

Морфологические основы гистогенеза опухолей яичника

Ф.В. Новиков¹, И.С. Лунёва¹, Е.С. Мишина², М.В. Мнихович³

¹Кафедра акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 305041 Курск, ул. Карла Маркса, 3;

²кафедра гистологии, эмбриологии, цитологии ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 305041 Курск, ул. Карла Маркса, 3;

³Центральная патологоанатомическая лаборатория ФГБНУ «Научно-исследовательский институт морфологии человека»; Россия, 117418 Москва, ул. Цюрупы, 3

Контакты: Филипп Владимирович Новиков philip.novikov@mail.ru

В обзоре литературы, посвященном происхождению эпителиальных опухолей яичника (ЭОЯ), обсуждается актуальность концепций возникновения ЭОЯ, в частности из клеток вторичной мюллеровой системы. Также рассматриваются новые гипотезы происхождения ЭОЯ из эпителия фаллопиевых труб (ФТ) — их противоречивость и новая концепция «побега предшественника», претендующая на объяснение феномена отсутствия поражений ФТ при низкодифференцированной серозной аденокарциноме яичника. Канцерогенез низкодифференцированной серозной аденокарциномы яичника из ФТ представляет большие возможности для переоценки клинических данных. Также в статье раскрывается роль стволовых клеток покровного эпителия яичников и ФТ в канцерогенезе ЭОЯ.

Ключевые слова: эпителиальные опухоли яичника, гистогенез, низкодифференцированная серозная аденокарцинома яичника, мюллерова система, фаллопиевы трубы, серозная интраэпителиальная карцинома, покровный эпителий яичника, стволовые клетки

Для цитирования: Новиков Ф.В., Лунёва И.С., Мишина Е.С., Мнихович М.В. Морфологические основы гистогенеза опухолей яичника. Опухоли женской репродуктивной системы 2020;16(1):78–84.

DOI: 10.17650/1994-4098-2020-16-1-78-84



Morphological basics of ovarian tumor histogenesis

F.V. Novikov¹, I.S. Luneva¹, E.S. Mishina², M.V. Mnikhovich³

¹Department of Obstetrics and Gynecology, Kursk State Medical University, Ministry of Health of Russia;

2 Carl Marx St., Kursk 305041, Russia;

²Department of Histology, Embryology, Cytology, Kursk State Medical University, Ministry of Health of Russia;

2 Carl Marx St., Kursk 305041, Russia;

³Central Anatomicopathological Laboratory, Research Institute of Human Morphology; 3 Tsuryupa St., Moscow 117418, Russia

Researches about the origin of epithelial ovarian tumors (EOT) tell about its conception. In particular, the origin of cells from the secondary mullerian system. Also, in the article we examine a new hypothesis that the EOT originates in the epithelium of the fallopian tube (FT) — their contradictoriness and new conception of “precursor escape” which tries to explain the phenomenon of injuries absence of FT by high-grade serous ovarian carcinoma. Carcinogenesis from the FT represents great opportunities for reassessment of clinical data. Also, the article represents the role of stem cells of the surface epithelium of ovaries and FT in EOT carcinogenesis.

Key words: epithelial ovarian tumors, histogenesis, high-grade serous ovarian carcinoma, mullerian system, fallopian tubes, serous tubal intraepithelial carcinoma, ovarian surface epithelium, stem cells

For citation: Novikov F.V., Luneva I.S., Mishina E.S., Mnikhovich M.V. Morphological basics of ovarian tumor histogenesis. Opuholi zhenskoy reproduktivnoy systemy = Tumors of female reproductive system 2020;16(1):78–84. (In Russ.).

Подавляющее большинство новообразований яичников являются эпителиальными опухолями яичников (ЭОЯ). В ЭОЯ, помимо выделения гистологических типов, различают 2 основные группы: опухоли I и II типов. Это разделение основано на молекулярно-генетических особенностях ЭОЯ и позволяет прогнозировать клиническое течение опухоли. Опухоли I типа

включают высокодифференцированные серозные, муцинозные, эндометриоидные и светлоклеточные карциномы, которые имеют тенденцию к медленному росту, часто из идентифицируемого предшественника — пограничной опухоли. Эти новообразования характеризуются специфическими мутациями в генах *KRAS*, *BRAF*, *ERBB2*, *CTNNB1*, *PTEN* и *PIK3CA*, но редко в гене

TP53. Данные опухоли генетически относительно стабильны, составляют 25 % рака яичников (РЯ) и обуславливают 10 % смертность [1]. Напротив, карциномы II типа классифицируются как низкодифференцированные быстро прогрессирующие неоплазии, которые имеют высокую частоту мутаций гена *TP53*, но редко содержат альтерации генов, обнаруженные в опухолях I типа [1]. Низкодифференцированная серозная аденокарцинома яичника (high-grade serous ovarian carcinoma, HGSOC) является наиболее распространенной опухолью II типа, на которую приходится почти 75 % всех ЭОЯ, и причиной 90 % случаев смерти от РЯ. В настоящее время нет надежных методов раннего выявления HGSOC, что приводит к поздней диагностике опухоли на запущенных стадиях у большинства пациенток, когда ее имплантационный рост затрагивает брюшину и формируются отдаленные метастазы [1, 2]. Меж- и внутриопухолевая гетерогенность HGSOC снижает вероятность применения единой терапии, которая оказалась бы эффективной для большинства пациенток [2].

