

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О РАННИХ ЭТАПАХ ПАТОГЕНЕЗА РАКА ЯИЧНИКОВ

Асатурова А.В.

Россия, Москва, ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова Минздрава России», e-mail: a.asaturova@gmail.com

Данный обзор литературы посвящен современным представлениям о ранних этапах развития различных гистотипов карциномы яичника, злокачественной опухоли, которая занимает одно из ведущих мест по заболеваемости и смертности среди опухолей женской репродуктивной системы. Карциномы яичников в данной статье разделены на пять подгрупп: низкодифференцированная серозная карциномы, высокодифференцированная серозная карцинома, муцинозная, эндометриодная и светлоклеточная карциномы. Это разделение обусловлено не только различным гистотипом данных опухолей, но различными эпидемиологическими и генетическими факторами риска, предраковыми поражениями, ответом на химиотерапевтическое лечение, прогнозом. В статье дается обоснование нового представления о патогенезе карцином яичника, предшественники которых, по современным представлениям чаще находится за пределами яичника, обобщаются данные о молекулярно-биологических особенностях вариантов карцином яичника, что важно не только для точной диагностики опухолей, но и для правильного ведения пациенток.

Ключевые слова: яичник, гистотипы, карцинома, предраковые поражения.

EARLY STAGES OF OVARIAN CANCER PATHOGENESIS: ADVANCED CONCEPTION

Asaturova A.V.

Federal State Budget Institution "Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology" Ministry of Healthcare of the Russian Federation, e-mail: a.asaturova@gmail.com

Ovarian carcinomas are widely spread among female reproductive system tumors and have very high level of mortality, being frequently diagnosed advanced. Ovarian carcinomas were subdivided into five groups in this article: high-grade serous, low-grade serous, mucinous endometrioid and clear cell carcinomas. These types should be considered to be different diseases, as indicated by differences in epidemiological and genetic risk factors, precursor lesions, response to chemotherapy and prognosis. Recent investigations have shown that a lot of cancers, traditionally thought to be primary ovarian tumors, originate from extraovarian tissues (such as the fallopian tube and the endometrium). This review summarizes molecular and biological data and achievements in ovarian carcinoma pathogenesis which have significant impact on accurate diagnosis and treatment.

Keywords: ovary, carcinomas, histopathological types, precursor.

В настоящее время проблема диагностики и лечения рака яичников продолжает оставаться одной из самых острых в области онкогинекологии и гинекологической патологии, поскольку, несмотря на усилия специалистов по всему миру и огромное число исследований, посвященных данной проблеме, смертность среди больных раком яичников на протяжении последних десятилетий практически не снижается. Было установлено, что в мире раком яичников ежегодно заболевают 204 000 женщин, из них 125 000 умирают [23]. В России заболеваемость данной патологией составила в 2010 13093, смертность – 7820 жизней [2], причем на первом году жизни умирает около 25% больных [1,2]. Прежде всего, это связано с диагностированием заболевания на поздних стадиях (III-IV стадия выявляется примерно в 75% случаев) [19]. Неуспехи в области ранней диагностики, в свою очередь, долгое время объяснялись труднодоступностью яичников для осмотра, необходимостью

инвазивных вмешательств для взятия биопсий, отсутствием чувствительных и специфичных маркеров для выявления начальных стадий патологического процесса и быстрым метастазированием опухоли. И лишь сравнительно недавно ученые заглянули в самый корень проблемы – начали меняться представления о самом патогенезе болезни, что в свою очередь привело к кардинальной смене направлений научных исследований. Возможно, успехи, достигнутые на данном этапе, станут трамплином для разработки эффективных методов ранней диагностики и лечения рака яичников, которых на сегодняшний день не существует.

Как же изменился взгляд на проблему развития рака яичников в последние годы? Еще в 1971 году была предложена теория происхождения большинства раков яичника из клеток поверхностного эпителия яичников и инклюзионных кист [14]. Несмотря на ограниченное количество и уязвимость доказательств такого объяснения патогенеза данной патологии, оно долгое время поддерживалось учеными, поскольку в отсутствии накопленных знаний о молекулярно-биологической и генетической природе различных вариантов рака яичников, выдвижение альтернативной теории было невозможно. Проведение же таких исследований позволило установить, что варианты рака яичников характеризуются различными механизмами развития и источниками происхождения, а роль поверхностного эпителия яичника совсем не так велика, как это предполагалось ранее [26].

Кроме того, изменилось представление о классификации рака яичников: на определенном этапе была сделана попытка объединить все типы раков в две большие группы (рак яичников I типа, куда вошли высокодифференцированные серозная, эндометриоидная, светлоклеточная и муцинозная карциномы и опухоли II типа, объединившие низкодифференцированную серозную и муцинозную карциномы, смешанную злокачественную мезодермальную опухоль и недифференцированную карциному). Данное объединение было сделано преимущественно на основании злокачественного потенциала опухолей I и II типов, однако не все специалисты поддерживают такую унификацию – во-первых, каждый из подвидов, вошедших в ту или другую группу, характеризуется разными гистологическими, генетическими и молекулярно-биологическими характеристиками (рис. 1.). Во-вторых, разные варианты опухолей из одной группы по-разному отвечают на химиотерапевтическое лечение и имеют разный прогноз выживаемости пациенток [42].

