

Сучасні погляди на канцерогенез епітеліального раку яєчників (огляд літератури)

К.В. Чайка^{1,2}, Р.В. Жихарський^{1,2,3}, А.В. Камінський^{1,2}, А.В. Сербенюк²

¹Кафедра акушерства, гінекології та репродуктології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ

²Український державний інститут репродуктології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ

³Київський міський центр репродуктивної та перинатальної медицини

В огляді літератури обговорюються сучасні уявлення щодо канцерогенезу епітеліального раку яєчників. Дослідження останніх років свідчать про те, що більшість так званих серозних карцином яєчників високого ступеня злоякісності фактично виникають із епітелію фімбріального кінця маткової труби. У жінок, які внаслідок мутації гена BRCA відносяться до групи високого ризику виникнення раку яєчників, двостороннє видалення маткових труб під час гістеректомії з приводу доброякісних гінекологічних захворювань, приводить до найбільшого зниження цього ризику. Шляхи профілактики епітеліального раку яєчників полягають у з'ясуванні захворювань-прекурсорів, розробленні відповідних скринінгових програм, а також у визначенні оптимальної хірургічної тактики лікування жінок – носіїв мутацій генів BRCA1 та BRCA2.

Ключові слова: епітеліальний рак яєчників (ЕРЯ), дистальний відділ маткової труби, мутація генів BRCA1 та BRCA2.

Епітеліальний рак яєчників (ЕРЯ) є найчастішою причиною смерті від гінекологічних злоякісних пухлин у розвинених країнах світу. ЕРЯ включає різноманітну групу новоутворень: серозний (68%), світлоклітинний (13%), ендометріодний (9%) і колоїдний (3%) патологічні підтипи [12]. Серозні карциноми яєчників, у свою чергу, діляться на серозні карциноми яєчників низького ступеня злоякісності (тип I) та високого ступеня злоякісності (тип II) (відповідно СКЯНСЗ та СКЯВСЗ) [3]. Більшість смертей пов'язані з СКЯВСЗ, які зустрічаються приблизно в 20 разів частіше, ніж СКЯНСЗ [4]. Ризик розвитку ЕРЯ протягом життя становить 1 з 70 випадків (1,4%) до 75 років [5], й основними факторами ризику є похилий вік і сімейний анамнез. Приблизно 10–25% випадків раку яєчників пов'язані з виявленими спадковими генетичними розладами [6–10]. Мутації в генах BRCA1 або BRCA2 є найбільш поширеними спадковими генетичними аномаліями та асоціюються відповідно з 50% і 25% ризику протягом життя до віку 75 років [11–13]. Карциноми, які розвиваються у пацієнтів зі спадковою мутацією BRCA1 або BRCA2, як правило, є високого ступеня злоякісності, серозного типу [14].

Після впровадження хімотерапії препаратами платини наприкінці 80-х років ХХ ст. подальше поліпшення виживання пацієнтів з ЕРЯ було дуже обмеженим. Загальна виживаність протягом 5 років становить 43%. Утім, якщо обмежуватися патологією маткової труби або яєчника, показники п'ятирічної виживаності можуть сягати 80–95% [15, 16]. Основними методами лікування залишаються хірургічні операції та хімотерапія. Стратегії скринінгу мають незначний вплив на сьогоднішній день, тому що патогенез ЕРЯ наразі є погано вивченим, а ураження, що йому передують, чітко не з'ясовані.

Мета дослідження: вивчення сучасних уявлень щодо утворення злоякісних пухлин в яєчниках, особливо СКЯВСЗ, та можливі стратегії профілактики та ранньої діагностики раку яєчників.

