

Маточные трубы и рак яичников (Обзор литературы)

Д.Г. Сумцов, М.Л. Кузменская, Г.А. Сумцов

Медицинский институт Сумского государственного университета

В данном обзоре литературы представлен анализ современного состояния и путей решения проблемы рака яичников. Согласно киническим наблюдениям и проведенным в последние десятилетия морфологическим, иммуногистохимическим и молекулярно-генетическим исследованиям, достаточно достоверно доказано, что первопричиной серозного рака яичников является патология слизистой оболочки маточной трубы. В маточной трубе в результате циркуляции элементов воспаления и канцерогенов возникает дисплазия слизистой оболочки с развитием преинвазивной и начальной инвазивной карциномы с последующим поражением яичников и брюшины таза. В ретроспективных анализах состояния здоровья больших контингентов женщин, которым в предыдущие годы были проведены перевязки или удаления маточных труб, установлено снижение заболеваемости серозным раком яичника от 30 до 90%. Сделаны выводы о возможности профилактики рака яичников путем оппортунистической сальпингэктомии в пострепродуктивном возрасте. Во многих странах мира (Канада, Китай, Франция, Италия, Австрия) начато внедрение такого метода профилактики. Считаем, что и в Украине назрела необходимость и имеются все возможности приступить к решению этой проблемы.

Ключевые слова: рак яичников, профилактика, оппортунистическая сальпингэктомия.

Самой сложной проблемой онкогинекологии остается рак яичников. Это второе по распространенности онкогинекологическое злокачественное заболевание и пятая по частоте во всем мире причина смерти от рака у женщин. По информации международного агентства по изучению рака (IARC), в мире ежегодно регистрируют более 225 000 больных со злокачественными опухолями яичников, а ежегодное число умерших превышает половину заболевших. В Украине, согласно Национальному канцер-регистру, число выявляемых ежегодно больных раком яичников превышает четыре тысячи и умирает не менее 2300 [2, 37, 42]. Проводимые в мире различные скрининговые и лечебные программы не дают ожидаемого эффекта, так как средняя 10-летняя выживаемость этой группы больных продолжает оставаться ниже 30% и существенно не улучшилась за последние 30 лет [9, 15, 41].

Основные причины таких катастрофических результатов: отсутствие адекватных скрининговых программ, скрытое течение заболевания, трудности диагностики, выявление опухоли в поздних стадиях. Например, в США в 2018 году среди впервые выявленных серозных злокачественных карцином яичников оказались 51% в III стадии и 29% – в IV стадии [42]. Из таких групп больных, даже после интенсивной терапии по современным клиническим протоколам, выживают 5 лет не более 20–40%, тогда как выявленные в I стадии – более 90% [9, 15, 42]. Но рак в любой стадии остается раком, а профилактика предпочтительнее самой современной диагностики и лечения.

В результате своего сложного эмбриологического развития яичник состоит из различных типов клеток, которые выполняют определенные структурные, гормональные или репродуктивные функции, и каждый тип клеток может развиваться в совершенно разные новообразования. Кроме того, в

яичнике имеется большое количество гетеротопий и постнатальных включений. По этой причине он отличается от остальных органов женщины большим разнообразием возникающих опухолей. Это серозные и эндометриодные, светлоклеточные и переходноклеточные опухоли, опухоли Бреннера [3, 18, 29]. Они, согласно существовавшей теории, возникают во время овуляции в результате травматического повреждения и метоплазии поверхностного эпителия, в котором могут происходить мутации с последующей инвагинацией.

Роль овуляции в канцерогенезе рака яичников впервые описали в своей гипотезе о «непрерывной овуляции» в 1971 году M.F. Fathalla и соавторы, где отмечали четкую связь между овуляцией и риском развития рака яичников. Эта теория была подтверждена эпидемиологическими исследованиями на людях. Они показали прямую связь между числом овуляций и повышенным риском развития рака яичников. У женщин с перерывами в овуляции из-за беременности и кормления грудью риск заболевания более низкий [3, 39]. Более того, у женщин, которые принимали оральные контрацептивы свыше 10 лет и, следовательно, имели меньше овуляторных циклов, риск развития рака яичников снижался почти до 50% [3, 16, 28].

