

# СЕРОЗНЫЙ РАК ЯИЧНИКОВ ИЛИ СЕРОЗНЫЙ РАК МАТОЧНОЙ ТРУБЫ?

**К.И. Жордания**

ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

*В обзорной статье рассматривается гипотеза о роли эпителия маточной трубы в этиопатогенезе серозного рака яичников, основанная на морфологических и молекулярно-генетических исследованиях.*

**Ключевые слова:** Опухоли яичников, серозный рак, фаллопиева труба, морфогенез, спорадический и наследственный рак яичников.

## SEROUS OVARIAN CARCINOMA OR SEROUS CARCINOMA OF UTERINE (FALLOPIAN) TUBE?

**K.I. Zhordania**

Federal State Budgetary Institution — Russian Oncological Scientific Center named after N.N.Blokhin, Moscow

*The review article examines the hypothesis of the role of fallopian tube epithelium in etiopathogenesis of serous ovarian carcinoma based on morphological and molecular genetic studies.*

**Key words:** ovarian tumors, serous carcinoma, fallopian tube, morphogenesis, sporadic and hereditary ovarian cancer.

Ежегодно в мире рак яичников диагностируется у 225 500 женщин и более 140 000 из них умирают [1]. По данным Международного агентства по изучению рака (IARC), рак яичников занимает седьмое место в структуре общей онкологической заболеваемости, пятое место среди причин смерти от всех злокачественных опухолей у женщин и лидирующее место среди онкогинекологических заболеваний. Онкологам известно, что к столь удручающим показателям приводит отсутствие высокочувствительных методик, позволяющих поставить правильный диагноз на ранних стадиях процесса, и как следствие этого — подавляющее количество впервые выявленных запущенных форм, при которых прогноз заболевания крайне неудовлетворителен [2]. Совершенно очевидно, что препятствием для ранней диагностики злокачественных опухолей яичника становится низкий уровень нашего понимания всех этапов гистопатогенеза опухолей. Если при раке шейки матки и опухолях наружных половых органов в силу их анатомической доступности можно проследить практически все этапы развития опухоли, то предопухолевые процессы в придатках матки неизвестны.

Яичник по разнообразию воспроизводимых им опухолей занимает одно из лидирующих мест в онкологии. В отличие от других органов человека в яичнике источником развития опухоли могут служить как минимум несколько компонентов, и это с учетом

только основных функций органа — созревания половых клеток и выработки половых гормонов. Источниками опухолей самых разных гистологических направлений могут также служить рудиментарные образования, сохраняющиеся с периода эмбриогенеза. Если принять во внимание наблюдения, когда в обоих яичниках находят сочетание одновременно нескольких различных морфологических форм опухолей, то представить этиопатогенез и предугадать правильную тактику ведения больных бывает довольно трудно. Все вышесказанное служит доказательством крайней сложности в понимании процессов в этом по-своему уникальном органе.

Рак яичника, как традиционно привыкли думать, происходит из поверхностного эпителия яичника (мезотелия), или т.н. кист включения. Основная масса гиперплазий эпителия, покрывающего яичник, возникает на фоне воспалительных и аутоиммунных процессов, в подавляющем большинстве вызванных овуляцией. Один из главных этапов формирования злокачественной опухоли — метастатический процесс, приводящий к развитию различных типов опухолей (серозных, эндометриоидных, светлоклеточных, переходноклеточных, Бреннера), которые морфологически сходны с эпителием маточных труб, матки, желудочно-кишечного тракта, цервикального канала, мочевого пузыря. Уверовавшие в это онкологи в течение десятилетий были убеждены

в незыблемости этих постулатов, вероятно поэтому успехи лечения и выживаемость пациенток, страдающих раком яичника, несмотря на все усилия в течение последних 20–30 лет, не слишком впечатляют.