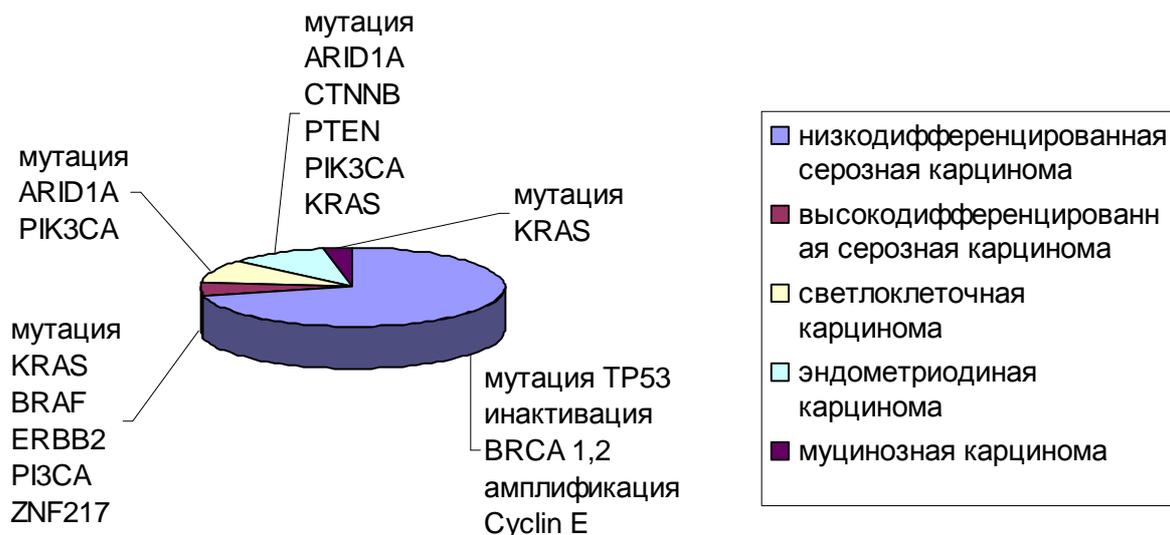


Рис. 1. Наиболее часто встречающиеся мутации, характерные для различных вариантов карцином яичника

(адаптировано по Crum [42], Shih и Davidson [54], Stewart C.J и соавт. [57])

В связи с этим, а также в виду различных предполагаемых источников происхождения, мы рассмотрим каждый из вариантов рака яичников в отдельности. Кроме того, отдельного внимания заслуживают и те нарушения регуляции сигнальных путей, которые имеют место при развитии того или иного варианты, поскольку именно эти события играют ключевую роль в их патогенезе.

1. Серозные карциномы.

Из всех типов рака яичников наибольший интерес представляют серозные карциномы – в научном плане в связи с революцией представлений о происхождении данного гистологического типа, в клиническом – в связи с наибольшей частотой возникновения. Среди серозных раков в настоящее время выделяют два основных типа – высокодифференцированная серозная карцинома яичника и низкодифференцированная серозная карцинома яичника. Помимо различных гистологической и молекулярно-генетической характеристик эти два варианта, как полагают, имеют и различные источники происхождения, и различный патогенез.

1.1. Низкодифференцированная серозная карцинома яичника (НСКЯ).

НСКЯ встречается примерно в 70% от всех карцином яичников [26]. Приблизительно в 95% случаев при НСКЯ выявляются мутации TP53 [50]. Наследственные формы НСКЯ также характеризуются мутациями BRCA 1 и BRCA2, и, хотя последние не характерны для спорадических НСЯК, инактивация данных генов в этих опухолях за счет других механизмов

(например, метилирования) наблюдается почти в половине случаев [7, 34]. Помимо высокой иммунореактивности в отношении p53, при НСКЯ выявляется высокий уровень экспрессии Ki-67 и p16 [9]. Также при НСКЯ наблюдается ядерная экспрессия WT1 (что так же характерно и для высокодифференцированных серозных карцином яичников (ВСКЯ), но не присуще другим вариантам) [4,35,42]. В 2/3 случаев при НСКЯ экспрессируются эстрогеновые рецепторы, что также может выявляться при ВСКЯ и эндометриоидных карциномах, но не характерно для светлоклеточных и муцинозных карцином яичника[6,21].

