

DOI: 10.18027/2224-5057-2019-9-3s1-9-14

Цитирование: Асатурова А.В. Источники происхождения серозных карцином яичника высокой степени злокачественности. Злокачественные опухоли 2019; 3s1: 9-14

## ИСТОЧНИКИ ПРОИСХОЖДЕНИЯ СЕРОЗНЫХ КАРЦИНОМ ЯИЧНИКА ВЫСОКОЙ СТЕПЕНИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОСТИ

А.В. Асатурова

ФГБУ «НЦАГиП им. В.И. Кулакова Минздрава России», Москва, Россия  
Для корреспонденции: a.asaturova@gmail.com

**Резюме:** Карциномы яичников — одно из ведущих заболеваний среди причин смертности женщин по всему миру. Ранняя диагностика данных опухолей затруднена в первую очередь из-за неопределенности в отношении источника их возникновения. В настоящее время двумя основными конкурирующими теориями происхождения серозных карцином яичника высокой степени злокачественности являются теории, рассматривающие в качестве источника развития этих опухолей поверхностный эпителий яичника и эпителий маточной трубы. В данной статье приведены доказательства обоснованности обеих теорий. Приводится обоснование выделения переходных зон между фимбриальным отделом маточной трубы, мезотелием брюшины и поверхностным эпителием яичника в качестве альтернативного источника происхождения серозных карцином яичника высокой степени злокачественности. Теория переходных зон, имеющих общее эмбриональное развитие, может стать объединяющей, нивелирующей недостатки каждой из ныне существующих.

**Ключевые слова:** серозная карцинома яичника, маточная труба, поверхностный эпителий яичника, переходная зона

Карциномы яичников — это одно из ведущих заболеваний среди причин смертности женщин по всему миру. В 70–80% случаев карциномы яичников имеют серозный фенотип, преобладают среди серозных карцином опухоли высокой степени злокачественности, которые преимущественно диагностируются на III–IV стадиях. Ранняя диагностика данных опухолей затруднена в первую очередь из-за неопределенности в отношении источника их возникновения. В настоящее время двумя основными конкурирующими теориями происхождения серозных карцином яичника высокой степени злокачественности (СКЯВСЗ) считаются теории, рассматривающие в качестве источника развития этих опухолей поверхностный эпителий яичника (ПЭЯ) и эпителий маточной трубы. Каждая из этих теорий имеет свои преимущества и недостатки. Появились работы, в основе которых лежит предложение объединить их, выделяя в качестве источника происхождения СКЯВСЗ так называемые переходные зоны в области маточной трубы, яичника и мезотелия брюшины, где происходит «стык» разных типов эпителия — ПЭЯ, эндосальпинкса и мезотелия. Данная статья посвящена обзору сильных и слабых сторон каждой из названных теорий.

### ТЕОРИЯ ПРОИСХОЖДЕНИЯ СЕРОЗНЫХ ОПУХОЛЕЙ ЯИЧНИКА ИЗ ЭПИТЕЛИЯ МАТОЧНОЙ ТРУБЫ

Теория происхождения серозных опухолей яичника из эпителия маточной трубы существует не так давно, но уже накоплен большой объем информации, касающейся различных аспектов развития опухоли из эндосальпинкса. Впервые эпителий фимбриального отдела маточной трубы был рассмотрен в качестве источника развития СКЯВСЗ J. Piek et al. [29], описавшими у женщин, предрасположенных к раку яичников, предшественник данных опухолей — серозную трубную интраэпителиальную карциному (СТИК) в сочетании с инвазивной серозной карциномой маточной трубы, имеющей значительное сходство с СКЯВСЗ. При этом изменения яичников у этих женщин обнаружены не были. Кроме того, патологические изменения у них выявлены в основном в фимбриальном конце маточной трубы и крайне редко обнаруживались в других ее отделах, что позднее подтвердили и другие авторы [10, 26, 45]. Дополнительные исследования, проведенные с использованием протокола тотального исследования маточной трубы, а также изучение молекулярно-генетических особенностей СТИК и сопутствующих СКЯВСЗ позволили получить результаты, в настоящее время лежащие в основе доказательств теории «трубного» происхождения серозных карцином яичника: 1. До настоящего времени не выявлены такие ранние предшественники серозных карцином в яичнике и (или) брюшине, которые можно было бы рассматривать в качестве однозначных источников

