

Вероятные патогенетические варианты спорадического рака яичников

Л.А. Ашрафян

ФГБУ «Российский научный центр рентгенодиагностики» Минздрава России, Москва

Контакты: Лев Андреевич Ашрафян leva2004@yahoo.com

В статье рассматривается вероятная патогенетическая модель рака яичника, особенности его гистогенеза, роль овуляции, хронического воспаления и стволовых клеток. Представлена схема развития 2 вариантов рака яичников, а также возможные пути профилактики.

Ключевые слова: рак яичников, патогенез, овуляция, поверхностный эпителий, гетеротопии, хроническое воспаление, стволовая клетка

Possible pathogenetic types of sporadic ovarian cancer

L.A. Ashrafyan

Russian Scientific Center of Rentgenoradiology, Ministry of Health of Russia, Moscow

This article in question dwells on a possible pathogenetic model ovarian cancer, it's histogenesis speciality, the role of ovulation, chronic inflammation and stem cells. The scheme of two variant of ovarian cancer progress and possible ways of prevention it are represented as well.

Key words: ovarian cancer, pathogenesis, ovulation, superficial epithelium, heterotopias, chronic inflammation, stem cell

Общеизвестно, что рак яичников (РЯ) является самой проблематичной локализацией среди злокачественных опухолей репродуктивной системы у женщин. Это, прежде всего, обусловлено тремя важными составляющими (отсутствие скрининга, бессимптомное течение и как результат — поздняя диагностика и, наконец, малоэффективная терапия), из которых формируется основной итог онкологического заболевания — успешное излечение. Ежегодно в мире регистрируется более 225 тыс. больных РЯ. В России ежегодно заболевают более 13 тыс. женщин, а погибают в течение года около 7,8 тыс. [1]. Злокачественные опухоли яичников встречаются у женщин всех возрастных групп, однако если говорить о группе эпителиальных опухолей, то преимущественное число больных — это женщины пери- и постменопаузального периода. Средний возраст заболевших в России составляет 59 лет.

Отсутствие скрининга, поздняя диагностика и малоэффективное лечение требуют поиска альтернативных путей борьбы с этим заболеванием. Огромный клинический опыт, осмысленный многими поколениями исследователей, современные достижения генетики, молекулярной биологии, эндокринологии, эмбриологии сформировали базу для анализа ряда ключевых моментов, раскрывающих вероятный патогенез эпителиального РЯ. Клиницистам хорошо известно, что в группе так называемого РЯ можно грубо обозначить 2 варианта течения заболевания. Первый вариант — наиболее многочисленный, когда заболева-

ние диагностируется на стадии III–IV, сопровождается асцитом (плевритом). При 2-м варианте поражаются один или оба яичника, отсутствует визуально определяемая диссеминация или она весьма ограничена (в пределах малого таза), асцит отсутствует. Следует обратить внимание еще на одну немаловажную деталь. Каким бы ни был распространен процесс при РЯ, у менструирующих женщин сохранен цикл. Иными словами, фолликулярный аппарат сохранен и продолжает функционировать. Опухоль, поражающая яичник, не проявляет деструктивных свойств, а развивается как бы поверхностно. Понимание истинной сущности этого феномена лежит в русле учета вероятных источников происхождения эпителиальных опухолей яичников.

По разнообразию опухолей яичник занимает одно из первых мест среди других органов человека. Это обусловлено тем, что источниками опухолей в яичнике могут быть как минимум 6 его компонентов [2]:

- покровный эпителий яичника;
- яйцевая клетка;
- гранулезные клетки;
- интерстициальная железа (тека-ткань и хилусные клетки);
- эмбриональные остатки;
- постнатальные разрастания и гетеротопии.

В качестве гистогенетических предшественников эпителиального РЯ следует рассматривать 2 компонента: покровный эпителий и постнатальные разрастания и гетеротопии.