Вопросы патогенеза ЭОЯ с каждым годом становятся все актуальнее и привлекают большее число исследователей. Повестка дня диктуется тем, что пациентки с III или IV стадией заболевания имеют низкую 25 % 5-летнюю выживаемость [3]. Тем не менее, несмотря на агрессивное клиническое течение РЯ, Американское онкологическое общество ожидает увеличения числа выживших больных с данным новообразованием в следующем десятилетии [4].

Рассмотрим основные концепции патогенеза РЯ. Прошлые концепции, формировавшие представление о канцерогенезе ЭОЯ, можно обобщить следующим образом:

- 1) существуют глубокие различия между гистологическими типами ЭОЯ, однако большинство случаев РЯ являются полноценным серозным раком, и, следовательно, РЯ рассматривается как единое заболевание [1];
- 2) овариальные опухоли происходят из покровного эпителия яичника — видоизмененного мезотелия, который образуется из целомиического листка, способен к метапластической трансформации [5] и прорастает в подлежащую строму, что приводит к образованию кист-включений, которые подвергаются злокачественной трансформации [1];
- 3) злокачественные клетки с поверхности яичника распространяются на поверхность брюшины таза и брюшной полости [1];
- 4) РЯ склонен к короткому периоду удвоения опухоли и быстрому, универсальному характеру метастазирования.

Долгое время многочисленные исследователи ставили своей целью обнаружить клетку — предшественника ЭОЯ. Большая часть ученых предполагала ее

происхождение из покровного эпителия яичников. Однако подобный предшественник не был найден, что привело к предположению, что ЭОЯ развиваются *de novo* [6]. Очевидно, что гипотеза, утверждающая, что РЯ возникает *de novo*, отражала незнание ранних стадий канцерогенеза ЭОЯ, что способствовало развитию концепций неовариального происхождения ЭОЯ [1].

Для объяснения феномена сходства эпителия РЯ с эпителием, выстилающим матку и фаллопиевы трубы (ФТ), была выдвинута теория происхождения ЭОЯ из «вторичной системы Мюллера» — остатков мюллерова хода (гетеротопий), локализованных на поверхности тазовой и абдоминальной брюшины. К гетеротопиям относятся эпителиальные кисты, морфологически напоминающие эпителий маточной трубы и эндометрий. Классическим примером гетеротопий являются паратубарные мюллеровы кисты — остатки парамезонефрических протоков [7]. В 1957 г. М.Ф. Глазунов выдвинул теорию, согласно которой цистаденомы в гистогенетическом отношении связываются с имплантацией по яичнику мюллеровых ходов, прежде всего ФТ. Данная теория основывалась на сходстве эпителия цистаденом с эндометрием и эпителием ФТ, где по функциональным особенностям он может быть цилиндрическим, секреторным и мерцательным [8]. Исследователи считали, что кортикальные мюллеровы кисты в яичниках малигнизируются, что приводит к возникновению ЭОЯ. Таким образом, вторичная мюллерова система считалась вероятным источником серозных и эндометриоидных карцином, обнаруженных в яичниках или брюшине [9, 10].

На сегодняшний день вторичная мюллерова система является признанным источником пограничных и высокодифференцированных эндометриоидных и серозных опухолей, которые часто ассоциируются с эндометриозом и эндосальпингозом [11]. Однако эта теория плохо объясняет происхождение HGSOC. Во-первых, кисты-включения редко экспрессируют ген *p53* [12, 13]. Во-вторых, мутации гена *TP53* при экстраовариальном эндосальпингозе являются казуистической находкой. Можно было бы утверждать, что кистозная природа ЭОЯ указывает на происхождение трансформированных клеток внутри кист, однако кистозная гистоархитектура опухоли также часто встречается в метастатических поражениях. В-третьих, если провоспалительные факторы при овуляции и другие факторы риска являются неотъемлемой причиной повреждений ДНК, то их доступ в кисты-включения ограничен как анатомически, так и функционально, особенно если они развиваются после менопаузы [14]. Поэтому требуется дальнейший поиск предшественника ЭОЯ, способного удовлетворить концепцию этапности канцерогенеза для HGSOC.