Патогенез раку яєчників

Теорія «безперервної овуляції» вже протягом багатьох років є найбільш поширеною гіпотезою канцерогенезу ЕРЯ. Вона припускає, що овуляція травмує поверхневий епітелій яєчників таким чином, що з часом зростає шанс виникнення помилки під час реплікації клітин. Унаслідок цього жінки з великою кількістю овуляцій протягом життя схильні до підвищення ризику виникнення ЕРЯ [17]. Це припущення було підтримане епідеміологічними дослідженнями, результати яких свідчать, що жінки, що не народжували, та жінки з раннім менархе та пізньою менопаузою мають підвищений ризик виникнення ЕРЯ. З іншого боку, жінки з пригніченою овуляцією мають нижчий ризик ЕРЯ: наприклад, жінки, що повторно народжували, та жінки, які користувалися комбінованими оральними контрацептивами [18, 19]. Інші теорії включають «гонадотропну гіпотезу», згідно з якою надмірний вплив гонадотропнів збільшує естрогенну стимуляцію епітелію поверхні яєчників. Рівні гонадотропнів зростають з віком, особливо після менопаузи, що узгоджується з віковою специфікою ЕРЯ [20]. З іншого боку, «гормональна гіпотеза» припускає, що надлишкова андрогенна стимуляція поверхневого епітелію яєчників призводить до підвищення ризику розвитку раку, в той час як стимуляція поверхневого епітелію яєчників прогестероном має захисну дію [21]. Усі ці теорії засновані на епідеміологічних і непрямих доказах, тоді як експериментальних або патофізіологічних свідчень мало або взагалі немає.

Добре відомо, що більшість світлоклітинних й ендометріодних карцином яєчників виникають з ендометріозу [22]. Наразі існують докази того, що більшість так званих СКЯВСЗ фактично виникають із фімбрії маткової труби.

Маткова труба та рак яєчників високого ступеня злоякісності

Місце походження тазових карцином високого ступеня злоякісності (маткових труб, первинних черевних і яєчникових) було предметом обговорення протягом 60 років. Дуже поганий (низький відсоток) рівень виживання хворих із СКЯВСЗ вимагає визначення місця її походження та розроблення нових стратегій для профілактики цього захворювання. Швидко зростає кількість доказів, що підтримують теорію маткової труби як місця походження СКЯВСЗ. Фактично, в оглядовій статті Crum та співавторів [23] наголошується на зв'язку між матковою трубою та СКЯВСЗ, як «безперечному».

Велика частина первісних доказів стали результатом дослідження жінок з високим ризиком розвитку тазово-серо-

зної карциноми. Двадцять років тому у скринінговому дослідженні, в якому намагалися виявити рак яєчників на ранній стадії серед загальної популяції, використовуючи аналізи СА125, з'ясовано, що взаємозв'язок маткової труби та раку яєчників в 25 разів вищий, ніж очікувалося. Це спричинило обговорення того, що маткові труби можуть бути залучені на ранній стадії серозного раку високого ступеня злоякісності (СРВСЗ) [24]. У 2006 році Finch та співавтори [25] опублікували клінічні та патоморфологічні результати за зразками профілактичного видалення придатків матки 159 носіїв генів BRCA1 і BRCA2. У цих жінок було виявлено сім (4,4%) клінічно не ідентифікованих випадків раку маткових труб за відсутності симптомів. Ці та інші спостереження призвели до збільшення уваги патоморфологів до маткових труб у жінок з високим ризиком. Medeiros та співавтори [26] опублікували попереднє дослідження 13 BRCA-позитивних жінок, що пройшли профілактичне двостороннє видалення придатків матки. Автори розробили протокол підготовки препаратів маткової труби та їхнього всебічного вивчення, з особливою увагою до фімбріального кінця. Було виявлено, що фімбрії є найбільш частим місцем локалізації серозної аденокарциноми у BRCA-позитивних жінок. Та сама група авторів опублікувала подальше дослідження 122 BRCA-позитивних жінок, що пройшли профілактичні операції, виявивши сім випадків раку в ході ретельного гістологічного дослідження маткової труби та яєчника. Усі вони брали початок на кінці маткових труб [27].