Покровный эпителий яичников и постнатальные разрастания

Яичник окружен однослойным эпителием — мезотелием, который образуется из целомического листка и способен к метапластической трансформации и последующей дифференцировке, что является весьма редким свойством, отличающим его от других злокачественных опухолей [3]. Причем клетки поверхностного эпителия могут дифференцироваться по различным направлениям, превращаясь в клетки мюллеровской системы (эпителий маточных труб, эндометрия, эндцервикса) [4]. Следует заметить, что исследования, касающиеся сути поверхностного эпителия яичников, обозначились еще в начале прошлого века. Подробные сведения о погружном росте покровного эпителия яичника у новорожденных и детей имеются в работе М. Walthard (1903) [5]. При этом в опытах с прижизненной окраской установлено большое сходство покрова яичника с мезотелием остальной брюшины. Th. Keller (1928) [6] в исследовании, посвященном проблеме разрастания покровного эпителия яичника у женщин и взрослых приматов, указывает на то, что в нормальных условиях мезотелий теряет способность к инвагинированию в яичник и располагается преимущественно поверхностно. В другой работе А.А. Максимова (1900) [7] отмечено, что «при воспалительных процессах, особенно в стадии его затухания и начинающейся фазы экссудации, покров яичника, подобно мезотелию остальных отделов брюшины, а также перикарда и плевры, обнаруживает несомненные пролиферативные способности. Мезотелиальные клетки весьма рыхло связаны друг с другом». В последующих исследованиях И.И. Дорохова (1951) [8] четко обозначено, что «в условиях воспаления на поверхности яичников часто приходится видеть формирование мезотелием щелевидных полостей и кист, располагающихся всегда кнаружи от собственной оболочки яичников. По своей морфологии эти разрастания ничем не отличаются от кист, образующихся на остальной поверхности брюшины, а также на эпикарде и плевре. Воспалительные разрастания мезотелия не проявляют тенденции к погружному росту в ткань яичника даже в тех случаях, когда воспалительный процесс продолжается длительное время». Важность этих исследований прежде всего в том, что авторы четко обозначили мезотелий в качестве поверхностного эпителия яичника и механизм продуктивных процессов, формирующихся в ходе воспаления (пролиферативная его фаза). Кроме того, установили, что именно он является основным пролиферативным компонентом, участвующим в процессе воспаления в зоне яичника и, наконец, отметили немаловажный фактор, о котором мы упоминали, — отсутствие тенденции этого пролиферативного процесса к погружному росту в ткань яичника.

Постнатальные разрастания и гетеротопии

Механизм (или генез) эпителиальных разрастаний и гетеротопий в области придатков матки очевидно неодинаков. Возможно, что часть их является результатом каких-то нарушений в ходе эмбриогенеза. Значительная же часть эпителиальных разрастаний формируется в результате хронического воспалительного процесса.

С другой стороны, возможно, имеет место не столько распространение процесса в ходе метастазирования или даже обычного перехода (примыкающая анатомическая зона), сколько развитие злокачественного процесса из единых гистогенетических зачатков. Пласты многослойного эпителия, встречающиеся на поверхности яичников, и особенно часто труб и широкой связки, ранее считались редкостью. Как только исследователи стали уделять этому вопросу внимание, точка зрения в корне переменилась, что позволило J. Schiffmann et al. (1926) [9] предложить рассматривать их как «типичные, типично располагающиеся образования у половозрелой женщины». Последующие многочисленные исследования обнаруживают эти гетеротопии к периоду расцвета половой жизни и особенную частоту в перименопаузе. Сформировалась точка зрения, что в патогенезе этих процессов зачастую лежит хронический воспалительный процесс, и это документируется наличием фибринозного экссудата, находящегося в стадии организации, в толще которого располагаются пласты многослойного эпителия или микрокисты [10–12]. Многослойные эпителиальные пласты и микрокисты обладают способностью к слизееобразованию. В некоторых микрокистах имеются островки ослизненных солидных гнезд, эпителий которых имеет сходство с эпителиальным компонентом опухолей Бреннера [2]. Вопрос о тканевой природе многослойных пластов и микрокист, лежащих на поверхности яичников, труб и широкой связки, не может быть решен в отрыве от условий их развития и мест их расположения. По мнению М.Ф. Глазунова (1957), реальными источниками их происхождения, очевидно, являются трубный или маточный эпителий, попадающий сюда в порядке имплантации. Отдельно стоящим примером подобного рода гетеротопии можно назвать и наружный эндометриоз, однако ряд характерных особенностей эндометриоза (инвазивность, метастазирование) требует отделения его от категорий гетеротопий, которые рассматриваются как «типичные, типично располагающиеся образования у половозрелой женщины».

Таким образом, в зоне яичников (на поверхности и в близлежащих анатомических отделах) формируется эпителиальный пласт мезотелиального происхождения, клеточные элементы которого обладают достаточно широким плюрипотентным свойством стволовой клетки. Кроме того, эта зона стыка брюш-

ной полости (мезотелия) с эпителиальным рядом мюллеровского эпителия (эпителий маточных труб, эндометрий, эндоцервикс), способного к самостоятельной миграции и формированию гетеротопий. *В итоге на относительно небольшой по площади зоне концентрируются разнообразные клеточные популяции, способные формировать 1 эпителиальную морфологическую картину рака (с известными ее вариантами) со множеством клинических проявлений и прогнозом.* К примеру, первичный рак брюшины и рак маточных труб имеют сходство по клиническим, молекулярно-биологическим, генетическим характеристикам [13–18]. Целенаправленные морфогистохимические исследования РЯ, маточных труб и брюшины показали, что доля опухолей яичников, которые на самом деле представляют собой метастазы в яичники рака маточных труб, гораздо больше, чем обычно считается [19]. Если подразумевать исходную гистогенетическую природу злокачественного процесса, то, вероятно, меньше всего он может быть обозначен как собственно РЯ. Скорее всего, это рак в зоне яичника. Вопрос терминологии здесь, с одной стороны, не столь прост. С другой, на данном этапе наших знаний, в связи с нехваткой прямых сравнительных исследований, невозможностью четкого дифференцирования гистогенетических истоков многообразных подтипов эпителиального рака в зоне яичников, их следует продолжать рассматривать в пределах одной нозологии, а именно как РЯ.

