

ДВА ПУТИ РАЗВИТИЯ СЕРОЗНОГО РАКА ЯИЧНИКОВ

К.И. Жордания, Ю.Г. Паяниди, Е.В. Калиничева

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

В статье рассматривается гипотеза о роли эпителия маточной трубы в патогенезе серозного рака яичников, основанная на морфологических и молекулярно-генетических исследованиях. Традиционно принято считать, что рак яичников развивается из поверхностного эпителия яичника (мезотелия) или так называемых «кист включения». Сравнительно недавно были получены весьма убедительные данные о больных серозным раком яичников с герминальными мутациями BRCA1/2, у которых в фимбриальных отделах маточных труб были обнаружены серозные внутриэпителиальные карциномы. Основываясь на полученных данных, можно считать вполне логичным предположение, что эпителий маточной трубы — источник предопухолевых и опухолевых процессов как у женщин, неотягощенных онкологической наследственностью, так и у больных с мутациями BRCA1/2.

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

TWO WAYS OF THE DEVELOPMENT OF SEROUS EPITHELIAL «OVARIAN» CANCER

K.I. Zhordania, Yu.G. Payanidi, E.V. Kalinicheva

Federal State Budgetary Institution «N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center»
of the Russian Academy of Medical Sciences, Russia, Moscow

The review article examines the hypothesis on the role of fallopian tube epithelium in the etiopathogenesis of serous ovarian cancer which is based on morphological and molecular genetic studies. It has been traditionally assumed that ovarian cancer develops from ovarian surface epithelium (mesothelium) or so-called «inclusion cysts». Compelling evidence that have been obtained relatively recently confirms the presence of serous intraepithelial carcinomas in fimbriae of fallopian tubes in patients with serous ovarian cancer who had germinal BRCA1/2 mutations. Based on these findings it appears reasonable to suggest that the fallopian tube epithelium is the true source of preneoplastic and neoplastic processes both in women who are not burdened with hereditary cancer and in patients with BRCA1/2 mutations.

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

Рак яичников — одна из самых трудных проблем для онкологов всего медицинского мира. За последние 30 лет выживаемость больных этой патологией увеличилась лишь на 13%. 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. Во всем мире ежегодно у 225 500 женщин диагностируется рак яичников и более 140 000 из них умирают [1, 17]. Онкологам известно, что к столь удручающим показателям приводят отсутствие высокочувствительных методик, позволяющих поставить диагноз на самых ранних стадиях

процесса, и как следствие этого — подавляющее количество впервые выявленных запущенных форм, при которых прогноз заболевания крайне неудовлетворителен [15]. Совершенно очевидно, что серьезное препятствие для ранней диагностики злокачественных опухолей яичника — низкий уровень нашего понимания всех этапов морфогенеза опухолей. Если при раке шейки матки, опухолях наружных половых органов, желудка и кишечника в силу их анатомической доступности можно проследить практически все этапы развития опухоли, то предопухолевые процессы в придатках матки практически неизвестны.

Яичник по разнообразию возникающих в нем 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 только с учетом основных функций органа — созревание половых клеток и выработка половых гормонов (герминогенные и стромально-клеточные опухоли). Источниками опухолей самых разных гистологических направлений могут также служить ряд рудиментарных образований, сохраняющихся 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 крайне трудно. Все вышесказанное служит доказательством крайней сложности в понимании процессов в этом уникальном органе.

Как яичника, как традиционно мы привыкли думать, развивается из поверхностного эпителия яичника (мезотелия) или т. н. «кист включения». Основная масса гиперплазий эпителия, покрывающего яичник, возникает на фоне воспалительных и аутоиммунных процессов, чаще вызванных овуляцией. С другой стороны, нельзя забывать, что матка — единственный орган человеческого организма, напрямую связанный с брюшной полостью, и инфекция при определенных условиях вполне может преодолевать все защитные барьеры.

Один из главных этапов формирования злокачественной опухоли — метапластический процесс, приводящий к развитию различных типов опухолей (серозных, эндометриодных, светлоклеточных, переходноклеточных, Бреннера), которые морфологически сходны с эпителием маточных труб, матки, желудочно-кишечного тракта, цервикального канала, мочевого пузыря. У уверовавших в это онкологов в течение десятилетий была стойкая уверенность в незыблемости этих постулатов. Вероятно, поэтому успехи лечения и выживаемость пациенток, страдающих раком яичника, несмотря на все усилия в течение прошедших 20–30 лет, не впечатляют.

