Ariöz; **Denetleme/Danışmanlık:** S. Sinan Özalp; **Veri Toplama ve/veya İşleme:** Dağıstan Tolga Ariöz; **Analiz ve/veya Yorum:** S. Sinan Özalp, Dağıstan Tolga Ariöz; **Kaynak Taraması:** Dağıstan Tolga Ariöz; **Makalenin Yazımı:** Dağıstan Tolga Ariöz; **Eleştirel İnceleme:** S. Sinan Özalp.

## KAYNAKLAR

1. Swerdlov M. Mesothelioma of the pelvic peritoneum resembling papillary cystadenocarcinoma of the ovary. *Am J Obstet Gynecol* 1959;77(1):197-200.
2. Cobb LP, Gaillard S, Wang Y, Shih IeM, Secord AA. Adenocarcinoma of Mullerian origin: review of pathogenesis, molecular biology, and emerging treatment paradigms. *Gynecol Oncol Res Pract* 2015;2:1.
3. Hainsworth JD, Fizazi K. Treatment for patients with unknown primary cancer and favorable prognostic factors. *Semin Oncol* 2009;36(1):44-51.
4. Pentheroudakis G, Pavlidis N. Serous papillary peritoneal carcinoma: unknown primary tumour, ovarian cancer counterpart or a distinct entity? A systematic review. *Crit Rev Oncol Hematol* 2010;75(1):27-42.
5. Eltabbakh GH, Piver MS. Extraovarian primary peritoneal carcinoma. *Oncology (Williston Park)* 1998;12(6):813-9.
6. Bloss JD, Brady MF, Liao SY, Rocereto T, Partridge EE, Clarke-Pearson DL; Gynecologic Oncology Group Study. Extraovarian peritoneal serous papillary carcinoma: a phase II trial of cisplatin and cyclophosphamide with comparison to a cohort with papillary serous ovarian carcinoma-a Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol Oncol* 2003;89(1):148-54.
7. Ben-Baruch G, Sivan E, Moran O, Rizek S, Menczer J, Seidman DS. Primary peritoneal serous papillary carcinoma: a study of 25 cases and comparison with stage III-IV ovarian papillary serous carcinoma. *Gynecol Oncol* 1996;60(3):393-6.
8. Jaaback KS, Ludeman L, Clayton NL, Hirschowitz L. Primary peritoneal carcinoma in a UK cancer center: comparison with advanced ovarian carcinoma over a 5-year period. *Int J Gynecol Cancer* 2006;16 Suppl 1:123-8.
9. Shih IeM, Kurman RJ. Ovarian tumorigenesis: a proposed model based on morphological and molecular genetic analysis. *Am J Pathol* 2004;164(5):1511-8.
10. Singer G, Stöhr R, Cope L, Dehari R, Hartmann A, Cao DF, 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):218-24.
11. Folkins AK, Jarboe EA, Roh MH, Crum CP. Precursors to pelvic serous carcinoma and their clinical implications. *Gynecol Oncol* 2009;113(3):391-6.
12. Kurman RJ. Origin and molecular pathogenesis of ovarian high-grade serous carcinoma. *Ann Oncol* 2013;24 Suppl 10:x16-21.
13. Kurman RJ, Shih IeM. The dualistic model of ovarian carcinogenesis: revisited, revised, and expanded. *Am J Pathol* 2016;186(4):733-47.
14. Piek JM, van Diest PJ, Zweemer RP, Jansen JW, Poort-Keesom RJ, Menko FH, et al. Dysplastic changes in prophylactically removed Fallopian tubes of women predisposed to developing ovarian cancer. *J Pathol* 2001;195(4):451-6.
15. Saleemuddin A, Folkins AK, Garrett L, Garber J, Muto MG, Crum CP, et al. Risk factors for a serous cancer precursor ("p53 signature") in women with inherited BRCA mutations. *Gynecol Oncol* 2008;111(2):226-32.
16. Crum CP, Drapkin R, Kindelberger D, Medeiros F, Miron A, Lee Y. Lessons from BRCA: the tubal fimbria emerges as an origin for pelvic serous cancer. *Clin Med Res* 2007;5(1):35-44.
17. Medeiros F, Muto MG, Lee Y, Elvin JA, Callahan MJ, Feltmate C, 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):230-6.
18. Kindelberger DW, Lee Y, Miron A, Hirsch MS, Feltmate C, Medeiros F, et al. Intraepithelial carcinoma of the fimbria and pelvic serous carcinoma: evidence for a causal relationship. *Am J Surg Pathol* 2007;31(2):161-9.
19. Carlson JW, Miron A, Jarboe EA, Parast MM, Hirsch MS, Lee Y, et al. Serous tubal intraepithelial carcinoma: its potential role in primary peritoneal serous carcinoma and serous cancer prevention. *J Clin Oncol* 2008;26(25):4160-5.
20. Crum CP, Drapkin R, Miron A, Ince TA, Muto M, Kindelberger DW, et al. The distal fallopian tube: a new model for pelvic serous carcinogenesis. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2007;19(1):3-9.
21. Tone AA, Begley H, Sharma M, Murphy J, Rosen B, Brown TJ, et al. Gene expression profiles of luteal phase fallopian tube epithelium from BRCA mutation carriers resemble high-grade serous carcinoma. *Clin Cancer Res* 2008;14(13):4067-78.
22. Przybycin CG, Kurman RJ, Ronnett BM, Shih IeM, Vang R. Are all pelvic (nonuterine) serous carcinomas of tubal origin? *Am J Surg Pathol* 2010;34(10):1407-16.
23. Kuhn E, Meeker A, Wang TL, Sehdev AS, Kurman RJ, Shih IeM. Shortened telomeres in serous tubal intraepithelial carcinoma: an early event in ovarian high-grade serous carcinogenesis. *Am J Surg Pathol* 2010;34(6):829-36.
24. Kuhn E, Kurman RJ, Vang R, Sehdev AS, Han G, Soslow R, et al. TP53 mutations in serous tubal intraepithelial carcinoma and concurrent pelvic high-grade serous carcinoma--evidence supporting the clonal relationship of the two lesions. *J Pathol* 2012;226(3):421-6.
25. Prat J; FIGO Committee on Gynecologic Oncology. Staging classification for cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum. *Int J Gynaecol Obstet* 2014;124(1):1-5.
26. Kinde I, Bettgowda C, Wang Y, Wu J, Agrawal N, Shih IeM, et al. Evaluation of DNA from the Papanicolaou test to detect ovarian and endometrial cancers. *Sci Transl Med* 2013;5(167):167ra4.
27. Maritschnegg E, Wang Y, Pecha N, Horvat R, Van Nieuwenhuysen E, Vergote I, et al. Lavage of the uterine cavity for molecular detection of Müllerian duct carcinomas: a proof-of-concept study. *J Clin Oncol* 2015;33(6):4293-300.
28. Bloss JD, Liao SY, Buller RE, Manetta A, Berman ML, McMeekin S, et al. Extraovarian peritoneal serous papillary carcinoma: a case-control retrospective comparison to papillary adenocarcinoma of the ovary. *Gynecol Oncol* 1993;50(3):347-51.