Більш прискіпливе гістологічне дослідження маткових труб у жінок з високим ризиком і жінок зі спорадичними СКЯВСЗ також призвело до відкриття потенційних уражень, що можуть передувати тазовому серозному раку високого ступеня злоякісності [28].

На молекулярному рівні СКЯВСЗ відрізняється від СКЯНСЗ. СКЯНСЗ асоціюється з двома третинами ви-

падків з мутацією KRAS або BRAF. Мутації HER2 (ERBB2) також можуть зустрічатися, але зв'язку з мутаціями p53 немає. Натомість, СКЯВСЗ має надзвичайно високий рівень мутації p53 (наближається до 100%), соматичних мутацій BRCA і характеризується відсутністю мутацій KRAS, BRAF або HER2 [3, 9, 29]. Тому СКЯВСЗ характеризується мутацією p53, а також дисфункцією у BRCA1 і BRCA2 [29]. Фарбування p53 виявляє вогнища інтенсивної надлишкової експресії p53, відомої як «підписи p53», у морфологічно нормальних маткових трубах; вогнища інтенсивної надлишкової експресії p53 знаходять у багатьох маткових трубах, не обмежуючись лише пацієнтами з мутацією BRCA1 або BRCA2. Також були виявлені гістологічні ураження, які вважають прекурсорами серозних карцином високого ступеню злоякісності; вони відомі як серозна трубна інтраепітеліальна карцинома (СТІК) [30]. Ці ураження СТІК показують мутації p53, ідентичні дотичній СКЯВСЗ, що свідчить про зв'язок між СТІК і СКЯВСЗ [31]. Ідентичні мутації p53 були також продемонстровані у вогнищах інтенсивної надлишкової експресії p53, що дозволяє припустити, що вони є ранніми проявами розвитку СКЯВСЗ. Дорослі епітеліальні стовбурові клітини є обов'язковими для відновлення клітин через механізми, які включають у себе клональний ріст і самооновлення. Ці процеси роблять клітини чутливими до пошкоджень ДНК і подальших злоякісних змін. Було доведено, що дистальна маткова труба містить у два рази більше подібних стовбурових епітеліальних клітин у порівнянні з проксимальним кінцем, а, отже, може відігравати певну роль в ініціюванні неопластичної трансформації, навіть за присутності ДНК-репараційних білків BRCA1/BRCA2 [32, 33]. Вплив на дистальну маткову трубу локально підвищених рівнів запальних цитокінів може спричинити розвиток перед-



Шляхи розвитку СКЯВСЗ

ракових ушкоджень і в кінцевому рахунку злякисну трансформацію цих клітин [34, 35].

Було запропоновано гіпотезу, що існують два різних шляхи розвитку «раку яєчників». Перший передбачає включення мюллерова епітелію до яєчника з утворенням ендосальпінгозу, кортикальних включень або ендометріозу. Цей мюллерів епітелій може походити з маткової труби через відшарування трубних клітин або трубні яєчникові спайки, або бути вторинним проявом мюллерової метаплазії епітелію поверхні яєчників. Такі включення мюллерова епітелію можуть призвести до доброякісних і пограничних серозних пухлин, серозних аденокарцином низького ступеня злякисності, ендометріодних або світлоклітинних пухлин, але рідко до СКЯВСЗ. Другий шлях передбачає злякисну трансформацію дистальної слизової оболонки маткової труби через вогнища інтенсивної надлишкової експресії p53 і розвиток СТІК. Такі ураження СТІК можуть локально вражати розташовану під ними трубну стінку, відшаровуватися на поверхню яєчника або в черевну порожнину, або призводити до комбінації цих варіантів. Таке відшарування в черевну порожнину може пояснити клінічні свідчення поширеного перитонеального СКЯВСЗ за відсутності значного обсягу інвазивного захворювання в матковій трубі або яєчнику [36] (малюнок).