Долгое время основными источниками развития серозных карцином считался поверхностный эпителий яичников, а также органы, принадлежащие к так называемой вторичной мюллеровой системе. И, хотя эта теория объясняла возникновение опухолей, аналогичных по строению серозных опухолям яичника, за его пределами, подтверждение трансформации мезотелия брюшины или поверхностного эпителия яичников (прямой или путем метаплазии) в эпителий, имеющий мюллеров фенотип получить по-прежнему, довольно трудно[31]. В настоящее время основным источником развития НСКЯ считается эпителий маточной трубы. Впервые такое предположение было сделано J.Piek и соавт.[40], описавшими у женщин, предрасположенных к раку яичников, предшественник НСКЯ – трубную серозную интраэпителиальную карциному (СТИК) в сочетании с инвазивной серозной карциномой маточной трубы, имеющей значительное сходство с НСКЯ. При этом изменений яичников у данных женщин обнаружено не было. Кроме того, патологические изменения были выявлены в основном в фимбриальном конце маточной трубы и крайне редко выявлялись в других ее отделах, что позднее было подтверждено и другими авторами[12,34]. Полученные в данной работе результаты послужили толчком к пересмотру алгоритма исследования маточной трубы, поскольку было сделано предположение о гиподиагностике предраковых поражений и интраэпителиальных раков маточной трубы. Был разработан протокол исследования маточной трубы, направленный на подробное изучение ее структуры, главным образом – фимбриального отдела (протокол, регламентирующий вырезку и подробное исследование фимбриального отдела маточной трубы (SEE-FIMprotocol) [37]. Дополнительные исследования, проведенные с использованием такого протокола выявили, что СТИК и ранние инвазивные карциномы маточной трубы появляются не только у женщин с генетической предрасположенностью развития рака яичников (BRCA 1,2- позитивных), но и у 50-60% женщин без мутации BRCA[20,34]. Кроме того, были обнаружены идентичные мутации TP53 в СТИК и сопутствующей НСКЯ, что свидетельствует о клональных взаимосвязях между данными поражениями[29]. Также были проведены иммуногистохимические исследования НСКЯ, в результате которых выявлено, что данный тип опухоли PAX 8-позитивен и calretinin – негативен, что характерно для

эпителия маточной трубы, имеющего происхождения из мюллерова эпителия, и не характерно для поверхностного эпителия яичника, имеющего мезотелиальное происхождение[27]. Все эти данные свидетельствуют в пользу того, что именно СТИК является прямым предшественником НСКЯ.

Что касается самых ранних этапов патогенеза НСКЯ, которые затрагивают трансформацию нормального эпителия маточной трубы в СТИК, то этот процесс, как полагают, также носит ступенчатый характер. В настоящее время в качестве предшественников СТИК выделяют такие поражения, как «p53-signature» и трубное серозное интраэпителиальное поражение (СТИП) [16,27]. В качестве «p53-signature» рассматриваются участки эпителия маточной трубы, включающие не менее 12 последовательно расположенных секреторных клеток и имеющие высокую экспрессию p53 и низкий пролиферативный индекс (низкая экспрессия ki-67) в отсутствии гистологических изменений эпителия [42]. Также в этих участках отмечается положительная экспрессия gamma-H2AX, свидетельствующая о нарушениях репарации ДНК [27]. СТИП характеризуется средней степенью атипии ядер эпителия маточной трубы (но менее выраженной, чем при СТИК), низким уровнем экспрессии Ki-67 и высокой экспрессией p53[16]. Таким образом, предшественники СТИК имеют общие генетические нарушения, касающиеся в первую очередь мутаций p53 и BRCA, причем считают, что мутация p53 является более ранним событием в патогенезе СТИК, чем мутация BRCA[27]. Кроме того, для каждой из данных патологий был разработан не только ряд гистологических критериев, но и иммуногистохимическая характеристика, что, возможно, позволит патологам более точно верифицировать патологический процесс в маточной трубе.

Однако, принимая во внимание всю убедительность рассмотрения СТИК в качестве предшественника НСКЯ, даже при подробном исследовании маточных труб женщин с НСКЯ или первичной серозной карциномой брюшины поражение в них выявляется лишь в 50-60% [43]. Это может объясняться техническими недочетами (недостаточным количеством срезов с парафиновых блоков и гиподиагностикой СТИК), тем, что карцинома «поглотила» СТИК в процессе роста, а также наличием еще одного источника развития НСКЯ – инклюзионных кист[26]. Ранее считалось, что единственным источником происхождения инклюзионных кист является поверхностный эпителий яичника, который участвует в их образовании, формируя инвагинации в корковый слой яичника. Однако в настоящее время установлено, что существует еще один тип инклюзионных кист, эпителий которых имеет сходство с эпителием маточной трубы и экспрессирует маркеры, характерные для последнего.

Скорее всего, данный тип инклюзионных кист формируется при имплантации эпителия маточной трубы на поверхность яичника, и в таких кистах могут протекать все

последовательные этапы патогенеза СТИК. Соответственно, при отсутствии СТИК у женщин с НСКЯ или первичной серозной карциномой брюшины, можно предположить, что инициация данного процесса произошла не на территории маточной трубы, а уже на территории яичника (в инклюзионной кисте), хотя предшественником патологического процесса в данном случае все равно выступит эпителий маточной трубы [41].

Нельзя не отметить и тот факт, что ряд НСК, как полагают некоторые исследователи, развивается из ВСК, однако механизм данной трансформации до конца не изучен (рис. 2). Полностью нельзя и исключить происхождение НСКЯ из поверхностного эпителия яичника, особенно в области трубно-яичниковых и трубно-перитонеальных переходных зоны.