Теория канцерогенеза ЭОЯ из эпителия ФТ возникла в конце 1990-х — начале 2000-х годов, когда значительно

возросло количество профилактических сальпингоо-вариоэктомий, которые выполнялись пациенткам с мутациями генов *BRCA1* и *BRCA2* [15]. При последующем проведении патоморфологического исследования в самих яичниках не было найдено фокусов опухолевого роста, однако в дистальных отделах ФТ часто выявлялись серозные интраэпителиальные карциномы (serous tubal intraepithelial carcinoma, STIC) и инвазивные серозные карциномы. Основываясь на этих наблюдениях, J. Piek и соавт. [16] выдвинули гипотезу, согласно которой клетки STIC имплантируются на яичнике и имитируют первичную опухоль. Патоморфологами был разработан протокол, называемый SEE-FIM (Sectioning and Extensively Examining the FIMbriated end), для систематической оценки ФТ после профилактических сальпингоо-вариоэктомий у носительниц мутации гена *BRCA*, что привело к выявлению ранних серозных карцином в дистальном конце ФТ. В большинстве случаев опухоль локализовалась в фимбриях и представляла собой STIC [17–19]. В самих же яичниках не было обнаружено ни интраэпителиальных, ни инвазивных серозных карцином [12, 19]. При нахождении очагов инвазивной HGSOC в ФТ также были обнаружены STIC, которые экспрессировали гены *Ki-67* и *p53*, что было установлено иммуногистохимически. Секвенирование ДНК выявило, что большинство поражений STIC обусловлены той же мутацией гена *TP53*, что и в случае HGSOC [20, 21], что свидетельствует об их клональной природе.

При проведении комплексного генетического профилирования ЭОЯ было выявлено, что серозные опухоли больше родственны эпителию ФТ, чем мезотелию [15, 22].

Дальнейшее исследование ФТ выявило небольшие фокусы доброкачественных секреторных клеток, которые демонстрировали сильное окрашивание на гены *p53* и *γ-H2AX*. Очаги *p53*-положительных клеток содержали мутации *TP53*, но не пролиферировали [18]. Эти участки были названы «метки *p53*» (*p53 signature*) на основании их обнаружения иммуногистохимическим методом при окрашивании на ген *p53*. В зарубежной литературе их именуют ранними серозными пролиферациями (early serous proliferations, ESP), однако стоит заметить, что это понятие можно трактовать шире, так как не все ESP экспрессируют ген *p53*. Важно отметить, что «метки *p53*», поражение STIC и HGSOC были у одних и тех же пациенток. Мутация гена *TP53* [18] подразумевает клональную связь между непролиферативной «меткой *p53*», интраэпителиальным поражением и инвазивным раком.

Таким образом, STIC, расположенные в фимбриях и дистальных отделах ФТ, являются источником HGSOC. Р.О. Brown и С. Palmer представили модель прогрессирования HGSOC на основе STIC. Они подсчитали, что существует латентное временное окно в 5 лет от

развития STIC до начала обширного метастазирования HGSOC [23].

Для того чтобы опухолевые клетки смогли попасть на поверхность яичника, они должны иметь доступ к кровеносным и лимфатическим сосудам. R.J. Kurman и I. Shih утверждают, что фимбрии ФТ имеют богатую ангиолимфатическую сеть, которая находится почти в прямом контакте с базальной мембраной трубного эпителия, и опухоли не требуется значительной инвазии, чтобы проникнуть в нее [1].

Однако инвазия в сосудистую сеть в случае STIC не является необходимой предпосылкой для ее распространения. STIC морфологически и иммуногистохимически похожи на эндометриоидные интраэпителиальные карциномы, которые рассматриваются как предшественники или ранние формы серозного рака матки. Эти поражения получили название «серозный рак поверхности матки», и было показано, что их распространение в брюшную полость возможно не только через инвазию в подлежащий миометрий, но и путем заброса в брюшную полость через ФТ [24]. Предполагается, что клетки STIC могут попадать в брюшную полость и имплантироваться на поверхности яичника и брюшины при отсутствии инвазивного роста в ФТ. Доказательствами, подтверждающими эту гипотезу, являются положительные смывы из малого таза у женщин, где единственным опухолевым поражением была STIC [25]. Исследование Y. Yang-Hartwich и соавт. продемонстрировало, что гранулезные клетки в яичнике секретируют SDF-1 (стромальный клеточный фактор 1) [26], который функционирует как хемоаттрактант и привлекает трансформированные клетки ФТ к яичнику, что предполагает яичник как первичное место метастазирования. Также А. Russo и соавт. показали, что мутации генов *PTEN* и *WNT4* имеют решающее значение для метастазирования в яичник интраэпителиальной карциномы ФТ [27].