Відповідно до чинних критеріїв Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) походження тазових серозних карцином визначають за локалізацією пухлини та наявністю або відсутністю ураження-прекурсора [37]. Ураження-прекурсори включають інтраепітеліальну карциному або ураження, що їй передують, такі, як ендометріодні кісти, цистоаденома або пограничні пухлини. Наявність одночасно інтраепітеліальної карциноми є передумовою встановлення діагнозу первинної трубної карциноми. Утім, одночасна наявність інтраепітеліальної карциноми при серозних карциномах яєчників або перитонеальних серозних карциномах спостерігається рідко. Таким чином, більшість патоморфологів класифікують перитонеальний серозний рак і серозний рак яєчників відповідно до локалізації пухлини. Великі пухлини яєчників з ураженням паренхіми, як правило, мають яєчникове походження, тоді як розвинуті пухлини з незначним залученням яєчників або взагалі без нього позначаються як перитонеальний рак. Іншими словами, оскільки ці пухлини класифікуються без визначення певного прекурсора, їхня класифікація може виявитися помилковою.

У жінок групи високого ризику з ідентифікованою мутацією BRCA двостороннє видалення придатків матки призводить до найбільшого зниження ризику виникнення раку яєчників [38] і значного зниження ризику розвитку раку грудної залози. Визначення маткової труби як місця походження тазових серозних карцином високого ступеня злякисності та пов'язаних із ними уражень-прекурсорів може потенційно мати істотний клінічний вплив на зниження смертності, пов'язаної з цим захворюванням. Дослідження раку яєчників у Британській Колумбії (Канада) показали, що 20% пацієнтів з діагнозом раку яєчників мали попередні гінекологічні операції, а 10–15% – попередню перев'язку маткових труб [39]. Малося на увазі, що якби маткові труби у цих пацієнтів були видалені в момент першого хірургічного втручання, можна було б запобігти 30% випадків раку яєчників. Опортуністичне видалення маткових труб при гістеректомії або стерилізації несе мінімальний додатковий хірургічний ризик для пацієнта, хоча ми визнаємо, що на даний час бракує опублікованих досліджень, які б кількісно оцінювали такий ризик. Існує невелике дослідження, де порівнювали 79 пацієнтів, які пройшли повну лапароскопічну гістеректомію (ПЛГ) з двосторонньою сальпінгектомією, та 79 жінок, які мали ПЛГ без сальпінгектомії. Значних відмінностей між двома групами за

такими показниками, як тривалість операції, зниження гемоглобіну, перебування в стаціонарі, повернення до нормальної діяльності або ускладнень, виявлено не було [40].

У 2010 році в Британській Колумбії (Канада) було розпочато реалізацію освітньої ініціативи, націленої на зсув хірургічної парадигми та просування опортуністичної двосторонньої сальпінгектомії під час гістеректомії з приводу доброякісного гінекологічного захворювання чи стерилізації. McAlpine та співавтори нещодавно опублікували результати цієї ініціативи, які свідчать про зростання частоти опортуністичної сальпінгектомії без збільшення операційного ризику або післяопераційних ускладнень [41].

У листопаді 2012 року Королівський Австралійський і Новозеландський коледж акушерів і гінекологів (RANZCOG) видав директиву «Робота з придатками під час гістеректомії з приводу доброякісного гінекологічного захворювання», яка рекомендує розглядати питання двосторонньої сальпінгектомії під час гістеректомії [42]. У листопаді 2013 року, Спільнота онкогінекологів (SGO) у США випустила заяву з практики, в якій йдеться про те, що жінкам з низьким ризиком раку яєчників, серед загального населення, варто розглянути опортуністичну сальпінгектомію під час проведення тазових або внутрішньочеревних операцій [43], хоча доказів для подібної тактики на даний час бракує [44].

