



© Л. А. Ашрафян

ФГБУ «Российский научный
центр рентгенорадиологии
Минздравсоцразвития России», Москва

Спорадический рак яичников: вероятная модель патогенеза

УДК: 618.11-006.6

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

■ **Ключевые слова:** рак яичников; патогенез; овуляция; хроническое воспаление; стволовая клетка.

Общеизвестно, что рак яичников является самым проблемным среди злокачественных опухолей репродуктивной системы у женщин. Это, прежде всего, обусловлено отсутствием скрининга, бессимптомным течением и как результат поздней диагностикой и, наконец, малой эффективностью терапии. Ежегодно в мире регистрируется более 225 тыс. больных раком яичников. В России ежегодно заболевают более 13 тыс. женщин, а погибают в течение года около 7,8 тысяч [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 в генетике, молекулярной биологии, эндокринологии, эмбриологии сформировали базу для анализа ряда ключевых моментов, раскрывающих вероятный патогенез эпителиального рака яичников. Клиницистам очень хорошо известно, что в группе, так называемого рака яичников, можно грубо обозначить два варианта течения заболевания. Первый вариант наиболее многочисленный, когда заболевание диагностируется на стадии III–IV, сопровождается асцитом. При втором варианте поражается один или оба яичника, отсутствует визуально определяемая диссеминация или она весьма ограничена (в пределах малого таза), нет асцита. Следует обратить внимание еще на одну немаловажную деталь. Каким бы ни был распространенным процесс при раке яичников у менструирующих женщин сохранен цикл. Иными словами, фолликулярный аппарат сохранен и продолжает функционировать. Опухоль, поражающая яичник, не проявляет деструктивных, инвазивных свойств, а развивается как бы поверхностно. Понимание истинной сущности этого феномена лежит в русле учета вероятных источников происхождения эпителиальных опухолей яичников. По своему 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 и постнатальные разрастания;
- яйцевая клетка;
- гранулезные клетки;
- интерстициальная железа (тека-ткань и хилосные клетки);
- эмбриональные остатки;
- гетеротопии.

В качестве гистогенетических предшественников эпителиального рака яичников следует рассматривать два компонента: покровный эпителий, постнатальные разрастания и гетеротопии. В классификации М. Ф. Глазунова (1954) [2] постнатальные

разрастания и гетеротопии включены в одну группу. Мы посчитали целесообразным объединить группу покровного эпителия с постнатальными разрастаниями, т. к. для нас была важна, прежде всего, их гистогенетическая суть (мезотелий).

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 [23]. Причем клетки поверхностного эпителия могут дифференцироваться по различным направлениям, превращаясь в клетки мюллеровской системы (эпителий маточных труб, эндометрия, эндоцервикса) [21]. 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 Walthard M. (1903) [38]. При этом в опытах с прижизненной окраской установлено большое сходство покрова яичника с мезотелием остальной брюшины. Keller Th. (1928) [16] 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 Максимова А. А. (1900) [17] отмечено: «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 Дорохова И. И. (1951) [3] четко обозначено: «В условиях воспаления на поверхности яичников часто приходится видеть формирование мезотелием щелевидных полостей и кист, располагающихся всегда снаружки 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. 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.

Гетеротопии

В недавних исследованиях показано, что доля первичных опухолей яичников, которые на самом деле представляют собой метастазы в яичники рака маточных труб, может быть гораздо меньше, чем обычно считается [6]. 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 единичных 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 переменялась, что позволило предложить рассматривать их как «типичные, типично располагающиеся образования у половозрелой женщины». Последующие многочисленные исследования обнаруживают эти гетеротопии к периоду расцвета половой жизни и особую 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 которых располагаются пласты многослойного эпителия или микрокисты. Многослойные эпителиальные пласты и микрокисты обладают способностью к слизиобразованию. 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 является 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 его поверхности и в близлежащих анатомических отделах)

формируется эпителиальный пласт мезотелиального происхождения, клеточные элементы которого обладают достаточно широким плюрипотентным свойством стволовой клетки. Кроме того, это зона стыка брюшной 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 одну 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 [15, 27, 18, 9, 13]. Целенаправленные морфогистохимические исследования рака яичников, 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 [6]. Что следует из вышесказанного. Если подразумевать исходную гистогенетическую природу злокачественного процесса, то, вероятно, меньше всего он может быть обозначен как собственно рак яичника. Скорее всего, это рак в зоне яичника. Вопрос терминологии здесь не столь прост, с одной стороны. С другой, на данном этапе наших знаний 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 рак яичников.