В чем же исключительная важность и значимость исследований, выполненных многие десятилетия тому назад для современного понимания патогенеза РЯ? В этом смысле еще раз необходимо обозначить следующие моменты:

- гистогенетическими предшественниками спорадического РЯ является поверхностный эпителий или поверхностные разрастания яичников (мезотелий) или гетеротопии;

- одним из важных компонентов, индуцирующих эффект гетеротопии и пролиферации является воспалительный (хронический) процесс.

Овуляция как фактор хронического воспаления

Многочисленные эпидемиологические исследования указывают, что на частоту РЯ оказывает существенное влияние ряд репродуктивных факторов: длительность репродуктивного периода, число доношенных беременностей и длительность лактационного периода. В 1992 г. в исследовании A. Whittemore et al. отмечено, что риск РЯ снижается с каждой доношенной беременностью на 13–19%. Риск в значительной степени увеличивается, если имеет место раннее менархе (до 11 лет) и позднее (после 52 лет) наступление менопаузы, а также поздний (после 35 лет) возраст первой беременности [20, 21]. Бесплодие является общепринятым фактором риска. В этом плане показательны

данные E. Johansson (1981) о частоте ановуляторных и овуляторных циклов в популяции женщин Швеции, для которых характерна высокая заболеваемость РЯ, и популяции женщин одного из регионов Юго-Восточной Азии (Бангладеш) с крайне низкой заболеваемостью этой формой рака. Среди женщин Швеции менархе в среднем наступает в 12,8, а в Бангладеш — в 17 лет. Менопауза — соответственно в 51 и 42 года, при этом длительность репродуктивного периода — 38,2 и 25 лет. Среднее число родов — 1,7 и 8, длительность лактации 4 и 15 мес. Число менструальных циклов, не закончившихся беременностью, в Швеции > 400, в Бангладеш < 70. Еще в 1971 г. M.F. Futhalla была высказана гипотеза о роли овуляции в патогенезе РЯ. В соответствии с этой гипотезой, риск развития спорадического РЯ можно снизить при увеличении количества родов [22, 23], длительности лактации [24], а также при искусственной блокаде овуляции (прием пероральных контрацептивных препаратов) [24, 25]. Прием пероральных контрацептивов на протяжении > 5 лет наполовину сокращает частоту РЯ [25–27]. В уже отмеченном исследовании A. Whittemore et al. показано, что у бесплодных женщин, получающих препараты, стимулирующие овуляцию, риск развития РЯ повышен в 2,8 раза по сравнению с бесплодными женщинами, не получающими препараты для повышения фертильности. В литературе имеются сведения и еще о целом ряде факторов, способных увеличить риск развития РЯ (гонадотропины, некоторые гормоны) [28–36]. Однако последующие исследования не подтвердили их этиологической роли [37–40].

Резюмируя эту часть работы, можно с определенной достоверностью отметить, что фактор овуляции, несомненно, несет в себе тень риска в отношении РЯ через этап хронического воспаления.

Следующим этапом необходимо установить механизм: каким образом овуляция способствует или индуцирует развитие злокачественного процесса.

Хроническое воспаление

На сегодняшний день выделяют 4 основных инициируемых воспалением биологических фактора, опосредующих канцерогенез, или 4 основных механизма, посредством которых реализуется связь между канцерогенезом и предшествующим ему хроническим воспалением. Это:

- повышенный общий уровень мутагенности в очаге хронического воспаления (или мутагенный потенциал воспаления) и обратимые модификации генома в очаге хронического воспаления;

- усиленное (вследствие воспаления) образование ключевых сигнальных молекул — участников провоспалительных сигнальных каскадов;

- участие в канцерогенезе провоспалительного клеточного микроокружения;

— формирование пула опухолевых стволовых клеток в результате нарушения нормальных процессов тканевой репарации в очагах хронического воспаления.

Интегрируя фактор воспаления, сопровождающий каждую овуляцию, с целым рядом молекулярно-биологических (высвобождение цитокинов, миграция воспалительных клеток) и тканевых перестроек, можно с определенной достоверностью описать вероятную модель канцерогенеза при спорадическом РЯ. Сегодня уже накопились многочисленные факты, указывающие на то, что воспаление и сопутствующие ему изменения предрасполагают клетки поверхностного эпителия к генетическим повреждениям и к злокачественной трансформации. Гипотеза подтверждается снижением риска РЯ у женщин, регулярно принимающих нестероидные противовоспалительные препараты (аспирин, парацетамол) [41]. Главное действующее лицо, повышающее общий уровень мутагенности при хроническом воспалении, это, безусловно, свободные радикалы, высокореактивные формы кислорода и азота, образуемые макрофагами и другими фагоцитами в очагах хронического воспаления. Помимо того, что свободные радикалы могут прямо или опосредованно (через образование других мутагенных агентов) реагировать с ДНК эпителиальных и стромальных клеток и вызывать различные генетические (мутации) и эпигенетические нарушения ее молекулярной структуры, реактивные свободные радикалы являются первичными низкомолекулярными медиаторами иммунной системы хозяина. Кроме того, они способны нарушать структуру и функциональную активность белков (в частности, важнейшего опухоле-супрессорного белка p53), а также индуцировать перекисное окисление липидов.