Связь гисто-морфогенеза с патогенезом развития опухолей яичников довольно противоречива, что объясняется сложностью процессов как на поверхности яичника, так и в его строме. Существенная роль в возникновении опухолевого процесса принадлежит патологическому эмбриогенезу и гетеротопиям, о которых в последнее время, к сожалению, мало упоминается в литературе. Еще М.Ф. Глазунов писал, что структура постнатальных эпителиальных разрастаний в области придатков матки отличается большим разнообразием, и до сих пор не до конца ясно, происходят они из единого источника (мезотелия) или таких источников много. В связи с этим «необходимо считаться с возможностью того, что разница в тонкой структуре и в формах функции эпителиев трубчато-кистозных образований в какой-то части отражает не разный гистогенез отдельных их форм, а разное функциональное состояние одной и той же ткани или тканей, находящихся в ближайшем эмбриогенетическом родстве».

По мнению большинства авторов, образующиеся за счет инвагинации мезотелиальные кисты становятся источником опухолей яичников, но, разумеется, не всех. Поэтому понятен значительно возросший интерес онкологов к патологии граничащих с яичником соседних органов. Поводом для этого послужили сравнительно недавно полученные данные о больных серозным раком яичников с герминальными мутациями *BRCA1/2*, у которых в фимбриальных отделах маточных труб были обнаружены серозные внутриэпителиальные карциномы [3].

Как известно, у большинства больных (около 80%) гистологическая форма опухоли представлена серозной аденокарциномой — типичной формой рака яичников. На основании морфологических, иммуногистохимических и молекулярных данных выделены два варианта канцерогенеза рака яичников — тип I и тип II. Опухоли типа I (около 25%) представлены высокодифференцированными серозными, эндометриоидными, светлоклеточными, муцинозными карциномами и злокачественными опухолями Бреннера. Эта группа опухолей обычно менее агрессивна, чаще диагностируются на ранних стадиях развития. У этой группы редко встречаются *TP53*-мутации, но часто — мутации *KRAS*, *BRAF*, *ERBB2*, *PTEN*, *CTNNB1*, *PIK3CA*, *ARID1A* и *PPP2R1A*. Считается, что опухоли типа I развиваются поэтапно — от серозных цистоаденом к погранич-

ным опухолям, и только в дальнейшем приобретают злокачественный характер [4, 5]. Опухоли типа II, наоборот, включают высокозлокачественные агрессивные низкодифференцированные серозные, эндометриоидные карциномы, злокачественные смешанные мезодермальные опухоли (карциносаркомы) и недифференцированные карциномы с высокой частотой мутации *TP53* (80%), *BRCA1/2*, с характерным диким типом *KRAS* и выраженной генетической нестабильностью [6]. Он очень агрессивен, и поэтому основной контингент пациенток — это обычно больные с запущенными стадиями процесса и ранними рецидивами заболевания. Эти два типа опухолей значительно отличаются друг от друга по своей биологии, молекулярно-генетическим особенностям, клиническому течению, прогнозу и ответу на проводимое лечение, что немаловажно как с биологической, так и клинической точки зрения.

Принятая во всем мире гипотеза возникновения рака яичников из эпителиального покрова яичников сформирована на основании исследований только морфологического характера и вызывает ряд контраргументов. Во-первых, предшествующие опухолям изменения мезотелия, покрывающего яичник, никогда ранее не обнаруживались. Во-вторых, по последним данным, мезотелий органов малого таза практически не имеет ничего общего с малигнизированным эпителием при раке яичников, что подтверждается наличием таких молекулярно-генетических маркеров, как *HOXA* и *PAX8* в опухолевой ткани, при их полном отсутствии в эпителии здорового яичника. В-третьих, герминальный мезотелий поверхности яичника значительно отличается по многим, особенно по молекулярно-генетическим параметрам от нормального мюллерова эпителия [7, 8]. И наконец, встречаемые в «кистах включения» секреторные клетки маточной трубы, естественно, никак не могут происходить из вышеописанного мезотелия, даже несмотря на пластичность и полипотентность последнего, способного довольно легко дифференцироваться в различные клеточные структуры [9, 10]. Кроме того, морфологически подтвержденный т.н. рак яичников может проявиться в брюшной полости у пациенток, которым по тем или иным причинам, не связанным с онкологической патологией, яичники были удалены ранее. И это далеко не единичные наблюдения [11].