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

- гистогенетическими предшественниками спорадического рака яичников являются поверхностный эпителий или поверхностные разрастания яичников (мезотелий) или гетеротопии;
- одним из важных компонентов, индуцирующих эффект гетеротопии и пролиферации является воспалительный процесс (хронический).

Овуляция — как фактор риска рака яичников

Многолетние и многочисленные эпидемиологические исследования указывают, что на частоту рака яичников оказывают существенное влияние ряд репродуктивных факторов: длительность ре-

продуктивного периода, число доношенных беременностей и длительность лактационного периода. В 1992 году в исследовании Whittemore A. и соавт. (1992) [10] отмечено, что риск рака яичников 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 [26, 20]. Бесплодие является общепринятым фактором риска. В этом плане очень показательны данные Johansson (1981), о частоте ановуляторных и овуляторных циклов в популяции женщин Швеции, для которых характерна высокая заболеваемость раком яичников 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 месяцев. Число менструальных циклов, не закончившихся беременностью — в Швеции более 400, в Бангладеш — менее 70. Еще в 1971 году Futhalla была высказана гипотеза о роли овуляции в патогенезе рака яичников. В соответствии с этой гипотезой риск развития спорадического рака яичников можно снизить при увеличении количества родов [29, 25], длительности лактации [4], а также при искусственной блокаде овуляции (прием пероральных контрацептивных препаратов) [29, 4]. Прием пероральных контрацептивов на протяжении более 5 лет наполовину сокращает частоту рака яичника [37, 30]. В уже отмеченном исследовании Whittemore A. et al. (1992) [10] показано, что у бесплодных женщин, получающих препараты, стимулирующие овуляцию, риск развития рака яичников 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 рака яичников (гонадотропины, ряд гормонов) [22, 19, 36, 14, 5, 28, 24]. Однако последующие исследования не подтвердили их этиологической роли [5, 31, 12, 32, 11].

Резюмируя эту часть работы, можно с определенной достоверностью отметить, что фактор овуляции, несомненно, несет в себе тень риска в отношении рака яичников. Следующим этапом необходимо установить механизм, каким образом овуляция способствует или индуцирует развитие злокачественного процесса.

Хроническое воспаление

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

1. повышенный общий уровень мутагенности в очаге хронического воспаления (или мутагенный потенциал воспаления) и обратимые модификации генома в очаге хронического воспаления;
2. усиленное (вследствие воспаления) образование ключевых сигнальных молекул — участников провоспалительных сигнальных каскадов;
3. участие в канцерогенезе провоспалительного клеточного микроокружения;
4. 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 раке яичников. Сегодня уже накопились многочисленные факты, указывающие, что воспаление и сопутствующие ему изменения предрасполагают клетки поверхностного эпителия к генетическим повреждениям и к злокачественной трансформации. Гипотеза подтверждается снижением риска рака яичников у женщин, регулярно принимающих нестероидные противовоспалительные препараты (аспирин, парацетамол) [7]. 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 опухоли-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:

1. широкий спектр провоспалительных цитокинов, в частности интерлейкин-6 (IL-6), фактор некроза опухоли α (TNF α), и хемокинов;
2. ряд факторов транскрипции, основным из которых является ядерный фактор транскрипции NF- κ B;
3. индуцибельный фермент циклооксигеназа 2-го типа (COX-2);
4. индуцибельная синтаза оксида азота (iNOS);
5. гипоксия-индуцибельный фактор 1 α (HIF-1 α).

В основе третьего фактора, определяющего переход хронического воспалительного процесса в канцерогенный, лежит предсуществующая двойственная природа функциональной активности привлекаемых в очаг воспаления иммуннокомпетентных 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 [35].

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 участвующими в воспалительном ответе клетками, является «обоядо острым мечом». В результате этого 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. Вследствие чего происходит инициация хронического воспаления, а затем и возникающих на его основе опасных пролиферативных заболеваний, в том числе опухолевых. Это происходит потому, что многие биологически активные молекулы, продуцируемые «стоящими на страже» клетками-защитниками, обладают одновременно как противовоспалительными (антимитогенными), так и провоспалительными (митогенными) свойства-

ми. 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.