Связь гисто-морфогенеза с патогенезом развития опухолей яичников достаточно 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 чем писал еще J.F. Cohnheim в конце XIX века. Эта теория, к сожалению, в последнее время мало упоминается в литературе, хотя и не лишена здравого смысла. Еще М.Ф. Глазунов писал, что структура постнатальных эпителиальных разрастаний в области придатков матки отличается крайним 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 — источник части опухолей яичников, но, разумеется, не всех. Поэтому стал вполне понятен значительно возросший интерес онкологов к патологии граничащих с яичником соседних органов. Поводом для этого послужили сравнительно недавно полученные данные о больших серозном раке яичников с герминальными мутациями *BRCA1/2*, у которых в фимбриальных отделах маточных труб были обнаружены серозные внутриэпителиальные карциномы [9].

Как известно, у большинства больных (около 80%) гистологическая форма опухоли представлена серозной аденокарциномой — типичной формой для 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, эндометриодными, светлоклеточными, муцинозными карциномами и злокачественными опухолями Бреннера. Эта группа опухолей обычно менее агрессивна, чаще они диагностируются на ранних стадиях развития. У них редко встречаются *TP53* мутации, но часто — мутации *KRAS*, *BRAF*, *ERBB2*, *PTEN*, *CTNNB1*, *PIK3CA*, *ARID1A* и *PPP2R1A*.

Считается, что опухоли типа I развиваются поэтапно, поэтапно — от серозных цистоаденом

к пограничным опухолям, и только в дальнейшем приобретают злокачественный характер [19, 24]. 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%), *BRCAl/2*, характерным диким типом *KRAS* и выраженной генетической нестабильностью [18]. Считается, что этот вариант опухолей развивается «de novo» из поверхностного эпителия яичника, инклюзионных кист. 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 очень важно как с биологической, так и клинической точек 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 раку 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 [2, 3, 4]. И наконец, встречаемые в «кистах включения» секреторные клетки маточной трубы, естественно, никак не могут происходить из мезотелия яичника, даже несмотря на пластичность и полипотентность последнего, способного достаточно легко дифференцироваться в различные клеточные структуры [10, 19]. Кроме того, морфологически подтвержденный т. н. «рак яичников» может проявиться в брюшной по-

лости у пациенток, которым по тем или иным причинам, не связанным с онкологической патологией, яичники были удалены ранее. И это далеко не единичные наблюдения [24].

Как известно, покрывающий яичник эпителий — продолжение мезотелия органов брюшной полости и эмбриологически, как говорилось выше, значительно отличается от Мюллерова эпителия. С этих позиций подкупает теория, высказанная еще в 1972 г. Lauchlan S.C., 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, структуре яичника, инклюзионных, параовариальных кистах, эндосальпингозах, эндометриозах, эндометриозах, которые вполне могут стать вероятным источником опухоли [20].

Ключевым моментом теории Lauchlan S.C. является предположение, что все опухоли с фенотипом Мюллерова эпителия (серозные, эндометриоидные и мезонефроидные) происходят непосредственно из клеток «вторичной мюллеровской 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 достаточно простая, гипотеза — весомый аргумент против известной теории, согласно которой рак происходит только из покрывающего яичник эпителия. Правда, автор не объясняет, какие именно факторы способствуют трансформации одной ткани в другую и какова истинная роль метаплазии в этом процессе.

С этой точки зрения необходимо обратить внимание и на весьма неожиданные факты, полученные исследователями в последние годы. 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, 23]. Как говорилось выше, впервые обратили внимание на возможную роль