Какова доля HGSOC, возникающих из ФТ? Исследования сообщают, что примерно 50–60 % низкодифференцированных серозных аденокарцином яичника связаны с поражением STIC в ФТ, причем диапазон полученных данных варьирует от 16 до 100 % вне зависимости от объемов выборок [2]. Существует ряд предположений, объясняющих, почему ассоциация между HGSOC и STIC не выше:

- 1) небольшое количество материала, взятого на патоморфологическое исследование [28, 29], и альтернативная трактовка видимых изменений врачами-патоморфологами [30, 31];
- 2) связь HGSOC с серозными пограничными опухолями и низкодифференцированными серозными карциномами. В этих случаях в опухолях мутации гена *KRAS* были идентичны тем, что и в серозных пограничных опухолях при отсутствии мутации гена *TP53* [32]. Это свидетельствует о том, что некоторые

низкодифференцированные серозные карциномы возникают из HGSOС, а не обычным (II тип) путем, который начинается с мутации *TP53*;

- 3) элиминация предшественников инвазивной опухоли;
- 4) во время овуляции при тесном контакте фимбрий с яичником STIC смещаются и имплантируются [2];
- 5) высокая частота *p53*-отрицательных STIC, не определяемых иммуногистохимически [33].

Так как STIC обнаруживается только в 50–60 % случаев HGSOС, современные исследования дистального отдела ФТ придают большое значение в возникновении HGSOС ESP, которые ранее рассматривались как образования, не имеющие метастатического потенциала. Ранее их роль обсуждалась только в качестве предшественников STIC. В той или иной форме ESP могут быть обнаружены в маточных трубах у 50–70 % здоровых женщин [34].

Учитывая высокую частоту мутаций в гене *TP53* в HGSOС и сходство генетических мутаций всех низкодифференцированных аденокарцином яичника независимо от их ассоциации с STIC, исследователи предположили, что если ФТ играет доминирующую роль в развитии HGSOС, то некоторые ESP должны были стать прямыми предшественниками HGSOС. Было обнаружено, что 54 % STIC связаны с ESP [18].

Как говорилось выше, происхождение HGSOС из STIC было четко установлено путем обнаружения общих специфических мутаций в гене *TP53* [20, 21]. Аналогично был решен вопрос, имеют ли ESP ту же мутацию в гене *TP53*, что и низкодифференцированная аденокарцинома яичника. В недавнем исследовании 32 ФТ у пациенток с HGSOС STIC были обнаружены в 3 случаях, в то время как ESP — в 41 % (13 из 32) случаев, в том числе в 1 случае с STIC, при этом у 12 из 13 пациенток с ESP имелись мутации гена *TP53*. Мутации в гене *TP53* в 9 случаях из 12 при ESP были идентичны мутациям в HGSOС. Полученные данные убедительно свидетельствуют об идентичности ESP в дистальном отделе ФТ и некоторых HGSOС [35].

Генетически измененные эпителиальные клетки ESP попадают в брюшную полость, где претерпевают злокачественную трансформацию и создают видимость спонтанного канцерогенеза без участия поражений ФТ. Данная гипотеза в зарубежной литературе называется как «побег предшественника» (precursor escape) и, будучи новой с точки зрения серозного канцерогенеза в яичнике, имеет прецедент в виде модели канцерогенеза эндометриоидной аденокарциномы из эндометриоза. Было показано, что множественные очаги эндометриоза имеют общие генетические альтерации с эндометриоидной аденокарциномой, указывающие на их общее происхождение. Кроме того, в настоящее время считается, что синхронные аденокарциномы яичников и эндометрия имеют

общую клетку происхождения, возможно, из эндометрия [36–38]. В своей недавней статье К.И. Жорданиа задает сакраментальный вопрос: может ли возникнуть эндометриоидный РЯ при отсутствии матки (эндометрия) [39]? Ответ, скорее всего, отрицательный.

Гипотеза «побега предшественника» дополняет теорию происхождения HGSOС из ФТ. Ее значимость для понимания канцерогенеза HGSOС заключается в том, что она удовлетворяет 3 требованиям. Во-первых, несмотря на вариативность мутаций, все HGSOС имеют общие мутации в гене *TP53*, и единственные предшественники с этими мутациями найдены в дистальных отделах маточных труб, а не в покровном эпителии яичников или во вторичной мюллеровой системе. Во-вторых, последовательность «предшественник—рак» имеет идентифицируемого предшественника, будь то STIC или ESP. В-третьих, несоответствие частоты одновременной встречаемости между STIC и HGSOС может объясняться «побегом предшественника», что указывает на двойственный способ распространения опухоли. Например, ранние HGSOС по определению будут распознаваться только как STIC, потому что это единственная форма трубной HGSOС. В то же время злокачественная трансформация клеток ESP после «побега предшественника» объясняет обширное распространение HGSOС при отсутствии STIC, поскольку HGSOС не может быть обнаружена до тех пор, пока не пройдет клинически латентный период, в течение которого клетки ESP подвергнутся злокачественной трансформации и опухоль распространится по всей брюшине [40]. По мнению авторов, требуется определить ранние маркеры избегания апоптоза клетками ESP, что позволит понять их роль в каждом конкретном случае HGSOС.