Процесс окисления липидов, вызванный действием свободных радикалов, имеет целый ряд негативных для клетки последствий, одним из которых является синтез простагландинов — ключевых провоспалительных медиаторных молекул. Этот процесс осуществляется через активацию фермента циклооксигеназы 2-го типа (COX-2), которая, согласно современным представлениям, играет важную самостоятельную роль в канцерогенезе.

К числу ключевых сигнальных молекул, опосредующих функциональную связь между воспалением и канцерогенезом, относятся:

- широкий спектр провоспалительных цитокинов (в частности интерлейкин-6 (IL-6), фактор некроза опухоли α (TNF- α)) и хемокинов;
- ряд факторов транскрипции, основным из которых является ядерный фактор транскрипции NF- κ B;
- индуцибельный фермент циклооксигеназа 2-го типа (COX-2);
- индуцибельная синтаза оксида азота (iNOS);

— гипоксия-индуцибельный фактор 1 α (HIF-1 α).

В основе 3-го фактора, определяющего переход хронического воспалительного процесса в канцерогенный, лежит предсущствующая двойственная природа функциональной активности привлекаемых в очаг воспаления иммунокомпетентных и стромальных клеток хозяина, а точнее, продуцируемых ими биологически активных молекул.

Дело в том, что любое воспаление можно рассматривать как биологический процесс, возникающий в ответ на внешнее воздействие (физиологический или патологический стресс), нарушающее внутриклеточный или внутритканевой гомеостаз, интенсивность которого превышает первичные адаптивные способности клетки и всего организма к его устранению и возвращению системы в состояние равновесия. Другими словами, процесс воспаления тесно связан с процессами внутритканевой репарации и реконституции (воссоздания *de novo*), которые осуществляются с привлечением большого числа окружающих воспалительный очаг клеток. Когда организм оказывается не в состоянии ликвидировать источник «нарушения спокойствия», говорят о хроническом течении процесса воспаления. Считается, что именно протяженное во времени хроническое воспаление, сопровождающееся устойчивым нарушением привычного клеточного метаболизма, может являться предпосылкой появления различных связанных с воспалением патологических состояний, в том числе опухолевых заболеваний [42].

Провоспалительным стимулом может быть инфицирующий агент, рана или опухолевый очаг, точнее секретируемые опухолевыми клетками и индуцирующие воспалительный ответ факторы роста, цитокины, хемокины, а также другие промоторы опухолевой прогрессии.

Происходящая на самых ранних стадиях воспалительного процесса инфильтрация очага воспаления активированными резидентными макрофагами и тучными клетками хозяина, а позднее и привлекаемыми ими многочисленными другими иммунокомпетентными клетками (нейтрофилами, лимфоцитами, моноцитами) должна привести к его разрушению и уничтожению инфицирующего агента. Если индуктором воспалительных сигналов является уже имеющийся опухолевый очаг, итогом всех этих событий должно стать подавление опухолевого роста, а в идеале полная ликвидация опухоли или ее отторжение. Но в действительности «молекулярное оружие», используемое участниками в воспалительном ответе клетками, является «обоюдоострым». В результате мигрирующие в очаг иммунные и стромальные клетки, призванные защитить организм от внешнего врага в ходе быстрого воспалительного ответа (острого воспаления) и неминуемо погибнуть в этой борьбе, приобретают способность к длительному интактному существованию.