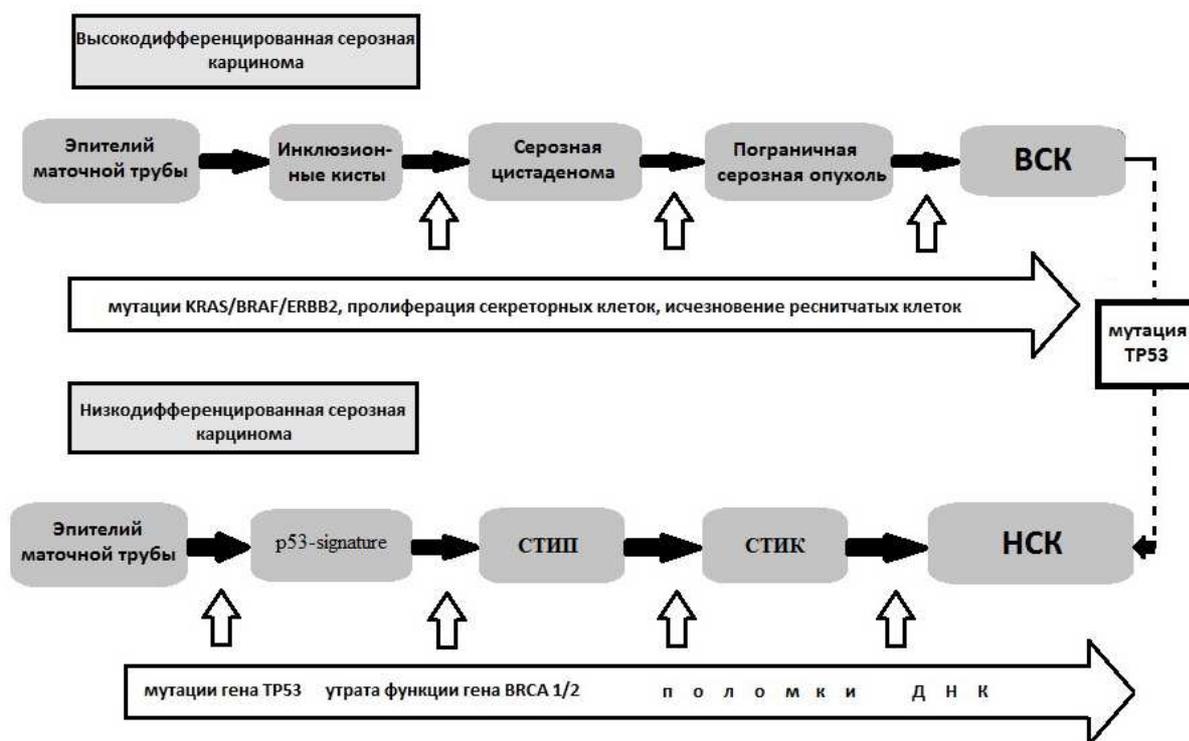


Рис. 2. Патогенез низко-и высокодифференцированных карцином яичника

(адаптирован по R.Kurman и J. Li [29])

1.2. Высокодифференцированная серозная карцинома яичника (ВСКЯ)

ВСКЯ составляет менее 5% всех карцином яичника. Современные представления о патогенезе ВСКЯ заключаются в последовательной трансформации эпителия инклюзионных кист с мюллеровым фенотипом в серозные цистаденомы, серозных цистаденом – в серозные пограничные опухоли, последних – в неинвазивные ВСКЯ с дальнейшим развитием ВСКЯ. Было показано, что основным сигнальным путем, в котором происходят нарушения при ВСКЯ и ее предшественниках, является MAPK (компонентами которого являются BRAF, KRAS, ERBB2 (кодирующий HER2/neu)). Так, мутации BRAF обнаруживаются в 8% ВСК, а

KRAS – в 19%. При этом тщательное изучение мутаций компонентов этого сигнального пути также вносит вклад в доказательство стадийности патогенеза ВСКЯ. Было показано, что мутации KRAS и BRAF не выявляются в серозных цистаденомах, но присутствуют в пограничных опухолях, и, таким образом, могут явиться ранними событиями развития ВСКЯ. Также была выявлено более интенсивная экспрессия генов сигнального пути MAPK в неинвазивных ВСКЯ по сравнению с пограничными опухолями, кроме того, молекулярная характеристика неинвазивных ВСКЯ ближе к ВСКЯ, чем к пограничным опухолям [33,42].

Нельзя также не упомянуть о том, что по некоторым данным источником ВСКЯ может стать имплантация фрагментов маточной трубы при развитии в ней папиллярной гиперплазии[25], характеризующейся наличием мелких папиллярных скоплений клеток эпителия маточной трубы без атипии (как секреторных так и реснитчатых), что часто ассоциировано с псаммомными тельцами. Известно, что такие участки могут выявляться в маточных трубах у большинства женщин с пограничными серозными опухолями яичников, распространяться по трубе и имплантироваться на яичник (инициируя развитие пограничной опухоли) или тазовые органы (являясь причиной неинвазивных имплантатов)[26].

2. Муцинозные опухоли

Муцинозные опухоли составляют около 3% от всех карцином яичника[42]. Имея специфический фенотип, отличный от других типов карцином яичника, муцинозные карциномы иммунореактивны в отношении CDX2 и KRAS, что соответствует дифференцировки эпителии этих опухолей по кишечному типу (который имеет место в большинстве случаев)[15]. В отличие от метастатических опухолей, первичные муцинозные карциномы дают резко положительное окрашивание в отношении цитокретина 7, в то время как экспрессия CDX2 и KRAS выражена слабо. Кроме того, для дифференциальной диагностики первичных муцинозных карцином рекомендуется использовать маркеры эстрогеновых рецепторов и WT1, в отношении которых они негативны в отличие от эндометриоидных (дают положительное окрашивание на эстрогеновый рецептор) и серозных (положительны в отношении обоих маркеров) карцином[3,4].