Как известно, покрывающий яичник эпителий является продолжением мезотелия органов брюшной полости и эмбриологически значительно отличается от мюллерова эпителия. С этих позиций

подкупает теория, высказанная еще в 1972 г. S.C. Lauchlan, в которой автор предполагает, что кроме основной локализации (шейка матки, матка, фаллопиевы трубы) эпителий, подобный мюллерову («secondary Müllerian system»), обнаруживается эктопически также и в эпителии яичника, сети яичника, инклюзионных кистах, параовариальных кистах, эндосальпингозах, эндометриозах, эндоцервикозах, которые вполне могут стать вероятным источником опухоли [12]. Ключевым моментом теории S.C. Lauchlan является предположение, что все опухоли с фенотипом мюллерова эпителиа (серозные, эндометриоидные и мезонефроидные) происходят непосредственно из клеток «вторичной мюллеровой системы» или через этапы метаплазии. Наличие «вторичной мюллеровой системы» объясняет, почему эпителиальные опухоли яичника морфологически идентичны опухолям, свойственным первичной мюллеровой системе, и почему опухоли, которые традиционно классифицируются как овариальные, значительно чаще имеют экстраовариальное происхождение. Эта в общем-то, достаточно простая гипотеза становится весомым аргументом против известной теории, согласно которой рак происходит только из покрывающего яичник эпителиа.

С этой точки зрения необходимо обратить внимание и на весьма неожиданные факты, полученные исследователями в последнее время. Оказалось, что первичная локализация опухоли, которая клинически воспринимается как типичный рак яичников, на самом деле при скрупулезном морфологическом и молекулярно-генетическом исследовании является производным слизистой фимбриального отдела маточных труб [13, 14]. Как отмечалось выше, впервые обратили внимание на возможную роль маточной трубы в этиопатогенезе рака яичников у женщин с мутациями генов *BRCA1/2*. После профилактических тубовариоэктомий в исследованных тканях яичников *BRCA+* больных, частота их поражения карциномой встречалась от 2 до 17%, при этом в фимбриальном отделе маточных труб в 100% (!) наблюдений уже была обнаружена дисплазия эпителиа [15].

При более детальном исследовании оказалось, что первые признаки дисплазий слизистых маточных труб («dysplastic changes of tubal epithelium») появлялись значительно раньше, чем на поверхности яичников и в инклюзионных кистах. При исследовании Piek J.M. с соавт. были получены результаты, свидетельствующие о том, что у 50% женщин (*BRCA+*), подвергнутых профилактической саль-

пинго-оофорэктомии, отмечалась ярко выраженная морфологическая близость описываемых дисплазий слизистых маточных труб и серозных низкодифференцированных опухолей яичников [16].

Спустя несколько лет для многих стали еще одной неожиданностью результаты исследования, полученные Salvador S. с соавт., в которых авторы у 35–70% больных уже «несемейным раком яичников» и перитонеальной низкодифференцированной серозной карциномой обнаружили интраэпителиальные карциномы в маточных трубах [17]. Дальнейшие исследования с использованием FISH-реакции подтвердили, что интраэпителиальные карциномы фимбриальных отделов маточных труб могут быть единственным источником низкодифференцированных опухолей как у пациенток-носительниц мутаций генов *BRCA1/2*, так и у лиц без генетической предрасположенности. Утвердительно ответить на вопрос, являются ли неоплазии фаллопиевых труб первичным источником всего низкодифференцированного серозного рака яичников, пока трудно, но значительная часть этих опухолей имеет явно метастатическое происхождение. Известные немногочисленные наблюдения низкодифференцированных серозных аденокарцином, которые возникли на яичнике из пограничных опухолей, вероятно, требуют своего объяснения. Может быть, поэтому и оправдано их название «опухоли с неясным злокачественным потенциалом» [18].