маточной трубы в этиопатогенезе рака яичников у женщин с мутациями генов *BRCA1/2*. После профилактической тубовариоэктомии в исследованных тканях яичников у больных с мутациями *BRCA1,2* частота поражения карциномой встречалась от 2 до 17%, причем дисплазия эпителия была обнаружена в 100% наблюдений именно в фимбриальном отделе маточных труб [29]. 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. et al. были получены результаты, свидетельствующие о том, что у 50% женщин с этими мутациями, подвергнутых профилактической сальпинго-оофорэктомии, отмечалась ярко выраженная морфологическая близость описываемых дисплазий слизистых маточных труб и серозных низкодифференцированных опухолей яичников [26]. Спустя несколько лет после этого для многих стали еще одной неожиданностью результаты исследования Salvador S. с соавт., которые показали, что у 35–70% больных уже несемейным «раком яичников» и перитонеальной низкодифференцированной серозной карциномой были обнаружены интраэпителиальные карциномы в маточных трубах [28]. 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 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 являются метастазами рака маточных труб в яичниках. Известны немногочисленные наблюдения низкодифференцированных серозных аденокарцином, которые возникли на яичнике из пограничных опухолей «*de novo*», что, вероятно, требует своего дальнейшего объяснения. Может быть, поэтому и оправдано их название — «опухоли с неясным злокачественным потенциалом» [2].

Нормальный эпителий маточной трубы состоит из двух типов клеток: реснитчатых и се-

креторных. Возникает вопрос: какие клетки слизистой маточных труб могут подвергаться малигнизации? По всей вероятности, источником первичных интраэпителиальных карцином труб, 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 (HMFG2-, LhS28+) клеток «*in vitro*». В культуре тканей клеток эпителия маточной трубы отмечалась экспрессия рецепторов к эстрогену, прогестерону, цитокератинам и представлены были HMFG2+, LhS28 фенотипом, характерным для секреторных клеток эпителия.

Добавление в культуру 17β-эстрогена вызывало резкое смещение баланса в сторону реснитчатых клеток. Эти исследования чрезвычайно интересны, и вот почему. Факт влияния гормонов на эпителий маточных труб «*in vitro*» можно предположительно связать с уменьшением числа больных раком яичников, длительно принимающих 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 высокодифференцированных злокачественных опухолях.

Для низкодифференцированного рака (тип II) типичны часто выявляемые мутации p53 во всех тканях. Мутация гена *TP53* наблюдается 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 проявляются генотоксическое воздействие и мутации p53, вызывающие дисплазию эпителия маточной трубы с трансформацией в интраэпителиальную карциному, с дальнейшим развитием низкодифференцированного серозного рака [27]. Таким образом, выявленные дисплазии маточной трубы на самом деле — первичный процесс, а опухоль яичников — ее метастазы, а не истинный первичный рак яичников.

Поскольку фаллопиева труба предстала 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 маточной трубы (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 неоспоримо.

С позиций изучения механизмов канцерогенеза рака яичников особенно интересно развитие пограничных форм опухоли как одного из этапов процесса малигнизации. Предполагается, что трансформация некоторых доброкачественных кист в пограничную форму опухоли наблюдается у 70–80% пациенток [7, 17]. Очаги истинной ранней инвазии при серозных пограничных опухолях весьма 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. [21] 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 уже 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 [6, 8].

Не менее интересные для клиницистов результаты были получены при молекулярно-генетическом исследовании низкодифференцированных 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. Отметим очень важный факт: признаки мутаций p53 встречаются с одинаковой частотой и у носителей мутаций *BRCA*, и у пациенток с ненаследственной опухолевой патологией. Это предполагает, что мутации *TP53* необходимы в генезе низкодифференцированной опухоли, но недостаточны для запуска процесса малигнизации. Как известно, женщины с мутациями *BRCA1/2* имеют повышенный риск заболеть 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. Последнее говорит, что потеря функции *BRCA* также еще один ранний признак в генезе низкодифференцированной серозной аденокарциномы [25].

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, высококодифференцированные, а в случае мутации *TP53* — низкодифференцированные опухоли яичников (10%)

и опухоли брюшинного покрова. Фактом, доказывающим такой механизм развития событий, становятся давно подтвержденные наблюдения распространения наружного эндометриоза за счет ретроградного попадания в брюшную полость. Кроме того, в составе эктопического эндометриоза, впрочем, как и в нормальном эндометрии, часто встречаются мультипотентные мезенхимальные стромальные клетки — предшественники, что теоретически ассоциируется со стволовыми опухолевыми клетками.

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. В связи с вышесказанным интересной особенностью диссеминатов по брюшине является распространение клеток задолго до формирования злокачественного процесса. Первое поколение — это клетки, представленные однослойным эпителием цистоаденом, 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% [9].