Источником муцинозных опухолей ранее также считался поверхностный эпителий яичника, однако в настоящее время полагают, что большинство (>95%) муцинозных карцином являются вторичными, происходящими, в основном из опухолей различных областей желудочно-кишечного тракта [48].

Происхождение же истинных первичных муцинозных карцином яичника остается до конца не известным. По всей видимости, источник данного типа опухолей, представленных клетками обладающими немюллеровым фенотипом, в значительной степени отличается от источников других вариантов карциномы яичника. Поскольку участки доброкачественной и

пограничной муцинозной опухоли часто сочетается с муцинозной карциномой, полагают, что патогенез данного варианта карциномы яичника представляет собой процесс последовательного перехода от доброкачественного фенотипа к пограничному и далее к злокачественному. В пользу данного утверждения говорит и тот факт, что аналогичные мутации в гене KRAS были выявлены в сочетающихся доброкачественных и пограничных муцинозных опухолях, а также в муцинозных карциномах[15,42]. Маловероятно, что муцинозные опухоли исходят из инклюзионных кист коркового слоя яичника, поскольку муцинозная метаплазия эпителия в инклюзионных кистах встречается крайне редко [26]. Отдельные авторы полагают, что источником муцинозных карцином могут служить клетки узелков Вальтхарда, с которым они часто ассоциированы и, возможно, имеют общий гистогенез. Кроме того, было выявлено, что при тщательном изучении муцинозных цистаденом, в части из них обнаруживаются фокусы опухоли Бреннера, которые, как известно, имеют переходноклеточный фенотип[49]. Были получены данные, в соответствии с которыми муцинозные карциномы могут иметь происхождения из клеток эпителия маточных труб [28]. Некоторые авторы также полагают, что муцинозные опухоли могут иметь происхождение из очагов эндометриоза, другие же опровергают это утверждение[40].

Принимая во внимание существование сразу нескольких гипотез возникновения муцинозных карцином, в чем-то дополняющих, а в чем-то и противоречащих друг другу, можно заключить, что для истинный источник этих опухолей пока не установлен, и для этого необходимо проведение дополнительных исследований.

3. Эндометриоидные и светлоклеточные карциномы

Эндометриоидные и светлоклеточные карциномы составляют примерно 20% случаев карцином яичника (по 10% соответственно)[5,42]. Эти варианты карциномы яичника существенно отличаются от серозных и муцинозных карцином набором характерных для них генетических нарушений. Наиболее часто встречающейся мутацией при светлоклеточных карциномах является инактивирующая соматическая мутация ARID1A), (компонент комплекса SNF-A, который, как известно, может усиливать или угнетать транскрипцию) (возникает примерно в 50% случаев) [18,30]. Также в этих опухолях наблюдается активирующая мутация PIK3CA(28-50% случаев [11,44], делеция гена PTEN (регулятор PI3K/Akt-сигнального пути (примерно в 20%) [47]. Кроме того, в светлоклеточных карциномах яичника была выявлена частая амплификация локуса ZNF217 (белок-цинковый палец 217)[13,45], который, в частности регулирует сигнальный путь TGF-бета, и делеция локуса CDKN2A/2B (мутации на участке CDKN2A проявляются в снижении эффективности механизмов подавления опухоли p53 и RB)[47]. В связи с этим оба этих сигнальных пути,

как предполагают, являются одними из основных в развитии эндометриоидных и светлоклеточных карцином[26].

В низкодифференцированных эндометриоидных карциномах также выявляются мутации сигнального пути PI3K/Akt, причем мутации PTEN, редко диагностируемые при других вариантах карцином яичников, встречаются при эндометриоидных карциномах примерно в 20% [36]. Также примерно в 40% случаев эндометриоидных карцином были выявлены нарушения в регуляции Wnt/ β -catenin сигнального пути (в основном за счет мутации CTNNB1, гена, кодирующего β -catenin) [39]. Некоторые исследователи отмечают, что мутации PI3K/Akt и Wnt/ β -catenin более характерны для высокодифференцированных эндометриоидных карцином, в то время как низкодифференцированным эндометриоидным карциномам присуще наличие мутации p53[8,11,3378]. Однако в некоторых низкодифференцированных эндометриоидных карциномах могут присутствовать как мутации PI3K/Akt и Wnt/ β -catenin, так и p53, что свидетельствует о возможности в редких случаях перехода высокодифференцированных эндометриоидных карцином в низкодифференцированные (что можно сказать и о серозных карциномах). Мутации компонентов MAPK-сигнального пути также изучались в эндометриоидных карциномах, в одной из последних работ приводятся данные относительно частоты мутации KRAS (29%), причем авторы отмечают, что данная мутация характерна именно для эндометриоидных карцином, имеющих происхождение из очагов эндометриоза. Что же касается различий в молекулярно-генетической основе патогенеза эндометриоидных и светлоклеточных карцином, то было отмечено, что поломки Wnt-сигнального пути и нестабильность микросателлитной ДНК характерны для эндометриоидных карцином, но редко обнаруживаются в светлоклеточных карциномах [5,32], в то время как для светлоклеточных карцином характерно наличие значительно более длинных теломер по сравнению с другими вариантами карцином яичника[24].