Парадигма происхождения РЯ из маточных труб мотивировала разработку новой, экспериментальной модели на лабораторных животных. Появление генно-инженерных моделей, которые повторяют канцерогенез HGSOС из ФТ, предоставляет большие возможности для выполнения исследований, которые дополняют клинические данные [31, 33, 41, 42].

До сих пор остается нерешенным вопрос, какая клетка-предшественник способна детерминировать весь пестрый спектр гистотипов ЭОЯ, является ли она изначально потомком высокодифференцированной клетки ФТ или гетеротопии вторичной мюллеровой системы либо же первично обладает характеристиками плюрипотентной стволовой клетки. В многочисленных исследованиях было показано, что стволовые клетки являются клетками-предшественниками для многих злокачественных новообразований эпителиального происхождения. Долговечность этих клеток позволяет им накапливать мутации, приводящие к злокачественной трансформации [43–45].

Пластичность трансформированных стволовых клеток может объяснить фенотипическую неоднородность ЭОЯ.

Экспериментальные данные о существовании раковых стволовых клеток яичников впервые были получены в 2005 г., когда S.A. Varat и соавт. [46] идентифицировали клон клеток из асцита пациентки с РЯ в многослойной сфероидной культуре. В недавних исследованиях были обнаружены стволовые клетки в интактном покровном эпителии яичников, идентифицируемые как LGR5⁺, и стволовые клетки дистального отдела маточных труб, экспрессирующие CD44 и KRT5, что привело к формулировке гипотезы об их потенциальной роли в канцерогенезе ЭОЯ [47, 48]. Вполне вероятен путь канцерогенеза, при котором инициируется мутация в стволовой клетке (LGR5⁺ и/или другой), что приводит к ее неопластической трансформации и дифференцировке по нескольким линиям мюллеровой системы. Как видим, происходит «реинкарнация» гипотезы о канцерогенезе *in situ*, но уже с вполне фенотипированным предшественником.

Также потенциальное значение в генезисе ЭОЯ имеет идентификация большой популяции стволовых клеток Aldh1⁺ и Lgr5⁺ на границе эпителия яичника и фимбрий у мышей [49]. По сравнению с их дифференцированными потомками, стволовые клетки демонстрируют повышенную пролиферацию *in vitro* и высокий потенциал трансформации *in vivo* после инактивации генов-супрессоров *Trp53* и *Rb1*, которые часто мутируют при HGSC [49].

У человека граница между покровным эпителием яичников и эпителием фимбрий представляет собой переходную зону с экспрессией антигенов клеток как покровного эпителия яичников, так и эпителия ФТ [50–52], а также стволовых клеток [53]. Переходная зона насыщена факторами дифференцировки, исходящими как из покровного эпителия яичника, так и из эпителия

фимбрий, которые могут приводить к малигнизации гетеротопных стволовых клеток по обе стороны пограничной зоны. Эпителий переходной зоны считается основным источником малигнизированных клеток в канцерогенезе многих эпителиальных злокачественных новообразований. Вполне возможно, что разнонаправленное регулирование дифференцировки потомков стволовых клеток в переходной зоне покровного эпителия яичников и эпителия ФТ делает эти клетки более восприимчивыми к индукции канцерогенеза.