У нещодавній публікації Kim та співавтори [45] зазначили, що нематкові СКВСЗ розвивалися частіше в матковій трубі мишей, а не в яєчнику, з молекулярними змінами аналогічними людським. Вони також продемонстрували подальше поширення на яєчники та черевну порожнину. Це дослідження додатково засвідчило, що внаслідок видалення лише маткових труб (яєчники залишалися без змін), СКВСЗ у мишей не розвивалася.

ВИСНОВКИ

Хоча більшість карцином «яєчників» відносяться до серозного гістологічного підтипу, гетерогенну групу, яка складає ЕРЯ, все частіше включають до клінічних та молекулярних досліджень. Тим не менше, тепер ми знаємо, що вони відрізняються не лише морфологічно, але й за походженням канцерогенезу, зокрема (і найголовніше), на молекулярному рівні. Це чинить істотний вплив на клінічні результати, особливо у відповідь на хімотерапію. Тому доцільно та необхідно вивчати серозні тазові карциноми високого ступеня злякисності, як окрему групу та прийняти більш суворі критерії включення до цієї гістологічної підгрупи.

У жінок групи високого ризику з ідентифікованою мутацією BRCA двостороннє видалення придатків матки призводить до найбільшого зниження ризику виникнення раку яєчників і значного зниження ризику розвитку раку грудної залози. Тим не менше, двостороння сальпінгектомія із відстроченням оварієктомії може бути економічно ефективною стратегією, яка спроможна подолати проблеми якості життя, пов'язані з двосторонньою оварієктомією у жінок в пременопаузі, з мінімальними втратами на користь довшої тривалості життя [46, 47].

На даний час немає даних рандомізованих контрольованих досліджень щодо ефективності окремо двосторонньої сальпінгектомії для запобігання раку яєчників у жінок з високим або низьким рівнем ризику. Хоча такі свідчення є «золотим стандартом» і повинні заохочуватися, епідеміологічні дослідження, що тривають, швидше за все, спільно докази поточних досліджень і змінять хірургічну практику.

Тому, на нашу думку, жінки, які не мають високого ризику мутації BRCA і реалізували свої репродуктивні плани, повинні ретельно розглядатися як кандидати на профілактичне видалення маткових труб зі збереженням яєчників під час гінекологічних або інших внутрішньочеревних операцій.

Современные представления о канцерогенезе эпителиального рака яичников (обзор литературы)

К.В. Чайка, Р.В. Жихарский, А.В. Каминский, А.В. Сербенюк

В обзоре литературы высветлены современные представления о канцерогенезе эпителиального рака яичников. Исследования последних лет свидетельствуют о том, что большинство так называемых серозных карцином яичников высокой степени злокачественности фактически появляются из эпителия фимбриального конца маточной трубы. У женщин, которых вследствие мутации гена BRCA относят к группе высокого риска возникновения рака яичника, проведение двусторонней тубэктомии во время гистерэктомии по поводу доброкачественной гинекологической патологии, приводит к снижению этого риска. Пути профилактики возникновения эпителиального рака яичников основаны на устранении заболеваний-прекурсоров, разработке соответствующих скрининговых программ, а также на определении оптимальной хирургической тактики лечения женщин – носителей мутаций генов BRCA1 та BRCA2.

Ключевые слова: эпителиальный рак яичников (ЭРЯ), дистальный отдел маточной трубы, мутации генов BRCA1 и BRCA2.

Current understanding of carcinogenesis of epithelial ovarian cancer

K.V. Chayka, R.V. Zhykharsky, A.V. Kaminsky, A.V. Serbenyuk

The review of publications discusses the current understanding of carcinogenesis of epithelial ovarian cancer. Recent studies indicate that most of the so-called serous ovarian carcinomas high degree of malignancy actually arise from the epithelium of the fimbrial side of fallopian tube. In women who have BRCA gene mutations due to include at high risk of ovarian cancer, bilateral tubal removal during hysterectomy on benign gynecological diseases, resulting in the decrease of this risk. Prevention of epithelial ovarian cancer is to clarify the disease precursor, developing appropriate screening programs and to identify optimal surgical tactics of treatment of women – carriers of mutations in genes BRCA1 and BRCA2.