Практически принято считать, что 80% и больше опухолей яичников эпителиальные. Но яичник не содержит хорошо дифференцированного эпителия. Он покрыт однослойным мезотелиальным слоем. Этот слой происходит из целомического эпителия, а не мюллеровых протоков. Оказывается, что морфологически злокачественные опухоли яичника состоят из элементов, которые в некоторой степени напоминают как по гистологии, так и по генетическим мутациям эпителий, происходящий из мюллеровой области женских половых органов. В частности, структура серозных опухолей яичников напоминает клетки, обнаруживаемые в эпителии маточных труб, слизистые опухоли напоминают муцинопродуцирующие железистые клетки эндоцервикса, а эндометриодные опухоли – структуру эндометрия [3]. Несмотря на множество исследований и дискуссий, проблема происхождения серозного рака яичников до последних лет оставалась не решенной [3, 4, 33].

С конца 90-х годов XX века при тщательном морфологическом исследовании маточных труб после профилактического их удаления у практически здоровых женщин с патологическими мутациями BRCA-1 и BRCA-2 (семейные раки) начали выявлять, преимущественно в фимбриальном отделе, разрастания секреторных клеток с пролиферацией, дисплазией и интраэпителиальными карциномами. Отмечено также накопление в области дисплазий мутаций гена-супрессора опухолей p53 [1, 22, 31, 45]. В 2003 году, после серии исследований, J.M. Piek и соавторы предложили гипотезу о происхождении серозного рака яичников из эпителия маточных труб [33]. Вскоре появилось много работ, подтверждающих эту гипотезу на основании морфологических, иммуногистохимических и молекулярно-генетических исследований. Этими исследованиями установлено, что эпителиальный слой мутанта TP53 с одной клеткой (сигнатура p53) и серозная внутриэпителиальная карцинома трубы были идентич-

ны у пациентов с поздней стадией sporadic серозного рака яичника, маточной трубы и брюшины. Иммуногистохимические, а также целенаправленные анализы секвенирования показали, что преинвазивный рак маточных труб, серозные раки яичников и брюшины, покрывающей органы малого таза, имеют ту же мутацию гена TP53 [10, 17, 25, 26].

Проведенные исследования убедительно доказали, что источником серозной карциномы яичника является эпителий маточной трубы, который имплантируется в яичник, а не поверхностный эпителий яичника, как считалось ранее. Точно так же доказано и признано, что эндометриоз является предшественником эндометриоидных и светлоклеточных карцином и, как полагают, эндометриоидные опухоли развиваются вследствие ретроградной менструации. Эта группа опухолей может также рассматриваться как вторичные поражения яичника [10, 17, 45].

Еще в 2002 году Т.Р. Rebbek и соавторы отметили, что двустороннее профилактическое удаление маточных труб уменьшает риск развития рака яичников и грудной железы у женщин с мутациями BRCA-1 или BRCA-2 на целых 96% [34]. Было также показано, что лигирование труб (стерилизация) снижает риск развития рака яичников и что это связано с прекращением попадания ретроградного менструального потока, тока канцерогенов, элементов воспаления и других агентов в маточные трубы из матки, «омывания» ими яичников и брюшной полости [13, 24, 28]. Долгие годы до этих исследований происхождение серозного рака яичников оставалось неизвестным и поиски его предрака – безуспешными. Выходит, прав был М.Ф. Глазунов, утверждавший еще в 1961 году, что нужно говорить не про серозный рак яичника, а про рак в яичнике, так как в нем отсутствует эпителий, необходимый для возникновения такой опухоли [4].

Подобные изменения были обнаружены и у женщин без патологических мутаций. Например, по данным S. Salvador и соавторов, в группе оперированных больных с несемейным серозным раком яичников и первичной перитонеальной карциномой у 35–70% был выявлен интраэпителиальный рак маточных труб [36]. Это доказывает вероятность возникновения преинвазивного и начального инвазивного рака маточных труб в макроскопически неизмененных маточных трубах и у генетически не скомпрометированных больных, а эпителиальная выстилка маточной трубы является источником серозного канцерогенеза и первопричиной этих опухолей [36, 41, 49].

На основании клинических, морфологических, иммуногистохимических и молекулярно-генетических исследований разработана новая парадигма патогенеза и происхождения рака яичника, основанная на дуалистической модели канцерогенеза. Она делит серозный рак яичников на две группы (типы), обозначаемые как I и II. Опухоли I типа медленно растут, возникают из пограничных опухолей, часто ограничены яичником и выявляются в начальных стадиях. Для них характерны специфические мутации, включая KRAS, BRAF, ERBB2, CTNNB1, PTEN, PIK3CA, ARID1A и PPP2R1A. Опухоли этого типа редко содержат мутации TP53 и генетически являются относительно стабильными. К ним относят микропапиллярные высокодифференцированные серозные, светлоклеточные и муцинозные карциномы, эндометриоидные аденокарциномы и опухоли Бреннера.