В настоящее время основной гипотезой о происхождении эндометриоидных и светлоклеточных карцином яичника является предположении об их возникновении из очагов эндометриоза и эндометриоидных кист [26,42].

Точный источник развития самого эндометриоза до сих пор не известен. Возможно, он развивается *insitu* путем метаплазии мезотелиального эпителия брюшины или поверхностного эпителия яичника[22]. Вторым вероятным путем развития эндометриоза является имплантация ретроградно распространяющегося во время менструации эндометрия[10]. Нужно заметить, что экспериментально подтвердить метапластическую теорию довольно трудно, в то время как накоплено немало доказательств имплантационной теории: в частности, было выявлено, что в эутопическом эндометрии у женщин с

эндометриозом обнаруживаются врожденные молекулярные аномалии, включая активацию онкогенных сигнальных путей[18]. Предполагают, что эти изменения дают возможность имплантироваться, выжить и проникнуть в ткань яичника или брюшины такому эндометрию. Кроме того, были выявлены поломки в одних и тех же локусах хромосом в карциномах и прилежащих участках эндометриоза, что говорит о клональности данного патологического процесса[17]. Также эндометриоидные карциномы часто сочетаются с эндометриоидными имплантами в других отделах таза. Теория, в соответствии с которой эндометриоидные и светлоклеточные опухоли развиваются из эндометрия, имплантировавшегося в яичник, подтверждаются также эпидемиологическими исследованиями, показывающими, что перевязка маточных труб снижает возможность развития только эндометриоидных и светлоклеточных карцином, предотвращая ретроградный пассаж менструальной крови, но не влияет на развитие серозных карцином, которые, как было описано выше, скорее всего имеют происхождение из эпителия маточных труб [46].

Заключение

В последнее десятилетие представление о патогенезе карцином яичника существенно изменилось, молекулярно-генетические особенности и источники возникновения различных вариантов карциномы стали не менее важными принципами их классификации, чем гистологическая характеристика. В частности, серозные карциномы, степень дифференцировки которых ранее определялась в основном на основании морфологических критериев, в настоящее время делятся на высоко-и низкодифференцированные серозные карциномы, которые представляют собой практически две разные опухоли, имеющие, как полагают, различный патогенез и характеризующиеся различным набором мутаций.

Одним из наиболее революционных моментов в изучении патогенез карцином яичника явилось предположение о том, что большинство этих опухолей имеет вторичное происхождение. Так, основным источником серозных карцином в настоящее время считается эпителий маточных труб, муцинозных – опухоли различных областей желудочно-кишечного тракта и в небольшом количестве случаев – узелки Вальтхарда, эндометриоидных и светлоклеточных – очаги эндометриоза, который в свою очередь, наиболее вероятно имеет имплантационный патогенез и происходит из модифицированного эндометрия. Таким образом, господствующий в прошлом взгляд на поверхностный эпителий яичника как на главный источник развития карцином яичника кардинальным образом изменился, теперь к истинно первичным опухолям яичника ученые склонны относить лишь стромальные и зародышевоклеточные опухоли. Это обстоятельство, естественно, существенным образом должно повлиять и на лечебную тактику. В частности, выполнение сальпингоэктомии с

сохранением яичников у женщин с высоким риском развития рака яичников, возможно, даст положительные результаты и поможет избежать негативных последствий аднэксэктомии.

Так или иначе, немалое количество вопросов, касающихся патогенеза рака яичников, остается без ответа. Роль поверхностного эпителия яичников, которой в настоящее время не отводится большого места, все же до конца не выяснена, в частности, не определено место эпителиально-мезенхимального перехода в патогенезе рака яичников. Не мало исследований в настоящее время посвящены и стволовым клеткам яичника, как нормальным, так и раковым. Существования их уже доказано, но каким образом они влияют на развитие опухоли во многом еще предстоит выяснить. Таким образом, можно сказать, что совсем недавно начата новая глава в истории изучения патогенеза карцином яичника и в этой главе еще очень многое предстоит описать.

Список литературы

1. Злокачественные новообразования в России в 2010 году (заболеваемость и смертность)/Под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой – М.: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздравсоцразвития России. 2012. 260 с.
2. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2012 году/Под ред. Давыдова М.И., Аксель Е.М. Вестн. рос. онкол. науч. центра им. Н.Н. Блохина РАМН. 2014 С. 226 с.
3. Acs, G., Pasha, T., Zhang, P.G. WT1 is differentially expressed in serous, endometrioid, clear cell, and mucinous carcinomas of the peritoneum, fallopian tube, ovary, and endometrium//Int. J. Gynecol. Pathol. - 2004 – Vol.23(2)-P.110-8.
4. Al-Hussaini, M., Stockman, A., Foster, H. et al. WT-1 assists in distinguishing ovarian from uterine serous carcinoma and in distinguishing between serous and endometrioid ovarian carcinoma// Histopathology – 2004 – Vol.44-P.109–105.
5. Aysal, A., Karnezis, A., Medhi, I., et al. Ovarian endometrioid adenocarcinoma: incidence and clinical significance of the morphologic and immunohistochemical markers of mismatch repair protein defects and tumor microsatellite instability//Am. J. Surg. Pathol. - 2012 – Vol.36(2)- P.163-72.
6. Bonome, T., Lee, J.Y., Park, D.C. et al. Expression profiling of serous low malignant potential, low-grade, and high-grade tumors of the ovary//Cancer Res. - 2005 – Vol.65 – P.10602-12.
7. Bowtell, D.D.//Nat. Rev. Cancer -21010 – Vol.10 – P.803–808.