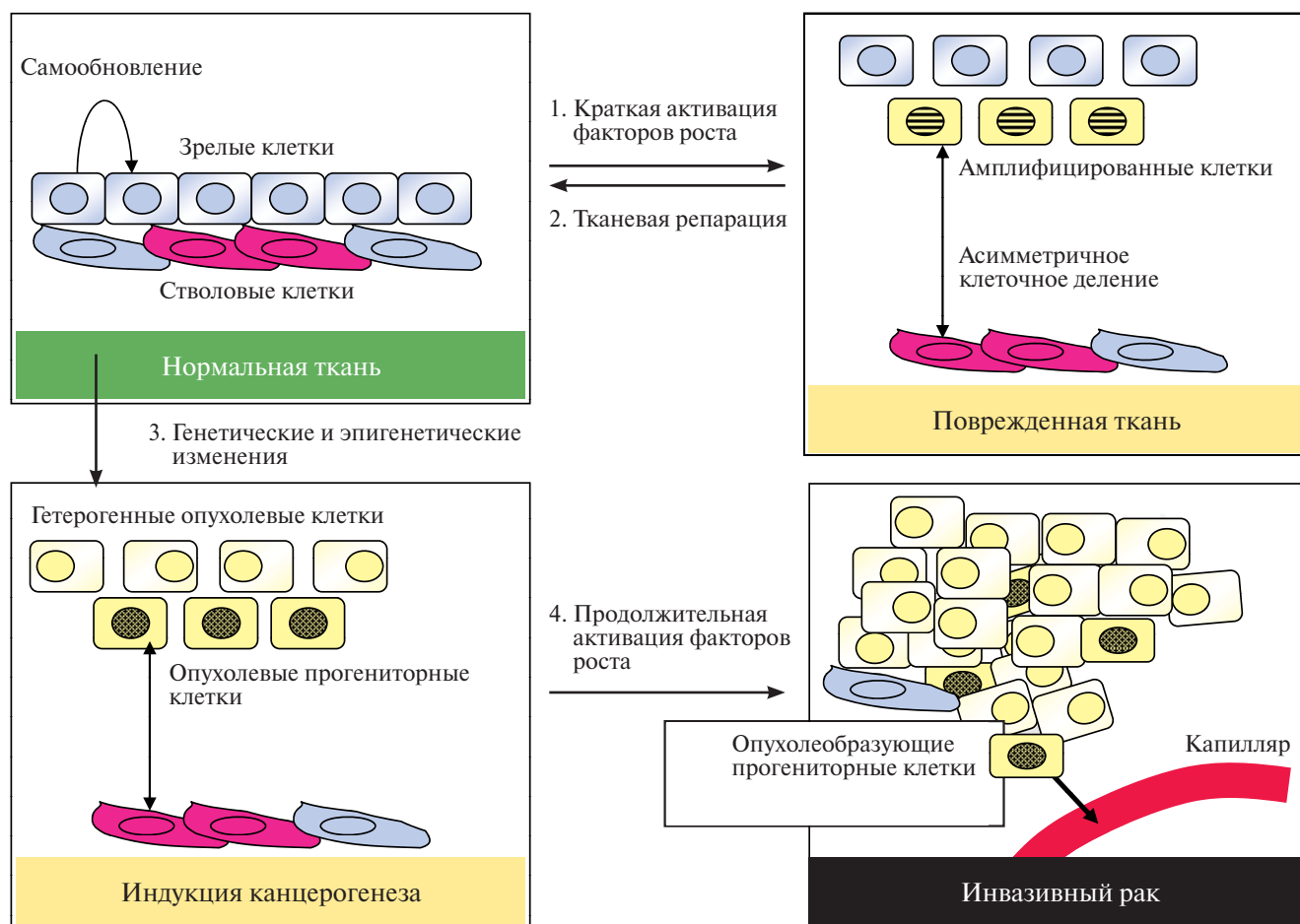


Рис. 1. Репарация тканей — причина образования и активации опухолевых стволовых клеток

Инициация хронического воспаления, а затем и возникающих на его основе опасных пролиферативных заболеваний, в том числе опухолевых, происходит потому, что многие биологически активные молекулы, продуцируемые стоящими на страже клетками-защитниками, обладают одновременно как противовоспалительными (антимитогенными), так и провоспалительными (митогенными) свойствами. К числу таких молекул относятся, в частности, простагландин E_2 (PGE_2), трансформирующий фактор роста β ($TGF\beta$), фактор некроза опухоли TNF , а также реактивные свободные радикалы кислорода и азота.

Следует сказать, что подобная пластичность (двойственная функциональная активность), определяющая дифференцированную чувствительность «провоспалительного клеточного микроокружения» к внешним сигналам, заложена в самой его природе и необходима для правильного и своевременного перехода с процессов уничтожения инфицирующего агента на процессы тканевой репарации и ремоделирования. По тем или иным причинам (ослабление иммунитета, хронические соматические заболевания, стресс, плохая экология, наличие опухоли и т. д.) может происходить сбой в системе регу-

ляции воспаления («поломка» механизма перехода с провоспалительных на противовоспалительные сигнальные процессы и/или нарушение механизмов апоптоза и фагоцитоза воспалительных клеток *in situ*). В таких случаях очаг воспаления, постоянно пополняющийся новыми «клетками-защитниками», становится хроническим. Активированные макрофаги и другие иммунокомпетентные клетки продолжают генерировать все новые и новые порции внутриклеточных опухолевых промоторов (факторов роста, цитокинов, реактивных свободных радикалов, факторов транскрипции), которые, помимо всего прочего, могут вызывать различные повреждения молекул ДНК.

Наконец, последнее. Большая часть современных исследователей, занимающихся изучением вопроса о зарождении процессов малигнизации в тканях репродуктивных органов, считает, что одной из первопричин этого являются нарушения в архитектонике тканей-мишеней, возникающие вследствие хронических воспалительных процессов и репарируемые за счет имеющегося в ткани пула стволовых клеток. В нормальных условиях такие стволовые клетки, представляющие малую часть эпителия, под влиянием различных ростовых стимулов пре-



Рис. 2. Вероятная патогенетическая модель спорадического РЯ

вращаются в прогениторные клетки с последующей дифференцировкой в зрелые миеоэпителиальные клетки. В условиях длительного тканевого повреждения, развивающегося, в частности, при хроническом воспалении, стимулируются процессы репарации тканей за счет активного деления стволовых клеток, в связи с чем значительно повышается вероятность приобретения ими мутаций, которые переводят их в новый статус — статус опухолевых стволовых клеток [43]. На фоне длительных репаративных процессов могут образовываться мутантные раковые стволовые клетки, инициирующие процессы канцерогенеза (рис. 1).