Опухоли II типа отличаются быстрым ростом, агрессивностью, не связаны с предшествующими пограничными опухолями и из-за слабо выраженной симптоматики диагностируются в поздних стадиях. К ним относят опухоли высокой степени злокачественности. Это серозные аденокарциномы, злокачественные мезодермальные опухоли (карциносаркомы) и недифференцированные карциномы. Опухоли II типа составляют большинство опухолевых образований яичника и характеризуются мутацией гена TP53 и высокой генетиче-

ской неустойчивостью. Кроме того, опухоли II типа имеют молекулярные изменения, которые нарушают экспрессию BRCA [18, 19, 29, 43].

Морфологически у большинства больных раком яичников (около 80–90%) выявляют серозную аденокарциному. Согласно новой классификации опухолей яичников (ВОЗ, 2013), следует различать серозные карциномы высокой степени злокачественности (highgrade серозная карцинома, 8461/3) и карциномы низкой степени злокачественности (lowgrade серозная карцинома, 8460/3). Это имеет существенное значение для выбора метода и тактики дальнейшего ведения больных раком яичника [9, 41].

С учетом данных, что первопричиной серозных злокачественных опухолей яичников и брюшины таза является эпителиальная выстилка маточной трубы, появилась практическая возможность профилактики этих опухолей. Многими исследователями были проведены ретроспективные анализы результатов перевязки маточных труб и их удаления за предыдущие годы [13, 28, 35, 38]. Например, S. Madsen и соавторы провели в Дании ретроспективное общенациональное исследование за 1982–2011 гг. с охватом 16 846 женщин. Оказалось, что путем двусторонней сальпингэктомии имеется возможность уменьшить риск возникновения эпителиального рака на 42% [23]. S. IntidharLabidi-Galy и соавторы сообщают, что двусторонняя сальпингэктомия, выполненная в качестве контрацептивного метода, вместо стерилизации путем перевязки труб снизила через 10 лет риск развития рака яичников на 61% [21]. У 245 мутантных носителей BRCA1/2, которым были сделаны двусторонние сальпингэктомии, ретроспективное обследование показало 98% снижение риска развития рака яичников [15, 41]. Результаты сравнительного анализа эффективности перевязки маточных труб и сальпингэктомии явно в пользу последней, так как, по данным многих авторов, сальпингэктомия в два раза эффективнее [7, 21, 28, 44].

Проведенные в мире исследования неоспоримо доказывают роль маточных труб как первопричины возникновения большинства злокачественных опухолей яичников, а их профилактика заключается в широком внедрении оппортунистической сальпингэктомии (сопутствующее удаление маточных труб даже у женщин без повышенного риска рака яичников) [24, 34, 40].

На широкое (с охватом всей территории) практическое внедрение результатов этих исследований первыми решились в 2010 году в провинции Британская Колумбия, Канада. Была разработана и внедрена программа по материальному оснащению медучреждений, подготовке медицинских кадров, широкому просвещению населения не только медработниками, но и с привлечением средств массовой информации. В частности, оперирующим гинекологом рекомендовалось: проводить оппортунистическую сальпингэктомию при гистерэктомии; стерилизацию выполнять путем удаления труб, а не перевязки; больных с наследственной предрасположенностью к раку яичников или грудных желез направлять на обследование на BRCA 1/2. Практические врачи начали перестраивать не только хирургическую практику, но и основное направление работы с диагностики рака яичников на его профилактику [15, 24, 41].

Уже через два года после начала программы в провинции число гистерэктомий с удалением маточных труб увеличилось в 3,5 раза, а частота стерилизации путем перевязки труб снизилась с 99,7% до 66,7%. Возвращаясь к проблемам сальпингэктомии, следует привести интересные наблюдения канадских авторов. По их данным, у 20% больных в Британской Колумбии с возникшим раком яичников ранее уже были проведены гистерэктомии с оставлением маточных труб и у 10–15% – операции на придатках или стерилизации, часто в пострепродуктивном возрасте. Кроме того, среди заболевших

раком яичников оказалось 20–25% женщин с патологическими мутациями BRCA 1/2, которых необходимо было заранее выявлять и оздоравливать в пострепродуктивном возрасте. В итоге выходит, что у половины заболевших была упущена практическая возможность предотвратить смертельно опасное заболевание [15, 24, 41].