8. Brosens, I., Brosens, J.J., Benagiano, G. The genesis and evolution of high-grade serous ovarian cancer//Reprod. Biomed. Online. - 2012-Vol.24(5) –P.496-502.
9. Buchynska, L.G., Nesina, I.P., Yurchenko, N.P. et al. Expression of p53, p21WAF1/CIP1, p16INK4A and Ki-67 proteins in serous ovarian tumors// Exp. Oncol. – 2007 – Vol. 29(1) –P.49-53
10. Bulun, S.E. Endometriosis.// N. Engl. J. Med. – 2009 – Vol.360 – P.268-79.
11. Campbell, L.G., Russell, S.E., Choong, D.Y. et al.// Cancer Res. – 2004 – Vol.64-P.7678-81
12. Crum, C.P., Drapkin, R., Kindelberger, D. et al. Mutation of the PIK3CA gene in ovarian and breast cancer.// Clin. Med. Res. – 2007 – Vol.5(1) – P.35–44.
13. Dent, J., Hall, G.D., Wilkinson, N., et al. Cytogenetic alterations in ovarian clear cell carcinoma detected by comparative genomic hybridisation//Br. J. Cancer. – 2003 –Vol. 88(10) – P.1578–1583.
14. Fathalla, M.F. Incessant ovulation--a factor in ovarian neoplasia?//Lancet. – 1971 – Vol. 2(7716) – P.163.
15. Gemignani, M.L., Schlaerth, A.C., Bogomolny, F. et al.// Gynecol. Oncol.-2003-Vol.90 – P.378-81.
16. Gross, A.L., Kurman, R.J., Vang, R. et al. Role of KRAS and BRAF gene mutations in mucinous ovarian carcinoma.// J. Oncol. -2010 – Vol. 2010 -126295 (on-line version).
17. Jiang, X., Morland, S.J., Hitchcock, A. et al.//Cancer Res. -1998-Vol.58(8) – P.1707-12.
18. Jones, S., Wang, T.L., Shihle, M. et al. Allelotyping of endometriosis with adjacent ovarian carcinoma reveals evidence of a common lineage// Science -2010 – Vol. 330- P.228-31.
19. Karst, A.M., Drapkin, R// J. Oncol. – 2010 – Vol. 2010 -932371 (on-line version).
20. Kindelberger, D.W., Lee, Y., Miron, A. et al. Ovarian cancer pathogenesis: a model in evolution.//Am. J. Surg. Pathol. – 2007 – Vol.31 – P. 161-9.
21. Köbel, M., Kalloger, S.E., Carrick, J. et al A limited panel of immunomarkers can reliably distinguish between clear cell and high-grade serous carcinoma of the ovary.//Am. J. Surg. Pathol. – 2009 – Vol. 33 – P.14–21.
22. Koninckx, P.R., Barlow, D., Kennedy, S. Implantation versus infiltration: the Sampson versus the endometriotic disease theory.//Gynecol. Obstet. Invest. -1999 – Vol.47 (Suppl 1).P.3-9
23. Krivak, T.C., Carmen, M.G., Rauh-Hain, J.A. Ovarian cancer screening and early detection in the general population //Rev. Obstet. Gynecol. – 2011 – Vol. 4(1)-P.15–21.
24. Kuhn, E., Meeker, A.K., Visvanathan, K. et al. Shortened telomeres in serous tubal intraepithelial carcinoma: an early event in ovarian high-grade serous carcinogenesis// Am. J. Surg. Pathol. – 2010 – Vol. 34 – P.829-36.