Еще раз обозначим ключевые звенья, формирующие патогенетические этапы развития РЯ. Начальным, пусковым моментом, безусловно, является овуляция и сопряженная с ней травма поверхностного эпителия яичника. В результате многократных овуляторных травм поверхностного эпителия формируется очаг хронического воспаления со всеми вытекающими последствиями. По нашему мнению, перевод хронического воспалительного процесса в новое качественное русло сопряжен с включением в проли-

феративный импульс мутагенной стволовой клетки. Этот важный качественный скачок позволяет объяснить очень многое. Гистогенетическая связь поверхностного эпителия яичника (мезотелий) с мезотелием брюшины и плевры формирует единый пролиферативный сигнал, обеспечивая обширное опухолевое поле на самых ранних этапах канцерогенеза — 1-й вариант (рис. 2, 3). При подобном стечении обстоятельств мы имеем изначально распространенный (III–IV стадия) злокачественный процесс. При таком варианте спорадического РЯ, скорее всего, отсутствует классическая этапность в прогрессии (предрак — начальный рак — выраженный рак). Доказательством клонального происхождения подобного варианта РЯ служит сходство между первичным очагом и диссеминированными «метастатическими» очагами: утрата гетерозиготности, инактивация X-хромосомы, специфические мутации [44].

Если же точкой наибольшего воздействия в зоне хронического воспаления стали участки гетеротопированного эпителия и сформировался пул опухолевых стволовых клеток из того же гетеротопированного

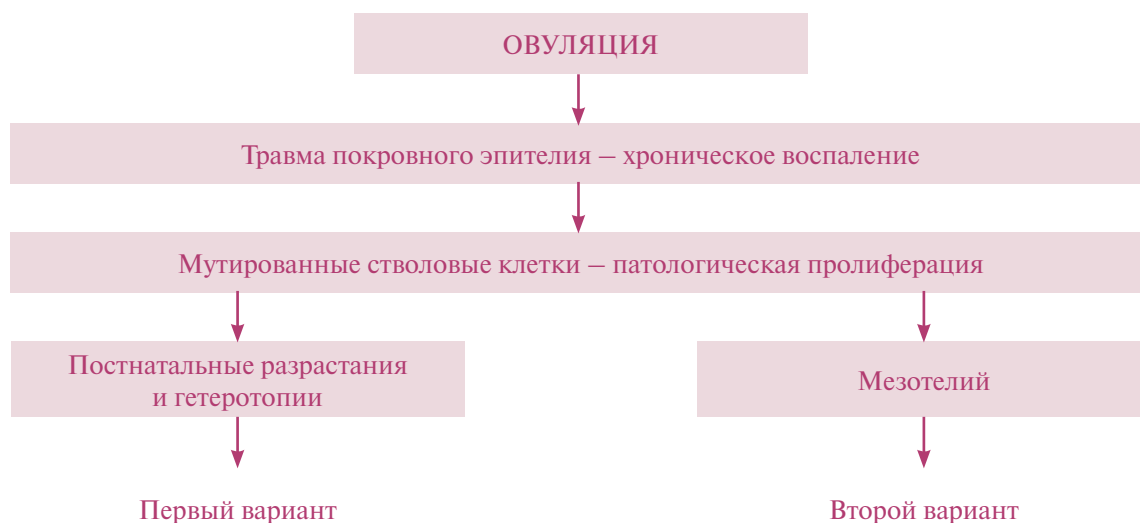


Рис. 3. Патогенез и варианты РЯ

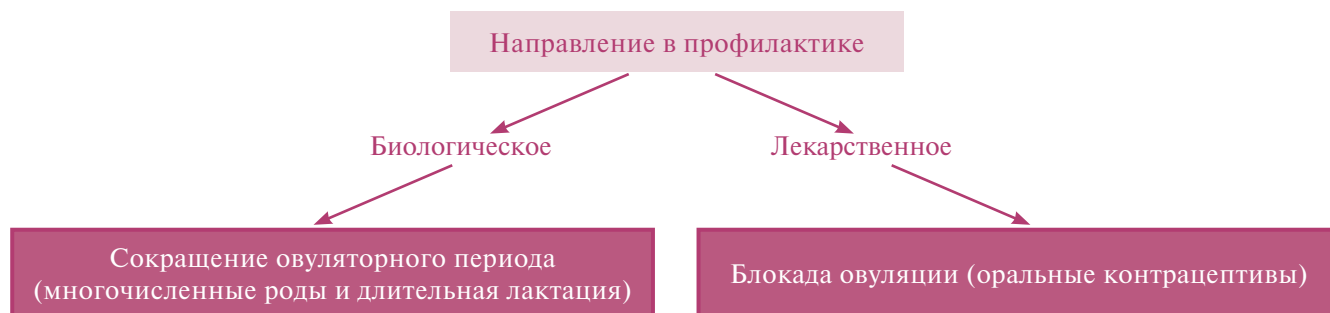


Рис. 4. Пути профилактики РЯ

эпителия, то последующие события развиваются по второму варианту (см. рис. 3).