## Обзоры и аналитика

развития данного вида опухоли [21]; 2. Обнаружение СТИК (в том числе с признаками мутации в гене TP53) при отсутствии карциномы яичника с генетической предрасположенностью к карциноме яичника или без нее [6, 7, 22]; 3. При профилактической сальпингоовариоэктомии СТИК выявляется чаще, чем неопастические изменения в яичнике у женщин с генетической предрасположенностью к карциноме яичников (BRCA1/2 мутациями) [11, 26, 31]; 4. СТИК возникает как поражение, сопутствующее практически исключительно только серозным карциномам яичника и не встречается в сочетаемости с другими гистотипами карцином яичника [32, 33]; 5. Фимбриальный отдел маточной трубы, находящийся в непосредственной близости к поверхности яичника/брюшине, является наиболее частым местом локализации СТИК [26, 40]. Отмечается наиболее частое сочетание СТИК с серозными карциномами яичника (до 70%), перитонеальными карциномами (до 50%), карциномами маточных труб [8, 16, 32, 33]; 6. Обнаруживается высокая встречаемость идентичных мутаций гена TP53 в СТИК и областях эпителия маточной трубы выраженной экспрессией p53 (p53-signature) и ткани сопутствующих серозных перитонеальных карцином и СКЯВСЗ [8, 16, 19]; 7. Выявляется анеусомия по множеству хромосом в изолированном атипическом/диспластическом эпителии СТИК [36]. Обнаруживаются значительные различия в длине теломер между СТИК и сопутствующей серозной СКЯВСЗ (если бы СТИК являлись метастазами НСЗ яичника/брюшины, то эпителий в данной зоне имел бы такую же длину теломер) [20]; 8. Профайлинг генов в карциномах маточной трубы и яичника идентичен [43]; 9. Профайлинг генов серозной карциномы яичника более близок к профайлингу, характерному для неизмененного эпителия маточной трубы, нежели для неизмененного ПЭЯ [25]. Опираясь на данные факты, сторонники теории происхождения серозных карцином яичника из эпителия фимбриального отдела маточных труб разработали схему патогенеза серозных карцином яичника и пограничных опухолей. В качестве последовательных этапов развития СКЯВСЗ было предложено рассматривать формирование разрастания секреторных клеток (РСК, англ. SCOUT), p53 — signature, серозного трубного интраэпителиального поражения и СТИК.

## ТЕОРИЯ ПРОИСХОЖДЕНИЯ СКЯВСЗ ИЗ ПОВЕРХНОСТНОГО ЭПИТЕЛИЯ ЯИЧНИКА

Данная теория предполагает, что клетки ПЭЯ в результате репарации дефекта после овуляции или инвагинации в корковый слой яичника формируют инклюзионные кисты, эпителий которых под действием стромальных факторов может подвергаться неопластической трансформации. В качестве доказательства данной теории приводятся следующие доводы:

### 1. Эмбриологический аспект

Известно, что эмбриональным источником маточных труб является Мюллеров проток, в то время как ПЭЯ представляет собой модифицированный мезотелий. При этом обычно не уделяется достаточного внимания тому факту, что Мюллеров проток также имеет мезотелиальное происхождение, поскольку происходит из того же плюрипотентного эмбрионального целомического эпителия, который, в конечном счете, дифференцируется в перитонеальную выстилку различных полостей [1]. На ранних этапах развития Мюллеров проток формируется как инвагинация или складки целомического эпителия, покрывающего мезонефрос, который прилежит к развивающемуся яичнику (рис. 1) [18, 34].

Кроме того, стоит отметить, что и ПЭЯ, и Мюллеров проток не только имеют общих предшественников — области, в которых располагаются их эмбриональные зачатки, лежат очень близко друг к другу. Этот факт позволяет предположить, что они изначально принадлежат к одной плюрипотентной целомической области и обладают схожим потенциалом к развитию по разным путям дифференцировки [1, 2, 37]. Столь близкие взаимоотношения в процессе эмбрионального развития между ПЭЯ и фимбриальным эпителием маточной трубы могут объяснить, почему метаплазия и неоплазия ПЭЯ ведут к формированию именно Мюллерова фенотипа клеток, а не какого-либо другого.