Проблема происхождения ЭОЯ далека от своего разрешения. На сегодняшний день большинство исследователей склоняются к двойственной теории происхождения РЯ [54]. Считается, что высокодифференцированные опухоли происходят из гетеротопий мюллеровой системы, в то время как низкодифференцированные неоплазии — из ФТ. Однако повторяемость результатов исследований, задачей которых является нахождение предшественника низкодифференцированных серозных карцином, крайне вариabельна вне зависимости от объема выборок. Средняя частота обнаружения STIC, сочетанной с HGSC, составляет 50–60 %, поэтому и была предложена теория «побега предшественника» — имплантационного метастазирования клеток ESP. Данная теория позволяет объяснить случаи HGSC без предшествующих поражений ФТ. Также в мировой литературе обсуждается роль стволовых клеток как покровного эпителия яичников, так и ФТ в канцерогенезе ЭОЯ, поскольку с одной стороны они могут обеспечить значительную вариabельность гистотипов ЭОЯ, а с другой — быть одной из причин резистентности ЭОЯ к проводимой химиотерапии. Дальнейшие исследования происхождения ЭОЯ позволят найти новые маркеры ранних неопластических процессов в ФТ и покровном эпителии яичников, а также определят новые тенденции в тактике ведения пациенток с РЯ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Kurman R.J., Shih I. Molecular pathogenesis and extraovarian origin of epithelial ovarian cancer — shifting the paradigm. *Hum Pathol* 2011;42:918–31. DOI: 10.1016/j.humpath.2011.03.003.
2. Kroeger P.T., Drapkin R. Pathogenesis and heterogeneity of ovarian cancer. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2017;29(1):26–34. DOI: 10.1097/GCO.0000000000000340.
3. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2016;66:7–30. DOI: 10.3322/caac.21332.
4. American Cancer Society. Cancer treatment & survivorship facts & figures 2016–2017. Atlanta, 2016.
5. Ашрафян Л.А. Спорадический рак яичников: вероятная модель патогенеза. *Журнал акушерства и женских болезней* 2012;(4):3–10. [Ashrafyan L.A. Sporadic ovarian cancer: The probable model of pathogenesis. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney* = *Journal of Obstetrics and Women's Diseases* 2012;(4):3–10. (In Russ.)]. DOI: 10.17816/JOWD6143-10.
6. Kurman R., Shih I. The origin and pathogenesis of epithelial ovarian cancer: A proposed unifying theory. *Am J Surg Pathol* 2010;34:3:433–43. DOI: 10.1097/pas.0b013e3181cf3d79.
7. Lauchlan S.C. The secondary mullerian system revisited. *Int J Gynecol Pathol* 1994;13:73–9.
8. Глазунов М.Ф. Опухоли яичников (морфология, гистогенез, вопросы патогенеза). Л., 1954. [Glazunov M.F. Ovarian tumors (morphology, histogenesis, problems of pathogenesis). Leningrad, 1954. (In Russ.)].
9. Dubeau L. The cell of origin of ovarian epithelial tumours. *Lancet Oncol* 2008;9:191–7. DOI: 10.1016/S1470-2045(08)70308-5.
10. Banet N., Kurman R.J. Two types of ovarian cortical inclusion cysts: proposed origin and possible role in ovarian serous carcinogenesis.