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 превращаются в прогениторные клетки с последующей дифференцировкой в зрелые миоэпителиальные 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 [34]. На фоне длительных репаративных процессов могут образовываться мутантные раковые стволовые клетки, инициирующие процессы канцерогенеза (рис. 1).

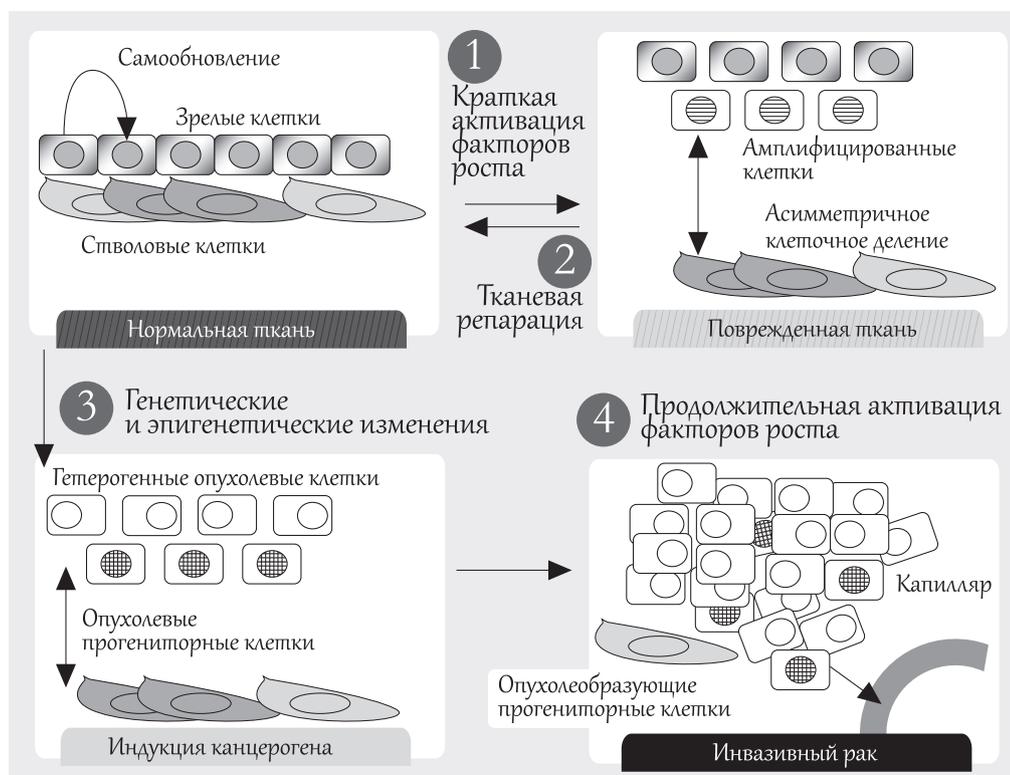


Рис. 1. Репарация тканей — причина образования и активации опухолевых стволовых клеток