### 2. Возможность метаплазии ПЭЯ

Известно, что для способности к метаплазии клетки эпителиального слоя должны сохранять свойства стволовости, в том числе плюрипотентность. Существуют доказательства сохранения ПЭЯ таких свойств, включая экспрессию таких важных маркеров стволовости как Oxt4 и NANOG [5, 13, 14, 42]. Также известно, что ПЭЯ способен структурно и функционально перестраиваться в клетки с фибробластоподобным фенотипом под воздействием

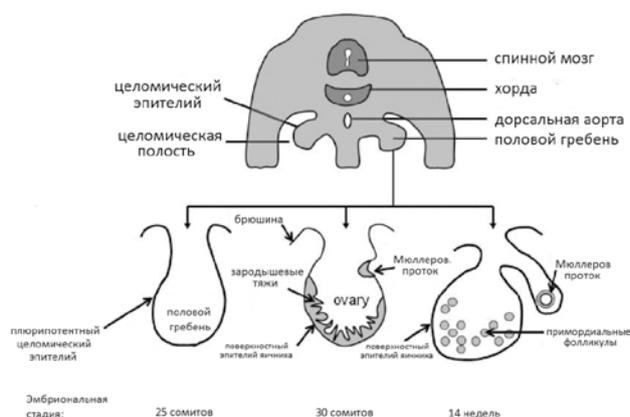


Рисунок 1. Этапы эмбрионального развития яичника и Мюллерова протока.

изменения микроокружения и факторов роста [1, 35]. Кроме того, потенциальная возможность ПЭЯ подвергаться метоплазии была продемонстрирована при наблюдении трансформации плоского эпителия в цилиндрический, сопровождающейся изменением не только морфологии эпителия [27], но и его функции, что подтверждалось появлением экспрессии таких трубных маркеров как E-cadherin, Epcam, специфичного для маточной трубы гликопротеина OVGP1 в цилиндрических клетках в пределах одной инклюзионной кисты [3]. Также при изучении инклюзионных кист в яичниках с сопутствующей серозной неоплазией в выстилающем эпителии была выявлена экспрессия PAX2 и PAX8, причем не только в клетках с трубным фенотипом, но и в плоских клетках, а клетки, негативные в отношении данных маркеров, соседствовали с PAX2- и PAX8-позитивными клетками, что свидетельствует в пользу возможной метоплазии ПЭЯ [28]. Данные наблюдения ставят под сомнение тот факт, что наличие инклюзионных кист с трубным фенотипом связано со сращиванием трубного эпителия с поверхности маточной трубы, его имплантацией и погружением в корковый слой яичника [2]. Исследователи не всегда принимают во внимание тот факт, что ПЭЯ теряет свои мезенхимальные характеристики при инвагинации ПЭЯ в корковый слой и формировании инклюзионных кист. Следует учитывать, что клетки ПЭЯ, попадая в другое (стромальное) микроокружение, подвергаются значительным изменениям, которые потенцируются различными стромальными биологически активными веществами. Считают, что они способны модифицировать клеточную дифференцировку и принимать участие в неопластической трансформации. Другим источником таких БАВ (помимо стромы яичника) может служить секрет, содержащийся в самих инклюзионных кистах. Известно, что ПЭЯ в норме синтезирует множество БАВ, включая цитокины (IL-1, IL-6, M-, G- и GM-CSF), факторы роста (TGFbeta, TNFalpha) и гормоны (ингибин) [1]. Эти агенты диссемируются в брюшной полости в норме, если экскретируются ПЭЯ с поверхности яичника, но внутри инклюзионных кист они могут достигать высоких концентраций, в значительной степени потенцирующих их эффект.