Key words: epithelial ovarian cancers (EOCs), the Distal Fallopian Tube, mutations in the BRCA1 or BRCA2 genes.

Сведения об авторах

Чайка Кирилл Владимирович – Кафедра акушерства, гинекологии и репродуктологии Украинского государственного института репродуктологии Национальной медицинской академии последидипломного образования имени П.Л. Шупика, 04210, г. Киев, пр. Героев Сталинграда, 16; тел.: (044) 411-92-33

Жихарский Роман Владимирович – Кафедра акушерства, гинекологии и репродуктологии Украинского государственного института репродуктологии Национальной медицинской академии последидипломного образования имени П.Л. Шупика, отделение оперативной гинекологии Киевского городского центра репродуктологии и перинатальной медицины, 04210, г. Киев, пр. Героев Сталинграда, 16; тел.: (044) 411-92-33

Каминский Анатолий Вячеславович – Отделение планирования семьи и ВРТ УГИР Национальной медицинской академии последидипломного образования имени П.Л. Шупика, кафедра акушерства, гинекологии и репродуктологии Украинского государственного института репродуктологии Национальной медицинской академии последидипломного образования имени П.Л. Шупика, 04210, г. Киев, пр. Героев Сталинграда, 16; тел.: (044) 411-92-33

Сербенюк Анастасия Валериевна – Отделение планирования семьи и ВРТ УГИР Национальной медицинской академии последидипломного образования имени П.Л. Шупика, 04210, г. Киев, пр. Героев Сталинграда, 16; тел.: (044) 411-92-33