Естественно, при введении сальпингэктомии возникли вопросы о ее влиянии на здоровье женщин. По этой проблеме уже проведено ряд исследований, в том числе и специалистами из Канады. Установлено, что необходимое дополнительное хирургическое время для сальпингэктомии во время гистерэктомии составляет 16 мин, а при стерилизации – 10 мин ($P \leq 0,001$). Не обнаружено существенных осложнений и различий в сроках пребывания в стационаре, необходимости переливания крови или повторных госпитализаций. В ближайшие годы после сальпингэктомии не установлено изменений овариального резерва или существенных психофизических нарушений [12, 24, 27, 44].

В доступной литературе нет сообщений о клинических протоколах по этой проблеме. Однако кроме Канады (инициативу Британской Колумбии в 2011 году поддержало общество онкогинекологов страны) во многих странах мира общества онко- и акушеров-гинекологов начали работу по профилактике рака яичников. Например, по сообщению Y. Chen и соавторов, в одном из регионов Китая за последние 10 лет частота удаления маточных труб при операциях по поводу доброкачественной патологии повысилась в 3 раза (с 22,02% до 60,22%) [5]. Имеются сообщения о значительном увеличении количества оппортунистических сальпингэктомий в США, Италии, Франции, Австрии [6, 14, 32, 43]. Сальпингэктомии проводят даже при операциях кесарева сечения. По согласованию с пациентками варианты и сроки этого хирургического пособия могут быть различными. Например, J.S. Kwon и

соавторы провели исследование и предложили как альтернативу женщинам с патологическими мутациями BRCA удалять трубы после окончания репродукции, а яичники – в менопаузе. При современных хирургических технологиях это не создает серьезных проблем и не только повышает качество жизни, но и ее продолжительность [20].

Следует предостеречь, что эта проблема и инициатива сравнительно новые и только после широкого внедрения и через многие годы, а может и десятки лет, можно будет наблюдать снижение заболеваемости и смертности от рака яичников. На сегодня мы располагаем только отдельными исследованиями, в которых прогнозируют, что от появления преинвазивного рака в маточной трубе до выявления рака яичников может пройти до 7 и более лет [21, 27].

ВЫВОДЫ

Исходя из изложенного выше, сегодня имеется реальная возможность спасти многих женщин от смертельно опасной болезни – рака яичников. Возможность, которая не требует существенных материальных вложений и перестройки системы здравоохранения. Считаем необходимым обсудить эту проблему в ассоциациях онко- и акушеров-гинекологов и рекомендовать практикующим врачам:

- женщинам пострепродуктивного возраста перед операциями по поводу доброкачественной гинекологической патологии или стерилизации проводить разъяснительную работу о целесообразности, безопасности и безвредности удаления маточных труб;
- женщинам в случаях малейшего подозрения на семейный рак яичников или грудной железы необходимо предлагать обследование на патологические мутации BRCA-1 и BRCA-2 и своевременно оздоравливать их как группу больных повышенного риска.

Маткові труби та рак яєчників (Огляд літератури)

Д.Г. Сумцов, М.Л. Кузьоменська, Г.О. Сумцов

У даному огляді літератури представлений аналіз сучасного стану проблеми раку яєчників та шляхи її можливого вирішення. Згідно з клінічними спостереженнями та проведеними в останні десятиліття морфологічними, імуногістохімічними і молекулярно-генетичними дослідженнями, досить вірогідно доведено, що першопричиною серозного раку яєчників є патологія слизової оболонки маткової труби. У матковій трубі як наслідок циркуляції елементів запалення і канцерогенів виникає дисплазія слизової оболонки з розвитком преінвазивної і початкової інвазивної карциноми з наступним ураженням яєчників та очеревини таза. Ретроспективні дослідження стану здоров'я значної кількості жінок, яким у попередні роки були проведені перев'язки або видалення маткових труб, засвідчили зниження захворюваності на серозний рак яєчників від 30 до 90%. Зроблені висновки щодо можливості профілактики раку яєчників шляхом опортуністичної сальпінгектомії у пострепродуктивному віці. У багатьох країнах світу (Канада, Китай, Франція, Італія, Австрія) розпочато впровадження такого методу профілактики. Вважаємо, що і в Україні назріла необхідність і наявні всі можливості вирішення цієї проблеми.