### 3. Наличие предшественников серозных карцином в яичнике

Обычно сторонники «трубной» теории игнорируют исследования, подтверждающие наличие предшественников серозных карцином в яичнике [44], однако опубликовано немало работ, подтверждающих, что они все-таки существуют, в том числе у женщин — носительниц BRCA1 мутаций. Изменения эпителия с мезотелиальным фенотипом, выстилающего инклюзионные кисты, рассматриваемые в качестве ранних предшественников карцином, были впервые описаны R. Scully [39]. В. Pothuri et al. [30] выявили диспластические изменения эпителия, а также опухолевые клетки карциномы на начальных стадиях, прилежащие

к нормальному ПЭЯ, выстилающему инклюзионные кисты. Данные о пренеопластической трансформации ПЭЯ были получены и на молекулярном уровне. Так, в морфологически измененном и прилежащем к нему нормальному ПЭЯ были выявлены изменения сигнального пути PI3K/Akt, утрата базальной мембраны и супрессора опухолевого роста Dab2, гиперэкспрессия COX-2 и т.д. [17]. Также, что особенно важно, в нормальном ПЭЯ и в ПЭЯ, прилежащем к диспластически измененным участкам и карциномам, выявлено изменение экспрессии p53 с сопутствующими мутациями в гене TP53 или без них [30]. Такие участки ПЭЯ можно рассматривать в качестве аналога p53-signature, которые считаются предшественниками серозных карцином в маточной трубе [23]. Возможно, одним из главных аргументов против ПЭЯ, как источника СКЯВСЗ, является тот факт, что признаки неопластического процесса на ранних стадиях обнаруживаются в яичнике довольно редко, несмотря на то, что СКЯВСЗ — это одна из наиболее распространенных злокачественных опухолей яичника. В связи с этим противники данной теории полагают, что если СКЯВСЗ, происходящие из ПЭЯ, и существуют, то доля их ничтожна мала. Обычно исследователи, придерживающиеся такой точки зрения, склонны полагать, что столь незначительно число выявляемых в яичнике СКЯВСЗ на ранних этапах можно объяснить тем, что их источник находится в маточной трубе и прямым предшественником СКЯВСЗ является СТИК [24]. В то же время немаловажным фактором можно считать то, что при одновременном обнаружении СКЯВСЗ в яичнике и СТИК в маточной трубе опухоль в яичнике достигает значительных размеров и распространяется на прилежащие ткани, при этом величина поражения в маточной трубе весьма мала. Сторонники «трубной» теории объясняют это тем, что клетки из области СТИК обладают медленным неинвазивным ростом, пока располагаются в маточной трубе, и приобретают агрессивные свойства, попадая в микроокружение яичниковой стромы, вероятно в результате различных БАВ, точное действие которых пока не до конца изучено [38]. Если предположить, что предшественник СКЯВСЗ все-таки локализуется в инклюзионных кистах, высланных мезотелием, клетки эпителиальной выстилки в таком случае начинают подвергаться воздействию названных выше БАВ очень быстро и, таким образом, период существования самых ранних предшественников СКЯВСЗ очень мал, в отличие от СТИК, которые могут долгое время существовать в маточной трубе без существенной прогрессии. Следовательно, верифицировать ранние этапы ВСЗ в яичнике гораздо сложнее.

### 4. Неопластическая трансформация ПЭЯ (экспериментальные данные)

Ряд экспериментальных моделей позволил продемонстрировать, что ПЭЯ способен выступать источником СКЯВСЗ. В тех исследованиях, где в качестве биологических моделей использовали грызунов, опухоли развивались

## Обзоры и аналитика

как из клеток ПЭЯ [9, 12, 13], так и из клеток маточных труб [41]. СКЯВСЗ также были получены на клеточных культурах человеческого ПЭЯ [45] и в культурах эпителия трубного типа [15].