Следует сказать, что представленная схема патогенеза sporadического РЯ не в состоянии дать исчерпывающий ответ, касающийся многих аспектов проблемы РЯ. Это лишь попытка, изначально максимально сузив диапазон многочисленных факторов (генетических, морфологических, этнических, социально-биологических, экзогенных и др.), обозначить основной скелет событий, тем самым попытавшись определить наиболее перспективные пути научного поиска и вероятной профилактики РЯ. Как ни парадоксально, но именно профилактика с учетом представленной кон-

цепции может стать решающим фактором в борьбе с этим заболеванием (рис. 4). В этом смысле наиболее перспективными следует считать 2 направления.

При биологическом (или социально-биологическом) направлении необходимы серьезные социально-экономические, образовательные усилия со стороны, в первую очередь, государства. Второе направление — лекарственное — всецело лежит на плечах медицинского сообщества. За него ответственны акушеры-гинекологи, которые формируют предпосылки полноценного и безопасного репродуктивного здоровья, и активно используют самые современные приемы и знания, обеспечивающие женщинам полноценное материнство и безопасную старость.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований женской половой сферы. Онкогинекология 2012;1:18–23.
2. Глазунов М.Ф. Опухоли яичников. М.: Медгиз, 1954. С. 324.
3. Auersperg N., Wong A.S., Choi K.C. et al. Ovarian surface epithelium: biology, endocrinology and pathology. Endocr Rev 2001;22:225–8.
4. Noara H. Developmental v patterning in the wrong context: The paradox of epithelial ovarian cancers. Cell Cycle 2005;4:1033–5.
5. Walthard M.Z. Aetiologie der Ovarialadenoma. Ztschr Geburtsh Gynak 1903;49:233–329.
6. Keller Th. L'activite normale et pathologique de l'epithelium germinatif de l'ovaire adulte. Gynecol Et Obstet 1928;17:10–39.
7. Максимов А.А. Die histologischen Vorgänge bei der Heilung von Eierstockverletzungen und die Regenerationsfähigkeit des Eierstockgewebes. Virch Arch 1900; p. 160.
8. Дорохов И.И. Мезотелий париетальной брюшины человека и изменения его при некоторых заболеваниях. Л., 1951.
9. Schiffmann J., Steiner H. Knotchen und Cystchen an der Tube. Zbl Gynak 1926;50:258.
10. Muller J.H. Les nodules et Kystes paramalpighiennes a la surface de l'ovaire, de la trompe et du ligament large. Ann d'Anat Pathol 1934;11:438–98.
11. Danforth H. The cytologic relationship of the Walthard cell rest to the Brenner tumor of the ovary and to the pseudomucinous cystadenoma. Am J Obst Gyn 1942;43:984.
12. Rubson S.M., Thill L.I. Epithelium-like Inclusions in the heart. Am J Path 1948;3:24.
13. Kowalski L.D., Kanbour A.I., Price F.V. et al. A case-matched molecular comparison of extraovarian versus primary ovarian adenocarcinoma. Cancer 1997;79:1587–94.
14. Halperin R., Zehavi S., Hadas E. et al. Immunohistochemical comparison of primary peritoneal and primary ovarian serous papillary carcinoma. Int J Gynecol Pathol 2001;20:341–5.
15. Halperin R., Zehavi S., Langer R. et al. Primary peritoneal serous papillary carcinoma: A new epidemiologic trend? A matched-case comparison with ovarian serous papillary cancer. Int J Gynecol Cancer 2001;11:403–8.
16. Chen L.M., Yamada S.D., Fu Y.S. et al. Molecular similarities between primary peritoneal and primary ovarian carcinomas. Int J Gynecol Cancer 2003;13:749–55.
17. Lacy M.Q., Hartmann L.C., Keeney G.L. et al. C-erbB-2 and p53 expression in fallopian tube carcinoma. Cancer 1995;75:2891–6.
18. Pere H., Tapper J., Seppala M. et al. Genomic alterations in fallopian tube carcinoma: Comparison to serous uterine and ovarian carcinomas reveals similarity suggesting likeness in molecular pathogenesis. Cancer Res 1998;58:4274–6.
19. Kindelberger D.W., Lee Y., Miron A. et al. Intraepithelial carcinoma of the fibria and pelvic serous carcinoma: Evidence for a causal relationship. Am J Surg Pathol 2007;31:161–9.
20. Whittemore A.S., Harris R., Itnyre J. et al. Characteristics relating to ovarian cancer risk: collaborative analysis of 12 US control studies. Am J Epidemiol 1992;136:1212–20.
21. Runnenbaum I.B., Stickeler E. Epidemiological and molecular aspects of ovarian cancer risk. J Cancer Res Clin Oncol 2001;123:73–9.
22. Cooper G.S., Schildkraut J.M., Whittemore A.S. et al. Pregnancy recency and