25. Kurman, R.J. Vang, R., Junge, J., et al. Kurman, R.J. Vang, R., Junge, J., et al.// *Am. J. Surg. Pathol.* – 2011 – Vol. 35(11) P.1605-14// *Am. J. Surg. Pathol.* – 2011 – Vol. 35(11) P.1605-14.
26. Kurman, R.J., Shih, M. Molecular pathogenesis and extraovarian origin of epithelial ovarian cancer--shifting the paradigm // *Hum. Pathol.* – 2011 – Vol.42(7) – P.918-31.
27. Kurman, R.J., Shih, M. The origin and pathogenesis of epithelial ovarian cancer: a proposed unifying theory.// *Am. J. Surg. Pathol.* – 2010 – Vol. 34- P.433-43
28. Lalwani, N., Prasad, S.R., Vikram, R. et al. Histologic, molecular, and cytogenetic features of ovarian cancers: implications for diagnosis and treatment// *Radiographics.* -2011 – Vol.31(3)- P.625-46.
29. Lee, Y., Miron, A., Drapkin, R. et al. A candidate precursor to serous carcinoma that originates in the distal fallopian tube// – 2007 – Vol. 211 – P. 26-3569
30. Lemon, B., Inouye, C., King, D.S., et al.// *Nature* – 2001 – Vol.414- P. 924–928
31. Li, J., Fadare, O., Xiang, L. et al. Selectivity of chromatin-remodelling cofactors for ligand-activated transcription.// *J. Hematol. Oncol.* – 2012 – Vol 9. - P.5-8.
32. Liu, J., Albarracin, C.T., Chang, K.H., et al. Microsatellite instability and expression of hMLH1 and hMSH2 proteins in ovarian endometrioid cancer.// *Mod. Pathol.* – 2004 – Vol.17(1)- P.75-80.
33. May, T., Virtanen, C., Sharma, M. et al. Low malignant potential tumors with micropapillary features are molecularly similar to low-grade serous carcinoma of the ovary.// *GynecolOncol.* – 2010 – Vol.117 – P.9-17
34. Medeiros, F., Muto, M.G., Lee, Y. et al. The tubal fimbria is a preferred site for early adenocarcinoma in women with familial ovarian cancer syndrome // *Am. J. Surg. Pathol.*-2006 – Vol. 30(2) – P.230-236.
35. Meinhold-Heerlein, I., Bauerschlag, D., Hilpert, F. et al.// *Oncogene* – 2005 – Vol.24 – P.1053
36. Merritt, M.A., Cramer, D.W. Molecular and prognostic distinction between serous ovarian carcinomas of varying grade and malignant potential.// *Cancer Biomark.* – 2010 – Vol.9(1-6) – P.287-305.
37. Munakata, S., Yamamoto, T. Incidence of serous tubal intraepithelial carcinoma (STIC) by algorithm classification in serous ovarian tumor associated with PAX8 expression in tubal epithelia: a study of single institution in Japan. *Int. J.Gynecol.Pathol.* 2015;34(1):9-18.
38. Okuda, T., Otsuka, J., Sekizawa, A. p53 mutations and overexpression affect prognosis of ovarian endometrioid cancer but not clear cell cancer // *Gynecol. Oncol.* – 2003 – Vol.88(3) – P.318-25.

39. Oliva, E., Sarrió, D., Brachtel, E.F., et al. High frequency of beta-catenin mutations in borderline endometrioid tumours of the ovary// J. Pathol. - 2006 – Vol. 208(5) –P. 708-13.
40. Piek, J.M. van Diest, P.J, Zweemer, R.P. et al. Dysplastic changes in prophylactically removed Fallopian tubes of women predisposed to developing ovarian cancer//J. Pathol. – 2001 – Vol. 195 – P.:451-6
41. Pothuri, B., Leitao, M.M., Levine, D.A. et al. Genetic Analysis of the Early Natural History of Epithelial Ovarian Carcinoma// PLoS One – 2010 – Vol.5 - e10358 (on-line version)
42. Prat, J. Ovarian carcinomas: five distinct diseases with different origins, genetic alterations, and clinicopathological features.//Virchows Arch. – 2012. – Vol. 460(3) – P. 237-49.
43. Przybycin, C.G. Kurman, R.J., Ronnett, B.M. et al. Are all pelvic (nonuterine) serous carcinomas of tubal origin?// Am. J. Surg. Pathol. – 2010 – Vol.34 – P.1407-16.
44. Rahman, M., Nakayama, K., Ishibashi, T., et al. A Case of Stage III c Ovarian Clear Cell Carcinoma: The Role for Predictive Biomarkers and Targeted Therapies// Int. J. Mol. Sci. 2013; 14(3): 6067–6073.
45. Rahman, M.T., Nakayama, K., Rahman, M. et al. Prognostic and therapeutic impact of the chromosome 20q13.2 ZNF217 locus amplification in ovarian clear cell carcinoma// Cancer – 2012 – Vol.118(11) – P.2846-57
46. Rice, M.S., Murphy, M.A., Tworoger, S.S. Tubal ligation, hysterectomy and ovarian cancer: A meta-analysis// J. Ovarian. Res. – 2012 – Vol. 5(1) – P.:13.
47. Sato, N., Tsunoda, H., Nishida, M. et al. Loss of heterozygosity on 10q23.3 and mutation of the tumor suppressor gene PTEN in benign endometrial cyst of the ovary: possible sequence progression from benign endometrial cyst to endometrioid carcinoma and clear cell carcinoma of the ovary// Cancer. Res. -2000 - Vol60 – P.7052-6.
48. Seidman, J.D., Kurman, R.J., Ronnett, B.M. Primary and metastatic mucinous adenocarcinomas in the ovaries: incidence in routine practice with a new approach to improve intraoperative diagnosis// Am. J. Surg. Pathol. 2003;27(7):985-93.
49. Seidman, J.D., Khedmati, F. Exploring the histogenesis of ovarian mucinous and transitional cell (Brenner) neoplasms and their relationship with Walthard cell nests: a study of 120 tumors//Arch. pathol. lab. med. -2008 – Vol.132-P.1753-60.
50. Senturk, E., Cohen, S., Dottino, P.R. et al. A critical re-appraisal of BRCA1 methylation studies in ovarian cancer.//Gynecol. Oncol. – 2010 – Vol.119 –P. 376-83

Рецензенты:

Щеголев А.И., д.м.н., профессор, заведующий патологоанатомическим отделением ФГБУ «НЦАГиП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, г. Москва;

Козаченко А.В., д.м.н., ведущий научный сотрудник гинекологического отделения ФГБУ
«НЦАГиП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, г. Москва.