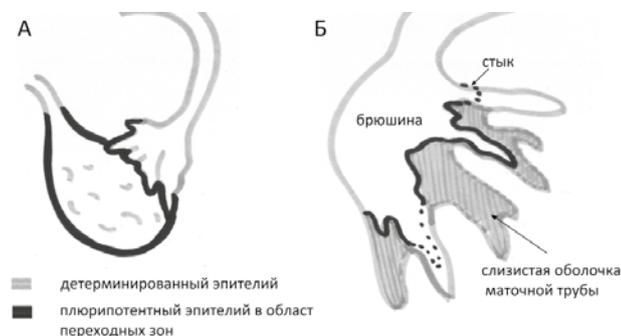
Таким образом, можно сделать заключение, что СКЯВСЗ могут развиваться и из трубного эпителия, и из ПЭЯ. Однако все ли клетки данных типов эпителия способны давать начало развитию опухоли? Очевидно, что нет. В последние годы были проведены работы, свидетельствующие о том, что существуют определенные локусы, клетки которых имеют большой потенциал для неопластической трансформации. Полагают, что данные локусы локализируются в переходных зонах между яичником, маточной трубой и брюшиной, где «стыкуются» два типа эпителия. Известно, что похожие зоны в области перехода пищевода в желудок и влагалищной части шейки матки в эндоцервикс являются местом наиболее частой локализации злокачественного процесса. Таким образом, трубно-перитонеальные, трубно-яичниковые и яичниково-перитонеальные переходные зоны в настоящее время являются объектом пристального внимания.

Наиболее важным аспектом в изучении данных зон можно считать эмбриональный аспект. Известно, что ПЭЯ, эпителий маточной трубы и мезотелий брюшины происходят из эмбрионального целомического эпителия, так называемого эмбрионального мезотелия, который является дериватом мезодермы и выстилает примитивную перитонеальную и тазовую полости, еще до развития яичников и полового гребня (рис. 1).

Изначально целомический эпителий имеет высокую степень плюрипотентности и обладает способностью дифференцироваться в разные ткани и органы. В процессе созревания большая часть плюрипотентного целомического эпителия разделяется на эмбриональные поля, которые вначале перекрывают друг друга, а потом становятся все более и более узкоспециализированными. В то время как ПЭЯ сохраняет определенную плюрипотентность, другие

части целомического эпителия становятся монопотентными, способными дифференцироваться только по одному пути, среди которых мезотелий различных участков перитонеальной полости, ПЭЯ, Мюллеров проток и его дериваты, мезонефрос и клетки фолликулов яичника (рис. 2А). Важно отметить, что Мюллеров проток формируется из инвагинаций целомического эпителия на участках, где он прилегает к будущему ПЭЯ. Таким образом, предшественники ПЭЯ и Мюллерова протока изначально представляют собой части общего мультипотентного эмбрионального поля. Однако в то время как дериваты Мюллерова протока становятся четко детерминированными (эпителий маточной трубы, эндоцервикс, эндоцервикс), ПЭЯ остается в более примитивном, полипотентном состоянии. Данную гипотезу об общности эмбрионального поля для ПЭЯ и фимбриального отдела маточной трубы подтверждают результаты, полученные при исследовании экспрессии маркеров дифференцировки в данных областях [2]. Также было показано, что клетки с прогениторными/стволовыми свойствами в значительной степени преобладают в фимбриальном отделе маточной трубы и в ПЭЯ, локализация которого близка к переходным зонам [4]. В других исследованиях продемонстрировано, что СТИК в большинстве случаев локализируются в непосредственной близости от трубно-перитонеальной переходной зоны (рис. 2Б) [40].

Еще одна работа посвящена изучению стволовых клеток в области переходной яичниково-перитонеальной зоны (в области ворот яичника) [13]. Авторы исследования выявили, что клетки ПЭЯ в данной области экспрессируют такие маркеры стволовости как ALDH1, LGR5, LEF1, CD133 и СК6В, а также демонстрируют повышение неопластического потенциала после инактивации опухолесупрессорных генов Trp53 и Rb1, которые играют наиболее важную роль в патогенезе СКЯВСЗ. Таким образом, А. Fleskin-Nikitin et al. полагают, что предрасположенность клеток в переходной зоне к неопластической трансформации может быть связана с наличием ниши стволовых клеток в данной области.