Нормальный эпителий маточной трубы состоит из двух типов клеток: реснитчатых и секреторных. Возникает вопрос: какие клетки слизистой маточных труб могут подвергаться малигнизации? По всей вероятности, источниками первичных интраэпителиальных карцином, низкодифференцированного рака яичников и перитонеального рака являются секреторные клетки, о чем свидетельствует клональность клеток. В этой связи интересна экспериментальная работа, где были использованы маркеры, с помощью которых определялся фенотип секреторных (*HMFG2+*, *LhS28-*) и реснитчатых клеток (*HMFG2-*, *LhS28+*) *in vitro*.

В культуре тканей клеток эпителиа маточной трубы отмечалась экспрессия рецепторов к эстрогену, прогестерону, цитокератинам и представлены *HMFG2+*, *LhS28* фенотипом, характерным для секреторных клеток эпителиа. Кстати, добавление в культуру  $17\beta$ -эстрогена вызывало резкое смещение баланса в сторону реснитчатых клеток. Факт влияния гормонов на эпителий маточных труб *in vitro* можно предположительно связать с уменьшением числа больных раком яичников, длительно

принимаящих комбинированные противозачаточные препараты. Это в эксперименте. Что же касается морфологических исследований опухолей типа I, то установлено, что, начиная с доброкачественных серозных кист, пропорция реснитчатых/секреторных клеток прогрессивно увеличивается в пользу последних, достигая существенной разницы при пограничных и высококодифференцированных злокачественных опухолях.

Для низкокодифференцированного рака (тип II) типична мутация гена *TP53*, которая отмечается в 100% наблюдений этой формы рака как на начальных этапах развития опухоли, так и при распространенном процессе. Вероятно, последовательность развития этого подтипа опухоли выглядит следующим образом: на первом этапе проявляется генотоксическое воздействие и мутации *TP53*, вызывающие дисплазию эпителия маточной трубы с трансформацией в интраэпителиальную карциному, а затем сразу в серозный низкокодифференцированный рак [19]. Таким образом, обнаруженная значительно большая, чем думали раньше, частота дисплазий маточной трубы на самом деле — первичный процесс, а опухоль яичников — ее метастазы, а не истинный первичный рак яичников; т.е. по идее, истинными опухолями яичников могут быть только герминогенные и стромально-клеточные опухоли, а эпителиальные опухоли маловероятны.

Поскольку фаллопиева труба оказалась чуть ли не главным источником наследственного и спорадического рака яичников, исследователи вынуждены были пересмотреть укоренившееся мнение о происхождении серозного рака, локализованного в малом тазе. Следует признать, что, во-первых, маточная труба не просто яйцевод, а гораздо более важный орган в силу ее физиологической роли в жизнедеятельности женского организма. Даже такое таинство природы, как оплодотворение, происходит именно в этом органе, что говорит об уникальности внутренней среды этой анатомической структуры со своими особенностями иммунной и гормональной систем. Во-вторых, в патогенезе опухолей немаловажная роль принадлежит анатомической близости трубы и такого биологически активного органа, как яичник, а также тесному соприкосновению мюллерова эпителия с мезотелием яичника и брюшины. В-третьих, наиболее чувствительный отдел трубы, фимбриальный, постоянно подвергается различного рода агрессивным воздействиям — от инфекционных до аутоиммунных, участие которых в возникновении спорадического рака вполне вероятно.