- Int J Gynecol Pathol 2015;34:3–8.
DOI: 10.1097/PGP.000000000000120.
11. McCaughey W.T., Kirk M.E., Lester W. et al. Peritoneal epithelial lesions associated with proliferative serous tumours of ovary. *Histopathology* 1984;8:195–220.
 12. Folkins A.K., Jarboe E.A., Saleemuddin A. et al. A candidate precursor to pelvic serous cancer (p53 signature) and its prevalence in ovaries and fallopian tubes from women with *BRCA* mutations. *Gynecol Oncol* 2008;109(2):168–73.
DOI: 10.1016/j.ygyno.2008.01.012.
 13. Barakat R.R., Federici M.G., Saigo P.E. et al. Absence of premalignant histologic, molecular, or cell biologic alterations in prophylactic oophorectomy specimens from *BRCA1* heterozygotes. *Cancer* 2000; 89:383–90. DOI: 10.1002/1097-0142 (20000715)89:2<383::aid-cnrcr25>3.0.co;2-t.
 14. Bahar-Shany K., Brand H., Sapoznik S. et al. Exposure of fallopian tube epithelium to follicular fluid mimics carcinogenic changes in precursor lesions of serous papillary carcinoma. *Gynecol Oncol* 2014;132:322–7.
DOI: 10.1016/j.ygyno.2013.12.015.
 15. Данилова Н.В., Андреева Ю.Ю., Королев А.В. и др. Роль диспластических изменений эпителия маточной трубы в гистогенезе рака яичников. *Архив патологии* 2014;(4):9–14. [Danilova N.V., Andreeva Yu.Yu., Korolev A.V. et al. Role of dysplastic changes in the uterine tubal epithelium in the histogenesis of ovarian cancer. *Arkhiv patologii* = *Archive of Pathology* 2014;(4):9–14. (In Russ.)].
 16. Piek J.M., Verheijen R.H., Kenemans P. et al. *BRCA1/2*-related ovarian cancers are of tubal origin: a hypothesis. *Gynecol Oncol* 2003;90(2):491.
DOI: 10.1016/s0090-8258(03)00365-2.
 17. Shaw P.A., Rouzbahman M., Pizer E.S. et al. Candidate serous cancer precursors in fallopian tube epithelium of *BRCA1/2* mutation carriers. *Mod Pathol* 2009;22:1133–8.
DOI: 10.1038/modpathol.2009.89.
 18. Lee Y., Miron A., Drapkin R. et al. A candidate precursor to serous carcinoma that originates in the distal fallopian tube. *J Pathol* 2007;211:26–35.
DOI: 10.1002/path.2091.
 19. 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;30:230–6.
DOI: 10.1097/01.pas.0000180854.28831.77.
 20. Kindelberger D.W., Lee Y., Miron A. et al. Intraepithelial carcinoma of the fimbria and pelvic serous carcinoma: evidence for a causal relationship. *Am J Surg Pathol* 2007;31:161–9. DOI: 10.1097/01.pas.0000213335.40358.47.
 21. Kuhn E., Kurman R.J., Vang 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.
DOI: 10.1002/path.3023.
 22. Tone A.A., Begley H., Sharma M. 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.
DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-07-4959.
 23. Brown P.O., Palmer C. The preclinical natural history of serous ovarian cancer: defining the target for early detection. *PLoS Med* 2009;6(7):e1000114.
DOI: 10.1371/journal.pmed.1000114.
 24. Wheeler D.T., Bell K.A., Kurman R.J. et al. Minimal uterine serous carcinoma: diagnosis and clinicopathologic correlation. *Am J Surg Pathol* 2000;24:797–806.
 25. Callahan M.J., Crum C.P., Medeiros F. et al. Primary fallopian tube malignancies in *BRCA*-positive women undergoing surgery for ovarian cancer risk reduction. *J Clin Oncol* 2007;25:3985–90.
DOI: 10.1200/JCO.2007.12.2622.
 26. Yang-Hartwich Y., Gurrea-Soteras M., Sumi N. et al. Ovulation and extra-ovarian origin of ovarian cancer. *Sci Rep* 2014;4:6116. DOI: 10.1038/srep06116.
 27. Russo A., Czarnecki A.A., Dean M. et al. PTEN loss in the fallopian tube induces hyperplasia and ovarian tumor formation. *Oncogene* 2018;37:1976–90.
DOI: 10.1038/s41388-017-0097-8.
 28. Rabban J.T., Garg K., Crawford B. et al. Early detection of high-grade tubal serous carcinoma in women at low risk for hereditary breast and ovarian cancer syndrome by systematic examination of fallopian tubes incidentally removed during benign surgery. *Am J Surg Pathol* 2014;38:729–42.
DOI: 10.1097/PAS.000000000000199.
 29. Mahe E., Tang S., Deb P. et al. Do deeper sections increase the frequency of detection of serous tubal intraepithelial carcinoma (STIC) in the “sectioning and extensively examining the FIMbriated end” (SEE-FIM) protocol? *Int J Gynecol Pathol* 2013;32:353–7.
DOI: 10.1097/PGP.0b013e318264ae09.
 30. Carlson J.W., Jarboe E.A., Kindelberger D. et al. Serous tubal intraepithelial carcinoma: diagnostic reproducibility and its implications. *Int J Gynecol Pathol* 2010;29:310–4.
DOI: 10.1097/PGP.0b013e3181c713a8.
 31. Visvanathan K., Vang R., Shaw P. et al. Diagnosis of serous tubal intraepithelial carcinoma based on morphologic and immunohistochemical features: a reproducibility study. *Am J Surg Pathol* 2011;35:1766–75.
DOI: 10.1097/PAS.0b013e31822f58bc.
 32. Dehari R., Kurman R.J., Logani S. et al. The development of highgrade serous carcinoma from atypical proliferative (borderline) serous tumors and low-grade micropapillary serous carcinoma: a morphologic and molecular genetic analysis. *Am J Surg Pathol* 2007;31:1007–12.
DOI: 10.1097/PAS.0b013e31802cbb9.
 33. Novak M., Lester J., Karst A.M. et al. Stathmin 1 and p16 (INK4A) are sensitive adjunct biomarkers for serous tubal intraepithelial carcinoma. *Gynecol Oncol* 2015;139:104–11.
DOI: 10.1016/j.ygyno.2015.07.100.
 34. Mehra K.K., Chang M.C., Folkins A.K. et al. The impact of tissue block sampling on the detection of p53 signatures in fallopian tubes from women with *BRCA1* or 2 mutations (*BRCA**) and controls. *Mod Pathol* 2011;24:152–6.
DOI: 10.1038/modpathol.2010.171.
 35. Soong T.R., Howitt B.E., Miron A. et al. Evidence for lineage continuity between early serous proliferations (ESPs) in the fallopian tube and disseminated high-grade serous carcinomas. *J Pathol* 2018;25. DOI: 10.1002/path.5145.
 36. Anglesio M.S., Bashashati A., Wang Y.K. et al. Multifocal endometriotic lesions associated with cancer are clonal and carry a high mutation burden. *J Pathol* 2015;236: 201–9. DOI: 10.1002/path.4516.
 37. Anglesio M.S., Wang Y.K., Maassen M. et al. Synchronous endometrial and ovarian carcinomas: evidence of clonality. *J Natl Cancer Inst* 2016;108(6):djv428.
DOI: 10.1093/jnci/djv428.
 38. Dinulescu D.M., Ince T.A., Quade B.J. et al. Role of Kras and Pten in the development of mouse models of endometriosis and endometrioid ovarian cancer. *Nat Med* 2005;11:63–70.
DOI: 10.1038/nm1173.
 39. Жордания К.И., Паяниди Ю.Г., Логинов В.И. и др. Синхронные эндометриодные опухоли матки и яичников. Сложности интерпретации. Проблемы репродукции 2018;24(4):66–70. [Zhor-dania K.I., Payanidi Yu.G., Loginov V.I. et al. Synchronous endometrioid tumors of the uterus and the ovaries. Complicacy of interpretation. *Problemy reproduksii* = *Russian Journal of Human Reproduction* 2018;24(4):66–70. (In Russ.)].
DOI: 10.17116/repro20182404166.
 40. Rinda T.S., Howitt B.E., Horowitz N. et al. The fallopian tube, “precursor escape” and narrowing the knowledge gap to the origins of high-grade serous carcinoma. *Gynecol Oncol* 2018;152(2):426–33.
DOI: 10.1016/j.ygyno.2018.11.033.
 41. Vang R., Visvanathan K., Gross A. et al. Validation of an algorithm for the diagnosis of serous tubal intraepithelial carcinoma. *Int J Gynecol Pathol* 2012;31:243–53.
DOI: 10.1097/PGP.0b013e31823b8831.
 42. Dubeau L., Drapkin R. Coming into focus: the nonovarian origins of ovarian cancer. *Ann Oncol* 2013;24(Suppl 8): viii28–35.
DOI: 10.1093/annonc/mdt308.