**Рисунок 2.** Схематическое изображение этапов эмбрионального развития яичника и Мюллерова протока.

А — взаимосвязь между клетками мезотелия брюшины, лежащей за пределами яичника, поверхностным эпителием яичника и эпителием маточной трубы, имеющими общее эмбриональное происхождение, Б — «стык» мезотелия брюшины, покрывающей маточную трубу, и эпителия фимбриального отдела

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Приведенные аргументы, свидетельствующие в пользу происхождения серозной карциномы яичника высокой степени злокачественности из поверхностного эпителия яичника и из эпителия фимбриального отдела маточной трубы, позволяют рассматривать каждый из этих эпителиев в качестве источников данного типа карцином яичника. Объединить эти теории могла бы теория переходных зон, в соответствии с которой источник серозной карциномы яичника высокой степени злокачественности лежит в области «стыка» двух типов эпителия между мезотелием брюшины, яичником и маточной трубой. Таким образом, клетки, дающими начало развитию опухоли, могут быть как клетки поверхностного эпителия яичника, так и клетки трубного эпителия, но они обязательно должны локализоваться в переходной зоне, которая имеет общее для данных

типов эпителия эмбриональное развитие и остается менее дифференцированной, чем эпителии остальных участков яичника и маточной трубы. Так, наличие общего эмбрионального предшественника для поверхностного эпителия яичника вблизи прилегания фимбрий и фимбриального отдела маточной трубы объясняет развитие идентичных серозных карцином яичника высокой степени злокачественности из клеток поверхностного эпителия яичника и эпителия маточной трубы в эксперименте, несмотря на их разный фенотип и принадлежность к разным органам. Также, данная теория объясняет невозможность развития серозной карциномы яичника высокой степени злокачественности из мезотелия брюшины, так как, в отличие от фимбриального эпителия маточной трубы и поверхностного эпителия яичника в области переходных зон, мезотелий имеет терминальную дифференцировку. Кроме того, не смотря на более высокое содержание секреторных клеток в ампуле маточной трубы по сравнению с фимбриальным отделом, именно в последнем чаще развиваются СТИК, поскольку он менее дифференцирован и содержит большее количество клеток с признаками стволовости. Следовательно, дальнейшее изучение молекулярно-генетических особенностей переходных зон в области маточной трубы, яичника и прилежащей брюшины может внести вклад в разработку систем ранней диагностики СКЯВСЗ и таргетной терапии данных опухолей.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Auersperg N., Wong A.S., Choi K.C., Kang S.K., Leung P.C. Ovarian surface epithelium: biology, endocrinology, and pathology // *Endocr. Rev.* 2001;22:255–88.
2. Auersperg N. Ovarian surface epithelium as a source of ovarian cancers: Unwarranted speculation or evidence-based hypothesis? // *Gynecol Oncol.* 2013; 130 (1):246–51.
3. Auersperg N. The origin of ovarian cancers — hypotheses and controversies // *FrontBiosci (Schol Ed).* 2013;5:709–19.
4. Auersperg N. The stem-cell profile of ovarian surface epithelium is reproduced in the oviductal fimbriae, with increased stem-cell marker density in distal parts of the fimbriae // *Int. J. Gynecol. Pathol.* 2013;32 (5):444.