29. Seidman JD, Zhao P, Yemelyanova A. "Primary peritoneal" high-grade serous carcinoma is very likely metastatic from serous tubal intraepithelial carcinoma: assessing the new paradigm of ovarian and pelvic serous carcinogenesis and its implications for screening for ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2011; 120(3):470-3.
30. Halperin R, Zehavi S, Langer R, Hadas E, Bukovsky I, Schneider D. Primary peritoneal serous papillary carcinoma: a new epidemiologic trend? A matched-case comparison with ovarian serous papillary cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2001;11(5):403-8.
31. Barda G, Menczer J, Chetrit A, Lubin F, Beck D, Piura B, et al; National Israel Ovarian Cancer Group. Comparison between primary peritoneal and epithelial ovarian carcinoma: a population-based study. *Am J Obstet Gynecol* 2004;190(4):1039-45.
32. Killackey MA, Davis AR. Papillary serous carcinoma of the peritoneal surface: matched-case comparison with papillary serous ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol* 1993;51(2):171-4.
33. Rothacker D, Möbius G. Varieties of serous surface papillary carcinoma of the peritoneum in northern Germany: a thirty-year autopsy study. *Int J Gynecol Pathol* 1995;14(4):310-8.
34. Mulholland TJ, Silva EG, Tomos C, Guerrieri C, Fromm GL, Gershenson D. Ovarian involvement by serous surface papillary carcinoma. *Int J Gynecol Pathol* 1994;13(2):120-6.
35. Kennedy AW, Markman M, Webster KD, Kulp B, Peterson G, Rybicki LA, et al. Experience with platinum-paclitaxel chemotherapy in the initial management of papillary serous carcinoma of the peritoneum. *Gynecol Oncol* 1998;71(2):288-90.
36. Pentheroudakis G, Briasoulis E, Karavassilis V, Fountzilas G, Xeros N, Samelis G, et al. Chemotherapy for patients with two favourable subsets of unknown primary carcinoma: active, but how effective? *Acta Oncol* 2005;44(2):155-60.
37. Zhang C, Li XP, Cui H, Shen DH, Wei LH. Advanced primary peritoneal carcinoma: clinicopathological and prognostic factor analyses. *J Zhejiang Univ Sci B* 2008;9(6):435-40.
38. Piver MS, Eltabbakh GH, Hempling RE, Recio FO, Blumenson LE. Two sequential studies for primary peritoneal carcinoma: induction with weekly cisplatin followed by either cisplatin-doxorubicin-cyclophosphamide or paclitaxel-cisplatin. *Gynecol Oncol* 1997;67(2):141-6.
39. Piura B, Meirovitz M, Bartfeld M, Yanai-Inbar I, Cohen Y. Peritoneal papillary serous carcinoma: study of 15 cases and comparison with stage III-IV ovarian papillary serous carcinoma. *J Surg Oncol* 1998;68(3):173-8.
40. Schorge JO, Miller YB, Qi LJ, Muto MG, Welch WR, Berkowitz RS, et al. Genetic alterations of the WT1 gene in papillary serous carcinoma of the peritoneum. *Gynecol Oncol* 2000;76(3):369-72.
41. Burger RA, Sill MW, Monk BJ, Greer BE, Sorosky JL. Phase II trial of bevacizumab in persistent or recurrent epithelial ovarian cancer or primary peritoneal cancer: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2007;25(33):5165-71.
42. Monk BJ, Sill MW, Walker JL, Darus CJ, Sutton G, Tewari KS, et al. Randomized phase II evaluation of bevacizumab versus bevacizumab plus fosbretabulin in recurrent ovarian, tubal, or peritoneal carcinoma: an NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2016;34(19):2279-86.