С позиций изучения механизмов канцерогенеза рака яичников особенно интересно развитие пограничных форм опухоли как одного из этапов процесса малигнизации. Предполагается, что трансформация доброкачественных кист в пограничную форму опухоли наблюдается у 70–80% пациенток [20]. Очаги истинной ранней инвазии при серозных пограничных опухолях сходны с высококодифференцированными аденокарциномами, а при папиллярных ее формах гистологическое строение практически идентично. Эти морфологические наблюдения поддерживают модель, согласно которой высококодифференцированная аденокарцинома эволюционирует из «кист-включения», проходя стадию пограничной опухоли. Li J. с соавт. [25] провели большое морфологическое и иммунофенотипическое сравнение тканей «кист включения», поверхностного эпителия яичников, серозных опухолей (цистоаденом, пограничных и высококодифференцированных карцином) и эпителия фимбриального отдела маточных труб. По утверждению исследователей, подавляющее большинство нормального поверхностного эпителия яичника фенотипически идентично мезотелию брюшины (калретинин+ / тубулин- / PAX8-), а очаги клеток трубного фенотипа (калретинин- / тубулин+ / PAX8+) на поверхности яичника встречаются очень редко — около 4%. Но сам этот факт показывает, что эпителий трубы при регургитации способен имплантироваться на поверхности яичника и микроскопически имитировать герминальный мезотелий яичника. Эти данные вполне согласуются с теорией эндосальпингоза [21, 22].

Не менее интересные для клиницистов результаты были получены при молекулярно-генетическом исследовании низкокодифференцированных серозных опухолей яичников. Эти новообразования проявляют исключительно высокую степень генетических нарушений. Мутации генов *TP53*, в отличие от высококодифференцированных опухолей встречались в подавляющем числе опухолей, достигая 96%. При этом интенсивное окрашивание *p53* было одинаковым при раке яичников и интраэпителиальных карциномах слизистых маточных труб. Вероятно, *p53* — самый ранний признак, предшествующий образованию низкокодифференцированной серозной аденокарциномы маточной трубы. Мутации *TP53* встречаются с одинаковой частотой и у носителей мутаций *BRCA*, и у пациенток с ненаследственной опухолевой патологией. Это предполагает, что мутации *TP53* необходимы в генезе низкокодифференцированной опухоли, но недостаточны для запуска процесса малигнизации. Как известно, женщины с мутациями *BRCA1/2* имеют



повышенный риск заболевания раком яичников, который колеблется от 30 до 70%. Во многих исследованиях была обнаружена потеря гетерозиготности *BRCA* на ранних стадиях серозного рака яичников, интраэпителиальной карциномы маточной трубы, и даже в некоторых случаях эпителиальных «кист включения» в яичниках у пациенток, оперированных с профилактической целью. Соответственно, потеря функции *BRCA* также является ранним признаком в генезе низкодифференцированной серозной аденокарциномы [23].

Суммируя все вышесказанное, можно прийти к выводу, что, вероятно, существуют два варианта развития т.н. серозного рака яичников. Первый, когда слущивающийся из маточной трубы мюллеров эпителий имплантируется на поверхности яичника в виде очагов эндосальпингоза, эндометриоза и «кист включения», из которых вначале возникают доброкачественные, пограничные, высокодифференцированные, а в случае мутации *TP53* — низкодифференцированные опухоли яичников (10%). Этот же эпителий может быть и причиной возникновения опухоли брюшинного покрова. Особенность этих опухолей — распространение незлокачественных клеток задолго до формирования злокачественного процесса. Первое поколение — это клетки, представленные однослойным эпителием цистаденом, — обнаруживаются в виде имплантатов по брюшине в 8,4% наблюдений. При пограничных кистозно-солидных опухолях диссеминация регистрируется уже в 52%, а при папиллярных формах опухоли достигает 81%! На следующем этапе развития опухоли — раке, распространенность еще выше: более 96,9% [24]. Второй путь подразумевает имплантирование уже малигнизированного эпителия фимбриального отдела маточной трубы, когда опухолевые клетки активно инвазируют в подлежащую строму яичника или брюшины. В подобных случаях отмечается значительная агрессивность

и распространенность процесса, но, что примечательно, при минимальных, практически незримых очагах первичной опухоли в трубе.