- risk of ovarian cancer. *Cancer Caus Contr* 1999;10:397-402.
23. NIH Consensus Development Conference Statement. Ovarian cancer: screening, treatment and follow-up. *Gynecol Oncol* 1994;55:4-14.
24. Riman T., Persont N.S. Hormonal aspects of epithelial ovarian cancer: review of epidemiological evidence. *Clin Endocrinol Oxf* 1998;49(6):695-707.
25. Gwinn M.L., Lee N.C., Rhodes P.H. et al. Pregnancy, breast feeding, and oral contraceptives and the risk of epithelial ovarian cancer. *J Clin Epidemiol* 1990;43:559-68.
26. Nanc P.C., Greenwald P., Chorost S. et al. An epidemiologic case-control study of ovarian cancer and reproductive factors. *Am J Epidemiol* 1984;119:705-13.
27. Vessey M., Painter R. Oral contraceptive use and cancer. Findings in a large cohort study 1968-2004. *Br J Cancer* 2006;95(3):385-9.
28. Risch H.A. Hormonal etiology of epithelial ovarian cancer, with a hypothesis concerning the role of androgens and progesterone. *J Natl Cancer Inst* 1998;90:1774-86.
29. Brinton L.A., Lamb E.J., Moghissi K.S. et al. Ovarian cancer risk after the use of ovulation stimulating drugs. *Obstet Gynecol* 2004;103:1194-203.
30. Ness R.B., Cottreau C. Possible role of ovarian epithelial inflammation in ovarian cancer. *J Natl Cancer Inst* 1999;91:1459-67.
31. Wang J., Luo F., Lu J.J. et al. VEGF expression and enhanced production by gonadotropins in ovarian epithelial tumors. *Int J Cancer* 2002;97:163-7.
32. Schiffenbauer Y.S., Meir G., Maoz M. et al. Gonadotropin stimulation of MLS human epithelial ovarian carcinoma cells augments cell adhesion mediated by CD44 and by alpha(v)-integrin. *Gynecol Oncol* 2002;84:296-302.
33. Rosenberg L., Palmer J.R., Zauber A.G. et al. A case-control study of oral contraceptive use and invasive epithelial ovarian cancer. *Am J Epidemiol* 1994;139:654-61.
34. Purdie D.M., Bain C.J., Siskind V. Hormon replacement therapy and the risk of epithelial ovarian cancer. *Br J Cancer* 1999;81:559-64.
35. Gaspard U.J., Romus M.A., Gillain D. et al. Plasma hormone levels in women receiving new oral contraceptives containing ethinyl estradiol plus levonorgestrel or desogestrel. *Contraception* 1983;27:577-90.
36. McNatty K.P., Smith D.M., Makris A. et al. The microenvironment of the human antral follicle: Inter- relationships among the steroid levels in antral fluid, the population of granulosa cells, and the status of the oocyte *in vivo* and *in vitro*. *J Clin Endocrinol Metab* 1979;49:851-60.
37. Tashiro H., Katabuchi H., Begum M. et al. Roles of luteinizing hormone/chorionic gonadotropin receptor in anchorage-dependent and independent growth in human ovarian surface epithelial cell lines. *Cancer Sci* 2003;94:953-9.
38. Ji Q., Liu P.I., Chen P.K. et al. Follicle stimulating hormone-induced growth promotion and gene expression profiles on ovarian surface epithelial cells. *Int J Cancer* 2004;112:803-914.
39. Seeger H., Wallwiener D., Mueck A.O. Is there a protective role of progestogens on the proliferation of human ovarian cancer cells in the presence of growth factors? *Eur J Gynaecol Oncol* 2006;27:139-41.
40. Edmondson R.J., Monaghan J.M., Davies B.R. The human ovarian surface epithelium is an androgen responsive tissue. *Br J Cancer* 2002;86:879-85.
41. Altinoz M.A., Korkmaz R. NF-kappaB, macrophage migration inhibitory factor and cyclooxygenase-inhibitions as likely mechanisms behind the acetaminophen - and NSAID-prevention of the ovarian cancer. *Neoplasia* 2004;51:239-47.
42. Albini A., Tossetti F., Benelli R., Noonan D. Tumor inflammatory angiogenesis and its chemoprevention. *Cancer Res* 2005;65(23):10637-41.
43. Stecca B., Mas C., Altaba A. Interference with HH-Gli signaling inhibits cancer. *Trends Mol Med* 2005;11(5):199-203.
44. Shafer Z.T., Brugge J.S. IL-6 involvement in epithelial cancer. *J Clin Invest* 2004;117(12):3660-3.