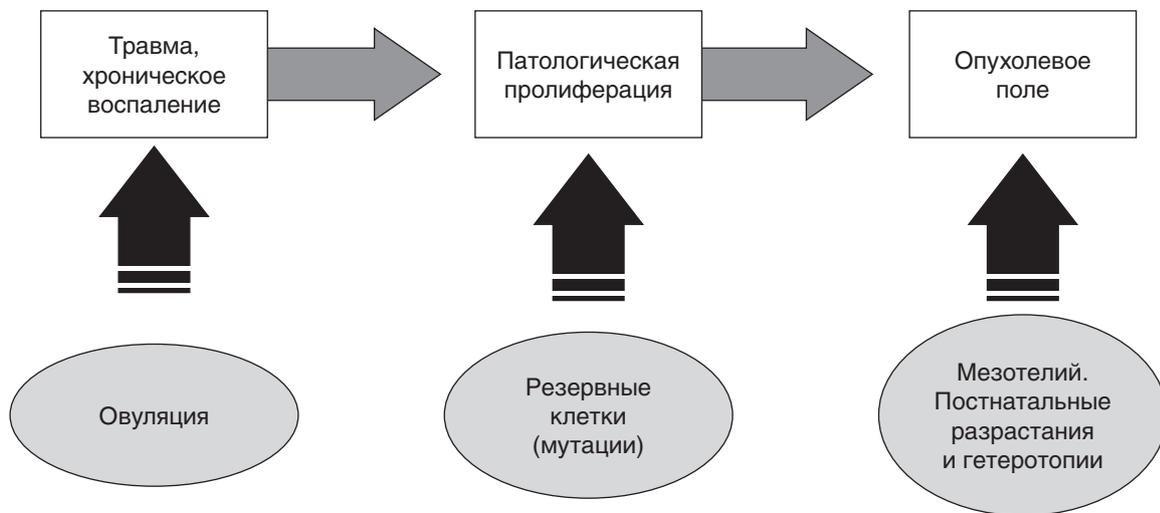


Рис. 2. Вероятная патогенетическая модель спорадического рака яичников

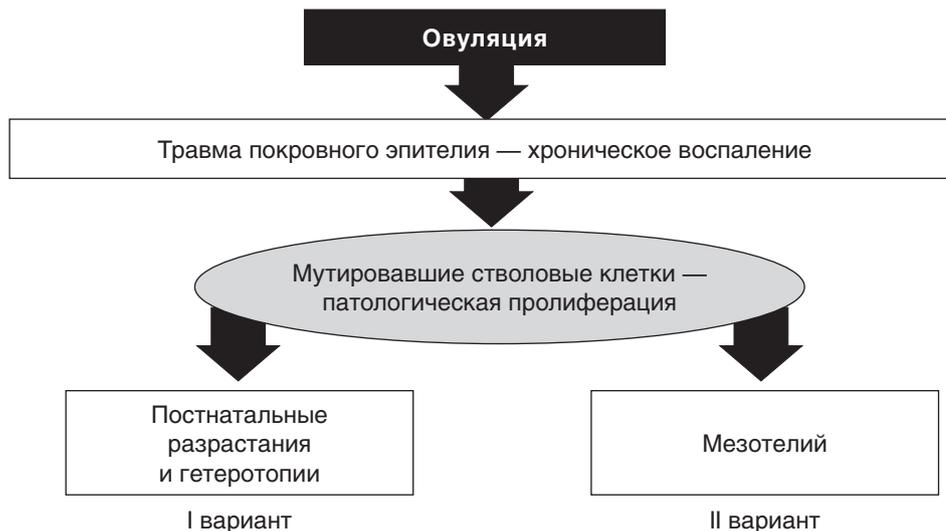


Рис. 3. Патогенез и варианты рака яичников

Еще раз обозначим ключевые звенья, формирующие патогенетические этапы развития рака яичников. 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, ключевым моментом, переводящим хронический воспалительный процесс в новое качественное русло, является включение в пролиферативный 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 — первый вариант (рис. 2, 3). При подобном стечении обстоятельств мы имеем изначально распространенный (III–IV стадия) злокачественный процесс. При таком варианте спорадического рака яичников, скорее всего, отсутствует классическая этапность в прогрессии (от предрака — к начальному раку — выраженному раку). Доказательством клонального происхождения подобного варианта рака яичников служит сходство между первичным очагом и диссеминированными «метастатическими» очагами: утрата гетерозиготности, инактивация X-хромосомы, специфические мутации [33].

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



Рис. 4. Пути профилактики рака яичников

щие события развиваются по второму варианту (рис. 3)

Следует отметить, что представленная схема патогенеза спорадического рака яичников не в состоянии дать исчерпывающий ответ, касающийся многих аспектов проблемы рака яичников. Это лишь попытка изначально максимально коротко, сузив диапазон многочисленных факторов (генетических, морфологических, этнических, социально-биологических, экзогенных и мн. др.) обозначить основной скелет событий, тем самым попытаться определить наиболее перспективные пути научного поиска и вероятной профилактики рака яичников. Как ни парадоксально, но именно профилактика с учетом представленной концепции может стать решающим фактором в борьбе с этим заболеванием (рис. 4). В этом смысле наиболее перспективными следует считать два направления:

- биологическое (или социально-биологическое);
- лекарственное.

При первом необходимы серьезные социально-экономические, образовательные усилия со стороны в первую очередь государства.