Основываясь на полученных данных, можно считать вполне логичным предположение, что эпителий маточной трубы — источник предопухолевых и опухолевых процессов у женщин, неотягощенных онкологической наследственностью, не говоря уже о больных с мутациями *BRCA1/2*. Эпидемиологические исследования показали, что перевязка маточных труб и профилактическая аднексэктомия у пациенток с отягощенной наследственностью кардинально снижает число больных раком яичников на 70% и 97%, соответственно, т.е. такая тактика абсолютно оправданна. Наши познания в патогенезе серозного рака малого таза нельзя назвать удовлетворительными, впрочем, как и современные методы ранней диагностики, и особенно лечения. Поэтому с позиций клиницистов может возникнуть вполне резонное предложение: удаление маточных труб во время стандартных гинекологических операций (миомы матки, кисты яичников и т.п.) можно считать целесообразным в профилактике серозного, наиболее частого и агрессивного рака органов малого таза. Позволит ли эта процедура снизить число злокачественных опухолей яичников, возникших на фоне спорадических мутаций, а заодно и недиагностированных герминальных? По всей вероятности, да.

Хотя приведенные в статье факты участия эпителия маточной трубы в развитии рака яичников, безусловно, интересны и основаны на клинических, патологических и молекулярно-генетических доказательствах, но все же для этого еще потребуются перспективные разносторонние исследования. Результаты исследований, связанных с этиопатогенезом других форм т.н. рака яичников и рака брюшины, не менее интригующие, они будут рассмотрены в следующих публикациях.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Jemal A, Bray F, Center M.M., Ferlay J., Ward E., Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J. Clin* 2011, 61:69–90.
2. Jemal A., Siegel R., Ward E., Hao Y., Xu J., Murray T., Thun M.J. Cancer statistics, 2008. *CA Cancer J. Clin* 2008, 58:71–96.
3. Colgan T.J., Murphy J., Cole D.E., Narod S., Rosen B. Occult carcinoma in prophylactic oophorectomy specimens: prevalence and association with *BRCA* germline mutation status. *Am J. Surg Pathol* 2001, 25:1283–1289.
4. Korner M., Burckhardt E., Mazzucchelli L. Different proportions of aneusomic cells in ovarian inclusion cysts associated with serous borderline tumours and serous highgrade carcinomas support different pathogenetic pathways. *J. Pathol* 2005, 207:20–26.
5. Malpica A., Deavers M.T., Lu K., Bodurka D.C., Atkinson E.N., Gershenson D.M., Silva E.G. Grading ovarian serous carcinoma using a two-tier system. *Am J. Surg Pathol*. 2004, 28:496–504.