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Soslow RA. Histologic subtypes of ovarian carcinoma: an overview. *Int J Gynecol Pathol* 2008;27:161–74.
- McCluggage-WG. Morphological subtypes of ovarian carcinoma: a review with emphasis on new developments and pathogenesis. *Pathology* 2011;43:420–32.
- Vang R, Shih IeM, Kurman RJ. Ovarian low-grade and high-grade serous carcinoma: pathogenesis, clinicopathologic and molecular biologic features, and diagnostic problems. *Adv Anat Pathol* 2009;16:267–82.
- DeLair D, Soslow RA. Key features of extrauterine pelvic serous tumours (fallopian tube, ovary, and peritoneum). *Histopathology* 2012;61:329–39.
- National Cancer Institute. Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. SEER Stat Fact Sheets: Ovary Cancer [<http://seer.cancer.gov/statfacts/html/ovary.html>]. Accessed 2014 Aug 20.
- Malander S, Ridderheim M, Masbäck A, Loman N, Kristoffersson U, Olsson H, et al. One in 10 ovarian cancer patients carry germ line BRCA1 or BRCA2 mutations: results of a prospective study in Southern Sweden. *Eur J Cancer* 2004;40:422–8.
- Pal T, Permut-Wey J, Betts JA, Krischer JP, Fiorica J, Arango H, et al. BRCA1 and BRCA2 mutations account for a large proportion of ovarian carcinoma cases. *Cancer* 2005;104:2807–16.
- Brozek I, Ochman K, Debnjak J, Morzuch L, Ratajska M, Stepnowska M, et al. High frequency of BRCA1/2 germline mutations in consecutive ovarian cancer patients in Poland. *Gynecol Oncol* 2008;108:433–7.
- Hennessy BT, Timms KM, Carey MS, Gutin A, Meyer LA, Flake DD 2nd, et al. Somatic mutations in BRCA1 and BRCA2 could expand the number of patients that benefit from poly (ADP ribose) polymerase inhibitors in ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:3570–6.
- Schrader KA, Hurlburt J, Kalloger SE, Hansford S, Young S, Huntsman DG, et al. Germline BRCA1 and BRCA2 mutations in ovarian cancer: utility of a histology-based referral strategy. *Obstet Gynecol* 2012;120:235–40.
- Antoniou A, Pharoah PD, Narod S, Risch HA, Eyfjord JE, Hopper JL, et al. Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies. *Am J Hum Genet* 2003;72:1117–30.
- van der Kolk DM, de Bock GH, Leege BK, Schaapveld M, Mourits MJ, de Vries J, et al. Penetrance of breast cancer, ovarian cancer and contralateral breast cancer in BRCA1 and BRCA2 families: high cancer incidence at older age. *Breast Cancer Res Treat* 2010;124:643–51.
- Mavaddat N, Peock S, Frost D, Ellis S, Platte R, Fineberg E, et al.; EMBRACE. Cancer risks for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: results from prospective analysis of EMBRACE. *J Natl Cancer Inst* 2013;105:812–22.
- Liu J, Cristea MC, Frankel P, Neuhausen SL, Steele L, Engelstaedter V, et al. Clinical characteristics and outcomes of BRCA-associated ovarian cancer: genotype and survival. *Cancer Genet* 2012;205:34–41.
- Cristea M, Han E, Salmon L, Morgan RJ. Practical considerations in ovarian cancer chemotherapy. *Ther Adv Med Oncol* 2010;2:175–87.
- Cancer Research UK. Ovarian cancer survival statistics [<http://www.cancerresearchuk.org/cancer-info/cancerstats/types/ovary/survival/ovarian-cancer-survival-statistics>]. Accessed 2014 Aug 20.
- Fathalla MF. Incessant ovulation—a factor in ovarian neoplasia? *Lancet* 1971;ii:163.
- Risch HA, Marrett LD, Howe GR. Parity, contraception, infertility, and the risk of epithelial ovarian cancer. *Am J Epidemiol* 1994;140:585–97.
- Shu XO, Brinton LA, Gao YT, Yuan JM. Population-based case-control study of ovarian cancer in Shanghai. *Cancer Res* 1989;49:3670–4.
- Cramer DW, Welch WR. Determinants of ovarian cancer risk. II. Inferences regarding pathogenesis. *J Natl Cancer Inst* 1983;71:717–21.
- Risch HA. Hormonal etiology of epithelial ovarian cancer, with a hypothesis concerning the role of androgens and progesterone. *J Natl Cancer Inst* 1998;90:1774–86.
- Worley MJ Jr, Welch WR, Berkowitz RS, Ng SW. Endometriosis-associated ovarian cancer: a review of pathogenesis. *Int J Mol Sci* 2013;14:5367–79.
- Crum CP, Herfs M, Ning G, Bijron JG, Howitt BE, Jimenez CA, et al. Through the glass darkly: intraepithelial