5. Bowen N.J., Walker L.D., Matyunina L.V., Logani S., Totten K.A., Benigno B.B. et al. Geneexpression profiling supports the hypothesis that human ovarian surface epithelia are multipotent and capable of serving as ovarian cancer initiating cells // *BMC Med Genomics.* 2009;29 (2):71.
6. Callahan M.J., Crum C.P., Medeiros F., Kindelberger D.W., Elvin J.A., Garber J.E. et al. Primary fallopian tube malignancies in BRCA-positive women undergoing surgery for ovarian cancer risk reduction // *J. Clin. Oncol.* 2007;1 (25):3985–90.
7. Carcangiu M.L., Peissel B., Pasini B., Spatti G., Radice P., Manoukian S. Incidental carcinomas in prophylactic specimens in BRCA1 and BRCA2 germ-line mutation carriers, with emphasis on fallopian tube lesions: report of 6 cases and review of the literature // *Am. J. Surg. Pathol.* 2006;30 (10):1222–30.
8. Carlson J.W., Miron A., Jarboe E.A., Parast M.M., Hirsch M.S., Lee Y. et al. Serous tubal intraepithelial carcinoma: its potential role in primary peritoneal serous carcinoma and serous cancer prevention // *J. Clin. Oncol.* 2008, 26:4160–5.
9. Connolly D.C., Bao R., Nikitin A.Y., Stephens K.C., Poole T.W., Hua X. et al. Female mice chimeric for expression of the simian virus 40TAg under control of the MISIR promoter develop epithelial ovarian cancer // *Cancer Res.* 2003;15: 1389–97.
10. Crum C.P., 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.
11. Finch A., Shaw P., Rosen B., Murphy J., Narod S.A., Colgan T.J. Clinical and pathologic findings of prophylactic salpingo-oophorectomies in 159 BRCA1 and BRCA2 carriers // *Gynecol. Oncol.* 2006;100:58–64.
12. Flesken-Nikitin A., Choi K.C., Eng J.P., Shmidt E.N., Nikitin A.Y. Induction of carcinogenesis by concurrent inactivation of p53 and Rb1 in the mouse ovarian surface epithelium // *Cancer Res.* 2003;63:3459–63.
13. Flesken-Nikitin A., Hwang C.I., Cheng C.Y., Michurina T.V., Enikolopov G., Nikitin A.Y. Ovarian surface epithelium at the junction area contains a cancer-prone stemcell niche // *Nature* 2013;495:241–5.
14. Gamwell L.F., Collins O., Vanderhyden B.C. The mouse ovarian surface epithelium contains a population of LY6A (SCA-1) expressing progenitor cells that are regulated by ovulation-associated factors // *Biol. Reprod.* 2012;4 (87):80.
15. Jazaeri A.A., Bryant J. L., Park H., Li H., Dahiya N., Stoler M.H. et al. Molecular Requirements for Transformation of Fallopian Tube Epithelial Cells into Serous Carcinoma // *Neoplasia.* 2011;13 (10):899–911.
16. Kindelberger D.W., Lee Y., Miron A., Hirsch M.S., 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;31:161–9.
17. King S.M., Quartuccio S.M., Vanderhyden B.C., Burdette J.E. Early transformative changes in normal ovarian surface epithelium induced by oxidative stress require Akt upregulation, DNA damage and epithelial—stromal interaction // *Carcinogenesis.* 2013;34 (5):1125–33.
18. Kobayashi A., Shawlot W., Kania A., Behringer R.R. Requirement of Lim1 for female reproductive tract development // *Development* 2004;131:539–49.
19. Kuhn E., Kurman R.J., Vang R., Sehdev A.S., 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.
20. Kuhn E., Meeker A., Wang T.L., Sehdev A.S., Kurman R.J., Shih I. Shortened telomeres in serous tubal intraepithelial carcinoma: an early event in ovarian high-grade serous carcinogenesis // *J Pathol.* 2012;226 (3):421–6.