Второе направление всецело лежит на плечах медицинского сообщества и в первую очередь за него ответственны акушеры-гинекологи, формирующие предпосылки полноценного и безопасного репродуктивного здоровья, активно использующие 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. — С. 18–23.
2. Глазунов М. Ф. Опухоли яичников. — М.: Медгиз, 1954. — 324 с.
3. Дорохов И. И. Мезотелий париетальной брюшины человека и изменения его при некоторых заболеваниях. — Л., 1951
4. Рак женских репродуктивных органов в процессе эволюции / Итон С. Б. [и др.] // Вопр. онкол. — 1991. — № 9–10. — С. 899–907
5. A case-control study of oral contraceptive use and invasive epithelial ovarian cancer / Rosenberg L. [et al.] // Am. J. Epidemiol. — 1994. — Vol. 139. — P. 654–661.
6. A case-matched molecular comparison of extraovarian versus primary ovarian adenocarcinoma / Kowalski L. D. [et al.] // Cancer. — 1997. — Vol. 79. — P. 1587–1594.
7. 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 // Neoplasma. — 2004. — Vol. 51. — P. 239–247.
8. An epidemiologic case-control study of ovarian cancer and reproductive factors / Nanca P. C. [et al.] // Am. J. Epidemiol. — 1984. — Vol. 119. — P. 705–713.
9. C-erbB-2 and p53 expression in fallopian tube carcinoma / Lacy M. Q. [et al.] // Cancer. — 1995. — Vol. 75. — P. 2891–2896.
10. Characteristics relating to ovarian cancer risk: collaborative analysis of 12 US control studies / Whittemore A. S. [et al.] // Am. J. Epidemiol. — 1992. — Vol. 136. — P. 1212–1220.
11. Edmondson R. J., Monaghan J. M., Davies B. R. The human ovarian surface epithelium is an androgen responsive tissue // Br. J. Cancer. — 2002. — Vol. 86. — P. 879–885.
12. Follicle stimulating hormone-induced growth promotion and gene expression profiles on ovarian surface epithelial cells / Ji Q. [et al.] // Int. J. Cancer. — 2004. — Vol. 112. — P. 803–814.
13. Genomic alterations in fallopian tube carcinoma: Comparison to serous uterine and ovarian carcinomas reveals similarity suggesting likeness in molecular pathogenesis / Pere H. [et al.] // Cancer Res. — 1998. — Vol. 58. — P. 4274–4276.
14. Gonadotropin stimulation of MLS human epithelial ovarian carcinoma cells augments cell adhesion mediated by CD44 and by alpha (v)-integrin / Schiffenbauer Y. S. [et al.] // Gynecol. Oncol. — 2002. — Vol. 84. — P. 296–302.
15. Immunohistochemical comparison of primary peritoneal and primary ovarian serous papillary carcinoma / Halperin R. [et