- neoplasia, top-down differentiation, and the road to ovarian cancer. *J Pathol* 2013;231:402–12.
24. Woolas R, Jacobs I, Davies AP, Leake J, Brown C, Grudzinskas JG, et al. What is the true incidence of primary fallopian tube carcinoma? *Int J Gynecol Cancer* 1994;4:384–8.
 25. Finch A, Shaw P, Rosen B, Murphy J, Narod SA, Colgan TJ. Clinical and pathologic findings of prophylactic salpingo-oophorectomies in 159 BRCA1 and BRCA2 carriers. *Gynecol Oncol* 2006;100:58–64.
 26. 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;30:230–6.
 27. Callahan MJ, Crum CP, Medeiros F, Kindelberger DW, Elvin JA, Garber JE, et al. Primary fallopian tube malignancies in BRCA-positive women undergoing surgery for ovarian cancer risk reduction. *J Clin Oncol* 2007;25:3985–90.
 28. Lee Y, Miron A, Drapkin R, Nucci MR, Medeiros F, Saleemuddin A, et al. A candidate precursor to serous carcinoma that originates in the distal fallopian tube. *J Pathol* 2007;211:26–35.
 29. Ahmed AA, Etemadmoghadam D, Temple J, Lynch AG, Riad M, Sharma R, et al. Driver mutations in TP53 are ubiquitous in high grade serous carcinoma of the ovary. *J Pathol* 2010;221:49–56.
 30. 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;19:3–9.
 31. 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;226:421–6.
 32. Paik DY, Janzen DM, Schafenacker AM, Velasco VS, Shung MS, Cheng D, et al. Stem-like epithelial cells are concentrated in the distal end of the fallopian tube: a site for injury and serous cancer initiation. *Stem Cells* 2012;30:2487–97.
 33. Levanon K, Ng V, Piao HY, Zhang Y, Chang MC, Roh MH, et al. Primary ex vivo cultures of human fallopian tube epithelium as a model for serous ovarian carcinogenesis. *Oncogene* 2010;29:1103–13.
 34. Karst AM, Drapkin R. Ovarian cancer pathogenesis: a model in evolution. *J Oncol* 2010;2010:932371.
 35. Salvador S, Gilks B, Kobel M, Huntsman D, Rosen B, Miller D. The fallopian tube: primary site of most pelvic high-grade serous carcinomas. *Int J Gynecol Cancer* 2009;19:58–64.
 36. 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;26:4160–5.
 37. Tavassoli FA, Devilee P, editors. *World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital Organs*. Lyon: IARC Press; 2003.
 38. Kauff ND, Satagopan JM, Robson ME, Scheuer L, Hensley M, Hudis CA, et al. Risk-reducing salpingo-oophorectomy in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *N Engl J Med* 2002;346:1609–15.
 39. Tone AA, Salvador S, Finlayson SJ, Tinker AV, Kwon JS, Lee CH, et al. The role of the fallopian tube in ovarian cancer. *Clin Adv Hematol Oncol* 2012;10:296–306.
 40. Morelli M, Venturella R, Mociaro R, Di Cello A, Rania E, Lico D, et al. Prophylactic salpingectomy in premenopausal low-risk women for ovarian cancer: primum non nocere. *Gynecol Oncol* 2013;129:448–51.
 41. McAlpine JN, Hanley GE, Woo MM, Tone AA, Rozenberg N, Swenerton KD, et al.; Ovarian Cancer Research Program of British Columbia. Opportunistic salpingectomy: uptake, risks, and complications of a regional initiative for ovarian cancer prevention. *Am J Obstet Gynecol* 2014;210:471.e1–e11.
 42. Royal Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynaecologists. *Managing the adnexae at the time of hysterectomy for benign gynaecological disease*. College Statement C-Gyn 25. Melbourne, Australia: RANZCOG; 2012.
 43. Society of Gynecologic Oncology. *SGO Clinical Practice Statement: Salpingectomy for Ovarian Cancer Prevention*. Chicago: SGO; 2013 [<https://www.sgo.org/clinical-practice/guidelines/sgo-clinical-practice-statement-salpingectomy-for-ovarian-cancer-prevention>].
 44. Narod SA. Salpingectomy to prevent ovarian cancer: A Countercurrents Series. *Curr Oncol* 2013;20:145–7.
 45. Kim J, Coffey DM, Creighton CJ, Yu Z, Hawkins SM, Matzuk MM. High-grade serous ovarian cancer arises from fallopian tube in a mouse model. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2012;109:3921–6.
 46. Kwon JS, Tinker A, Pansegrau G, McAlpine J, Housty M, McCullum M, et al. Prophylactic salpingectomy and delayed oophorectomy as an alternative for BRCA mutation carriers. *Obstet Gynecol* 2013;121:14–24.
 47. Leblanc E, Narducci F, Farre I, Peyrat JP, Taieb S, Adenis C, et al. Radical fimbriectomy: a reasonable temporary risk-reducing surgery for selected women with a germ line mutation of BRCA 1 or 2 genes? Rationale and preliminary development. *Gynecol Oncol* 2011;121:472–6.

Статья поступила в редакцию 25.03.2015