Основываясь на полученных данных, можно считать вполне логичным предположение, что эпителий маточной трубы — один из источников предопухолевых и опухолевых процессов как у женщин, неотягощенных онкологической наследственностью, так и у больных с мутациями *BRCA1/2*. Подтверждением этого могут служить эпидемиологические исследования, сви-

детельствующие, что одна перевязка маточных труб, а также профилактическая аднексэктомия у пациенток с отягощенной наследственностью кардинально снижает число больных раком яичников на 70% и 97% [15] соответственно.

Наши познания в патогенезе серозного рака, впрочем, как и остальных форм опухолей придатков матки, нельзя назвать удовлетворительными. Да и современные методы ранней диагностики, и особенно лечения, далеки от совершенства. Поэтому с позиций клиницистов может возникнуть вполне резонное предложение: при аргументированном согласовании рекомендовать пациенткам, выполнившим свою детородную функцию, профилактически удалять маточные трубы во время стандартных гинекологических операций (миомы матки, кисты яичников и т.д.), что можно считать целесообразным направлением в профилактике серозного, наиболее частого и агрессивного рака органов малого таза. Позволит ли эта процедура снизить число злокачественных опухолей яичников, возникших на фоне спорадических, а заодно и недиагностированных герминальных мутаций? По всей вероятности, да. Более того, некоторые авторы настроены более радикально, предлагая выполнять этим больным в пре- и менопаузальном периоде экстирпации матки с придатками. Учитывая, что матка с придатками, выполнив свою основную роль — деторождение, является мишенью еще и для целого ряда других опухолевых заболеваний (злокачественные опухоли яичников, шейки матки, эндометрия, сарком), то такая тактика не должна быть сброшена со счетов.

Приведенные в статье факты участия эпителия маточной трубы в развитии рака яичников, безусловно, интригующие и основаны на клинических, патологических и молекулярно-генетических доказательствах, но все же требуют более основательных исследований.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований женской половой сферы // Онкогинекология. — 2012. — № 1. — С. 18–23.
2. Жордания К.И., Хохлова С.В. Ранний рак яичников. Наш взгляд на проблему // Онкогинекология. — 2012. — № 1. — С. 51–58.
3. Лихтенштейн А.В., Жордания К.И. Раковые клетки: функциональная иерархия и взаимопревращения // Онкогинекология. — 2013. — № 3. — С. 15–19.
4. Паяниди Ю.Г., Казубская Т.П., Сельчук В.Ю. и др. Гормональная контрацепция и рак: за и против // Онкогинекология. — 2012. — № 3. — С. 10.

5. Прокопенко П.Г., Борисенко С.А., Полторанина В.С. и др. Опухоли яичников: особенности эволюции, распространения, диагностики и профилактики // Опухоли женской репродуктивной системы. — 2011. — № 1. — С. 63–69.
6. 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.
7. Bhuyan P., Mahapatra S., Sethy S., Parida P., Satpathy S.: Extraovarian primary peritoneal papillary serous carcinoma. *Arch Gynecol Obstet* 2010, 281:561–564.
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. 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.
10. 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.
11. 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.
12. Crum C.P.: Intercepting pelvic cancer in the distal fallopian tube: theories and realities. *Mol Oncol* 2009, 3:165–170.
13. 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.
14. Dubeau L.: The cell of origin of ovarian epithelial tumours. *Lancet Oncol* 2008,9:1191–1197.
15. 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.
16. 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.
17. Jemal A., Bray F., Center M.M., Ferlay J., Ward E., Forman D.: Global cancer statistics. *Cancer J Clin* 2011, 61:69–90.
18. 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.
19. 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.
20. Kurman R.J., Shih Ie M.: Molecular pathogenesis and extraovarian origin of epithelial ovarian cancer—shifting the paradigm. *HumPathol* 2011, 42:918–931.
21. Lauchlan S.C.: The secondary Mullerian system. *Obstet Gynecol Surv* 1972, 27:133–146.
22. 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.
23. 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.
24. 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; 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.
25. 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.
26. 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. *IntJGynecolCancer* 2008, 18:487–491.
27. 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.
28. Zweemer R.P., van Diest 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 to BRCA1 germline mutations. *GynecolOncol* 2000; 76:45–50.