- al.] // *Int. J. Gynecol. Pathol.* — 2001. — Vol. 20. — P. 341–345.
16. Keller Th. L'activite normale et pathologique de l'epithelium germinatif de l'ovaire adulte // *Gynecol. Obstet.* — 1928. — Vol. 17. — P. 10–39.
 17. Maximov A. A. = Максимов А. А. Die hystologischen Vorgange bei der Heilung von Eierstocksverletzungen und die Regenerationsfahigkeit des Eiertockgewebes // *Virch. Arch.* — 1900. — S. 160.
 18. Molecular similarities between primary peritoneal and primary ovarian carcinomas / Chen L. M. [et al] // *Int. J. Gynecol. Cancer.* — 2003. — Vol. 13. — P. 749–755.
 19. Ness R. B., Cottreau C. Possible role of ovarian epithelial inflammation in ovarian cancer // *J. Natl. Cancer Inst.* — 1999. — Vol. 91. — P. 1459–1467.
 20. NIH Consensus Development Conference Statement. Ovarian cancer: screening, treatment and Follow-up // *Gynecol. Oncol.* — 1994. — Vol. 55. — P. 4–14.
 21. Noara H. Developmental v patterning in the wrong context: The paradox of epithelial ovarian cancers // *Cell Cycle.* — 2005. — Vol. 4. — P. 1033–1035.
 22. Ovarian cancer risk after the use of ovulation stimulating drugs / Brinton L. A. [et al] // *Obstet. Gynecol.* — 2004. — Vol. 103. — P. 1194–1203.
 23. Ovarian surface epithelium: biology, endocrinology and pathology / Auersperg N. [et al.] // *Endocr. Rev.* — 200. — Vol. 122. — P. 225–228.
 24. Plasma hormone levels in women receiving new oral contraceptives containing ethinyl estradiol plus levonorgestrel or desogestrel / Gaspard U. J. [et al.] // *Contraception.* — 1983. — Vol. 27. — P. 577–590.
 25. Pregnancy, breast feeding, and oral contraceptives and the risk of epithelial ovarian cancer / Gwinn M. L. [et al.] // *J. Clin. Epidemiol.* — 1990. — Vol. 43. — P. 559–568.
 26. Pregnensy recency and risk of ovarian cancer / Cooper G. S. [et al.] // *Cancer Caus. Contr.* — 1999. — Vol. 10. — P. 397–402.
 27. Primary peritoneal serous papillary carcinoma: A new epidemiologic trend? A matched-case comparison with ovarian serous papillary cancer / Halperin R. [et al.] // *Int. J. Gynecol. Cancer.* — 2001. — Vol. 11. — P. 403–408.
 28. Purdie D. M., Bain C. J., Siskind V. Hormon replacement therapy and the risk of epithelial ovarian cancer // *Br. J. Cancer.* — 1999. — Vol. 81. — P. 559–564.
 29. Riman T., Persont N. S. Hormonal aspects of epithelial ovarian cancer: review of epidemiological evidence // *Clin. Endocrinol.* — 1998. — Vol. 49, N 6. — P. 695–707.
 30. Risch H. A. Hormonal etiology of epithelial ovarian cancer, with a hypothesis concerning the role of androgens and progesterone // *J. Natl. Cancer. Inst.* — 1998. — Vol. 90. — P. 1774–1786.
 31. Roles of luteinizing hormone/chorionic gonadotropin receptor in anchorage-dependent and independent growth in human ovarian surface epithelial cell lines / Tashiro H. [et al.] // *Cancer Sci.* — 2003. — Vol. 94. — P. 953–959.
 32. 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. — Vol. 27. — P. 139–141.
 33. Shafer Z. T., Brugge J. S. IL-6 involvement in epithelial cancer // *J. Clin. Invest.* — 2004. — Vol. 117, N 12. — P. 3660–3663.
 34. Stecca B., Mas C., Ruiz i Altaba A. Interference with HH-GLI signaling inhibits cancer // *Trends Mol. Med.* — 2005. — Vol. 11, N 5. — P. 199–203.
 35. Tumor inflammatory angiogenesis and its chemoprevention / Albini A. [et al.] // *Cancer Res.* — 2005. — Vol. 65, N 23. — P. 10637–10641
 36. VEGF expression and enhanced production by gonadotropins in ovarian epithelial tumors / Wang J. [et al.] // *Int. J. Cancer.* — 2002. — Vol. 97. — P. 163–167.
 37. Vessey M., Painter R. Oral contraceptive use and cancer. Findings in a large cohort study, 1968–2004 // *Br. J. Cancer.* — 2006. — Vol. 95, N 3. — P. 385–389.
 38. Walther M. Zur Aetiologie der Ovarialadenoma // *Ztschr. Geburtsh. Gynak.* — 1903. — Vol. 49. — S. 233–329.

Статья представлена Э. К. Айламазяном,
ФГБУ «НИИAG им. Д. О. Отта» СЗО РАМН,
Санкт-Петербург

SPORADIC OVARIAN CANCER: THE PROBABLE MODEL OF PATHOGENESIS

Ashrafyan L. A.

■ **Summary:** 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; chronic inflammation; stem cell.

■ Адреса авторов для переписки

Ашрафян Лев Андреевич — д. м. н., профессор, руководитель гинекологического отделения. ФГБУ «Российский научный центр рентгенодиагностики Минздрава России» 117997, г. Москва, ул. Профсоюзная, д. 86, ФГБУ РНЦРР Минздрава России. **E-mail:** levaa2004@yahoo.com

Ashrafyan Leo A. — professor, MD, head of the gynecological department. Russian Scientific Center of Radiology. 117997 Moscow, Profsoyuznaya str., 86.