43. Barker N., Ridgway R.A., van Es J.H. et al. Crypt stem cells as the cells-of-origin of intestinal cancer. *Nature* 2009;457:608–11. DOI: 10.1038/nature07602.
44. Zhu L., Gibson P., Curre D.S. et al. Prominin 1 marks intestinal stem cells that are susceptible to neoplastic transformation. *Nature* 2009;457:603–7. DOI: 10.1038/nature07589.
45. Sangiorgi E., Capecchi M.R. Bmi1 is expressed in vivo in intestinal stem cells. *Nat Genet* 2008;40:915–20. DOI: 10.1038/ng.165.
46. Bapat S.A., Mali A.M., Koppikar C.B., Kurrey N.K. Stem and progenitor-like cells contribute to the aggressive behavior of human epithelial ovarian cancer. *Cancer Res* 2005;65:3025–9. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-04-3931.
47. Ng A., Tan S., Singh G. et al. Lgr5 marks stem/progenitor cells in ovary and tubal epithelia. *Nat Cell Biol* 2014;16:745–57. DOI: 10.1038/ncb3000.
48. Pail D.Y., Janzen D.M., Schafenacker A.M. 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(11):2487–97. DOI: 10.1002/stem.1207.
49. Flesken-Nikitin A., Hwang C., Cheng C.Y. et al. Ovarian surface epithelium at the junction area contains a cancer-prone stem cell niche. *Nature* 2013;495:241–5. DOI: 10.1038/nature11979.
50. Bahar-Shany K., Brand H., Sapoznik S. et al. Exposure of fallopian tube epithelium to follicular fluid mimics carcinogenic changes in precursor lesions of serous papillary carcinoma. *Gynecol Oncol* 2014;132:322–7. DOI: 10.1016/j.ygyno.2013.12.015.
51. Auersperg N. The origin of ovarian carcinomas: a unifying hypothesis. *Int J Gynecol Pathol* 2011;30:12–21. DOI: 10.1097/PGP.0b013e3181f45f3e.
52. Auersperg N., Woo M.M., Gilks C.B. The origin of ovarian carcinomas: a developmental view. *Gynecol Oncol* 2008;110:452–4. DOI: 10.1016/j.ygyno.2008.05.031.
53. 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;32:444–53. DOI: 10.1097/PGP.0b013e3182800ad5.
54. Асатулова А.В. Источники происхождения серозных карцином яичника высокой степени злокачественности. Злокачественные опухоли 2019;(3s1):9–14. [Asaturova A.V. Sources of highly-malignant serous ovarian carcinomas. *Zlokachestvennie opukholi = Malignant Tumors* 2019;(3s1):9–14. (In Russ.)]. DOI: 10.18027/2224-5057-2019-9-3s1-9-14.

Вклад авторов

Ф.В. Новиков: концепция и дизайн исследования, сбор материала и написание статьи;
И.С. Лунёва: концепция и дизайн исследования, редактирование рукописи;
Е.С. Мишина, М.В. Мнихович: редактирование рукописи.

Authors' contributions

F.V. Novikov: research concept and design, data collecting and article writing;
I.S. Luneva: research concept and design, article editing;
E.S. Mishina, M.V. Mnikhovich: article editing.

ORCID авторов / ORCID of authors

Ф.В. Новиков / F.V. Novikov: <https://orcid.org/0000-0002-8902-859X>
И.С. Лунёва / I.S. Luneva: <https://orcid.org/0000-0002-6021-2068>
Е.С. Мишина / E.S. Mishina: <https://orcid.org/0000-0003-3835-0594>
М.В. Мнихович / M.V. Mnikhovich: <https://orcid.org/0000-0001-7147-7912>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Financing. The work was performed without external funding.