6. Kurman R.J., Shih Ie M. Molecular pathogenesis and extraovarian origin of epithelial ovarian cancer-shifting the paradigm. *HumPathol* 2011, 42:918–931.
7. Cheng W., Liu J., Yoshida H., Rosen D., Naora H. Line ageinfidelity of epithelial ovarian cancers is controlled by HOX genes that specify regional identity in the reproductive tract. *Nat Med* 2005, 11:531–537.
8. Bowen N.J., Logani S., Dickerson E.B., Kapa L.B., Akhtar M., Benigno B.B., McDonald J.F. Emerging roles for PAX8 in ovarian cancer and endosalpingeal development. *GynecolOncol* 2007, 104:331–337.
9. Fleming J.S., Beaugie C.R., Haviv I., Chenevix-Trench G., Tan O.L. Incessant ovulation, inflammation and epithelial ovarian carcinogenesis: revisiting old hypotheses. *Mol Cell Endocrinol* 2006, 247:4–21.
10. Auersperg N., Wong A.S., Choi K.C., Kang S.K., Leung P.C. Ovarian surface epithelium: biology, endocrinology, and pathology. *Endocr Rev* 2001, 22:255–288.
11. Bhuyan P., Mahapatra S., Sethy S., Parida P., Satpathy S. Extraovarian primary peritoneal papillary serous carcinoma. *Arch Gynecol Obstet* 2010, 281:561–564.
12. Lauchlan S.C. The secondary Mullerian system. *Obstet Gynecol Surv* 1972, 27:133–146.
13. Kindelberger D.W., Lee Y., Miron A., Hirsch M.S., Feltmate C., Medeiros F., Callahan M.J., Garner E.O., Gordon R.W., Birch C., et al. Intraepithelial carcinoma of the fimbria and pelvic serous carcinoma: evidence for a causal relationship. *Am J Surg Pathol* 2007,31:161–169.
14. Medeiros F., Muto M.G., Lee Y., Elvin J.A., Callahan M.J., Feltmate C., Garber J.E., Cramer D.W., Crum C.P. The tubal fimbria is a preferred site for early adenocarcinoma in women with familial ovarian cancer syndrome. *Am J SurgPathol* 2006, 30:230–236.
15. Zweemer R.P., vanDiest P.J., Verheijen R.H., Ryan A., Gille J.J., Sijmons R.H., Jacobs I.J., Menko F.H., Kenemans P. Molecular evidence linking primary cancer of the fallopian tube toBRCA1 germline mutations. *Gynecol Oncol* 2000; 76:45–50.
16. Piek J.M., van Diest P.J., Zweemer R.P., Jansen J.W., Poort-Keesom R.J., Menko F.H., Gille J.J., Jongma A.P., Pals G., Kenemans P., Verheijen R.H. Dysplastic changes in prophylactically removed Fallopian tubes of women predisposed to developing ovarian cancer. *J. Pathol.* 2001, 195:451–456.
17. Salvador S., Rempel A., Soslow R.A., Gilks B., Huntsman D., Miller D. Chromosomal instability in fallopian tube precurs or lesions of serous carcinoma and frequent monoclonality of synchronous ovarian and fallopian tube mucosal serous carcinoma. *Gynecol Oncol* 2008, 110:408–417.
18. Carlson J.W., Miron A., Jarboe E.A., Parast M.M., Hirsch M.S., Lee Y., Muto M.G., Kindelberger D., Crum C.P. Serous tubal intraepithelial carcinoma: its potential role in primary peritoneal serous carcinoma and serous cancer prevention. *J ClinOncol* 2008, 26:4160–4165.
19. Salani R., Kurman R.J., Giuntoli R. 2nd, Gardner G., Bristow R., Wang T.L., Shih I.M., Assessment of TP53 mutation using purified tissue samples of ovarian serous carcinomas reveals a higher mutation rate than previously reported and does not correlate with drug resistance. *Int J. Gynecol Cancer* 2008, 18:487–491.
20. Dehari R., Kurman R.J., Logani S., et al. The Development of High-grade Serous Carcinoma From Atypical Proliferative (Borderline) Serous Tumors and Low-grade Micropapillary Serous Carcinoma: A Morphologic and Molecular Genetic Analysis. *AmJSurgPathol.* 2007; 31:1007–1012.
21. Dubeau L. The cell of origin of ovarian epithelial tumours. *Lancet Oncol* 2008, 9:1191–1197.
22. Crum C.P. Intercepting pelvic cancer in the distal fallopian tube: theories and realities. *Mol Oncol* 2009, 3:165–170.
23. Norquist B.M., Garcia R.L., Allison K.H., Jokinen C.H., Kernochnan L.E., Pizzi C.C., Barrow B.J., Goff B.A., Swisher E.M. The molecular pathogenesis of hereditary ovarian carcinoma:alterations in the tubal epithelium of women with BRCA1 and BRCA2 mutations. *Cancer.* 2010, 116:5261–5271.
24. Прокопенко П.Г., Борисенко С.А., Полторанина В.С., Шелепова В.М., Терентьев А.А.. Опухоли яичников: особенности эволюции, распространения, диагностики и профилактики. Опухоли женской репродуктивной системы. 2011. № 1. С. 63–69.
25. Li J., Abushahin N., Pang S., Xiang L., Chambers S.K., Fadare O., Kong B., Zheng W.: Tubal origin of ‘ovarian’ low-grade serous carcinoma. *Mod Pathol.* 2011, 24:1488–1499.