## Обзоры и аналитика

21. Kurman R.J., Shih Ie-M. Molecular Pathogenesis and Extraovarian Origin of Epithelial Ovarian Cancer. *Shifting the Paradigm // Hum. Pathol.* 2011;42 (7):918–31.
22. Lamb J.D., Garcia R.L., Goff B.A., Paley P.J., Swisher E.M. Predictors of occult neoplasia in women undergoing risk-reducing salpingo-oophorectomy // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2006;194 (6):1702–9.
23. Lee Y., Miron A., Drapkin R., Nucci M.R., Medeiros F., Saleemuddin A. et al. A candidate precursor to serous carcinoma that originates in the distal fallopian tube // *J Pathol.* 2007;211:26–35.
24. Li J., Fadare O., Xiang L., Kong B., Zheng W. Ovarian serous carcinoma: recent concepts on its origin and carcinogenesis // *J. Hematol. Oncol.* 2012;9:5–8.
25. Marquez R.T., Baggerly K.A., Patterson A.P. Liu J., Broaddus R., Frumovitz M. et al. Patterns of gene expression in different histotypes of epithelial ovarian cancer correlate with those in normal fallopian tube, endometrium, and colon // *Clin. Cancer Res.* 2005;11 (17):6116–26.
26. Medeiros F., Muto M.G., Lee Y., Elvin J.A., Callahan M.J., 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;30:230–6.
27. Okamura H., Katabuchi H. Detailed morphology of human ovarian surface epithelium focusing on its metaplastic and neoplastic capability // *Ital. J. Anat. Embryol.* 2001;106 (Suppl. 2):263–76.
28. Ozcan A., Truong L.D. PAX2 and PAX8 expression in the ovarian surface epithelium and inclusion cysts // *Am. J. Surg. Pathol.* 2012;36 (7):1100–10102.
29. Piek J.M. van Diest P.J., Zweemer R.P., Jansen J.W., Poort-Keesom R.J., Menko F.H. et al. Dysplastic changes in prophylactically removed Fallopian tubes of women predisposed to developing ovarian cancer // *J. Pathol.* 2001;195 (4): 451–6.
30. Pothuri B., Leitao M.M., Levine D.A., Viale A., Olshen A.B., Arroyo C. et al. Genetic analysis of the early natural history of epithelial ovarian carcinoma // *PLoS One* 2010;5 (4):e10358.
31. Powell C.B., Kenley E., Chen L.M., Crawford B., McLennan J., Zaloudek C. et al.: Risk-reducing salpingo-oophorectomy in BRCA mutation carriers: role of serial sectioning in the detection of occult malignancy // *J. Clin. Oncol.* 2005; 23 (1):127–32.
32. Przybycin C.G., Kurman R.J., Ronnett B.M., Shih I., Vang R. Are all pelvic (nonuterine) serous carcinomas of tubal origin? // *Am. J. Surg. Pathol.* 2010;34 (10):1407–16.
33. Roh M.H., Kindelberger D., Crum C.P. Serous tubal intraepithelial carcinoma and the dominant ovarian mass: clues to serous tumor origin? // *Am. J. Surg. Pathol.* 2009;33 (3):376–83.
34. Sajjad Y. Development of the genital ducts and external genitalia in the early human embryo // *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 2010;36 (5):929–37.
35. Salamanca C.M., Maines-Bandiera S.L., Leung P.C., Auersperg N. Effects of epidermal growth factor/hydrocortisone on the growth and differentiation of human ovarian surface epithelium // *J. Soc. Gynecol. Investig.* 2004;11 (4):241–51.
36. Salvador S., Rempel A., Soslow R.A., Gilks B., Huntsman D., Miller D. Chromosomal instability in fallopian tube precursor lesions of serous carcinoma and frequent monoclonality of synchronous ovarian and fallopian tube mucosal serous carcinoma // *Gynecol. Oncol.* 2008;110 (3) 6:408–417.
37. Sarraj M.A., Drummond A.E. Mammalian foetal ovarian development: consequences for health and disease // *Reproduction.* 2012;143 (2):151–63.
38. Schauer I.G., Sood A.K., Mok S., Liu J. Cancer-associated fibroblasts and their putative role in potentiating the initiation and development of epithelial ovarian cancer // *Neoplasia* 2011;13 (5):393–405.
39. Scully R.E. Pathology of ovarian cancer precursors // *J. Cell Biochem. Suppl.* 1995;23:208–18.
40. Seidman J.D. Serous tubal intraepithelial carcinoma localizes to the tubal-peritoneal junction: a pivotal clue to the site of origin of extrauterine high-grade serous carcinoma (ovarian cancer) // *Int. J. Gynecol. Pathol.* 2015;34 (2):112–20.
41. Sherman-Baust C.A., Kuhn E., Valle B.L., Shih Ie.M., Kurman R.J. et al. A genetically engineered ovarian cancer mouse model based on fallopian tube transformation mimics human high-grade serous carcinoma development // *J. Pathol.* 2014;233 (3):228–37.
42. Szotek P.P., Chang L.H., Brennand K., Fujino A., Pieretti-Vanmarcke R, et al. Normal ovarian surface epithelial label-retaining cells exhibit stem/progenitor cell characteristics // *Proc. Natl. Acad. Sci.* 2008;26 (105):12469–73.
43. Tone A.A., Begley H., Sharma M. Murphy J, Rosen B., Brown T.J. 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.
44. Vang R., Shih Ie.M., Kurman R.J. Fallopian tube precursors of ovarian low- and high-grade serous neoplasms // *Histopathology.* 2013;62 (1):44–58.
45. Zheng W., Fadare O. Fallopian tube as main source for ovarian and pelvic (non-endometrial) serous carcinomas // *Int. J. Clin. Exp. Pathol.* 2012;5 (3):182–6.