Ключові слова: рак яєчників, профілактика, опортуністична сальпінгектомія.

Fallopian tubes and ovarian cancer (Literature review)

D.G. Sumtsov, M.L. Kusyomenska, G.A. Sumtsov

In the literature review the authors present an analysis of the current state of the problem of ovarian cancer and ways of its possible solution. According to clinical observations and conducted in recent decades by morphological, immunohistochemical and molecular genetic studies it is fairly proved that the primary cause of serous ovarian cancer is the pathology of the mucous layer of fallopian tube. In the fallopian tube as a result of circulation of inflammation and carcinogenic elements arises dysplasia of the mucosa with the development of the preinvasive and initial invasive carcinoma with subsequent damage of the ovaries and pelvic peritoneum. Retrospective studies of a significant number of women's health status who had a deligation or removal of fallopian tubes in previous years showed a decrease in the disease incidence of serous ovarian cancer from 30 to 90%. The conclusions about the possibility of preventive measures of ovarian cancer by opportunistic salpingectomy at post-productive age are made. In many world countries (Canada, China, France, Italy, Austria) the introduction of such a method of prevention has been started. We believe that in Ukraine there is an urgent need and all possibilities to solve this problem.

Key words: ovarian cancer, preventive measures, opportunistic salpingectomy.

Сведения об авторах

Сумцов Дмитрий Георгиевич – Сумской областной клинический онкологический диспансер, Сумской государственный университет, 40022, г. Сумы, ул. Привокзальная, 31; тел.: (050) 915-85-86. E-mail: Sumdg1977@gmail.com

Кузьоменская Марина Леонидовна – Сумской областной клинический перинатальный центр, Медицинский институт Сумского государственного университета, 40018, г. Сумы, ул. Санаторная, 3; тел.: (050) 307-44-56. E-mail: MarinaLK@ukr.net

Сумцов Георгий Алексеевич – Медицинский институт Сумского государственного университета, 40018, г. Сумы, ул. Санаторная, 1; тел.: (050) 107-00-37. E-mail: Sumga37@gmail.com

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Асатурова А.В. Морфологическая и иммуногистохимическая характеристика изменений слизистой оболочки маточной трубы при эпителиальных опухолях яичника / А.В. Асатурова, Л.С. Ежова, Н.М. Файзуллина и др. // *Арх. Патол.* – 2016. – № 2. – С. 3–9.
2. Бюлетень Національного канцерреєстру України № 19. Рак в Україні, 2016–2017, за редакцією О.О. Колесник // *Національний інститут раку.* – К., 2017. – 130 с.
3. Жорданиа К.И. Новая парадигма этиологии рака яичников / К.И. Жорданиа, Ю.Г. Паяниди, Е.В. Калиничева // *Российский биотерапевтический журнал.* – 2014. – Т. 13, № 2. – С. 95–102.
4. Сумцов Г.А., Сумцов Д.Г. (2015). Первичный рак маточных труб. Сумы: Сумский государственный университет: 299 с.
5. Chen Y. Opportunistic salpingectomy for benign gynecological surgery for reducing ovarian cancer risk: a 10-year single centre experience from China and a literature review / Y. Chen, H. Du, L. Bao, WJ. Liu. // *Cancer.* – 2018. – V. 9, № 1. – P. 141–147.
6. Chene G. Current surgical practice of prophylactic and opportunistic salpingectomy in France / G. Chene, B. de Rochambeau, K. Le Bail–Carval, E. Beauflis et al. // *Gynecol Obstet Fertil.* – 2016. – № 44. – P. 377–384.
7. Cibula D. Tubal ligation and the risk of ovarian cancer: review and meta-analysis / D. Cibula, M. Widschwendter, O. Majek, L. Dusek // *Hum Reprod Update.* – 2011. – V. 17, № 1. – P. 55–67. [PubMed] [Cross Ref]
8. Conner James R. Outcome of unexpected adnexal neoplasia discovered during risk reduction salpingo-oophorectomy in women with germ-line BRCA1 or BRCA2 mutations / James R. Conner, Emily Meserve, Ellen Pizer, Judy Garber et al. // *Gynecol Oncol.* – 2014. – V. 132, № 2. – P. 280–286.
9. Cress R D. Characteristics of long-term survivors of epithelial ovarian cancer / RD. Cress, YS. Chen, CR. Morris, M. Petersen, & GS. Leiserowitz. // *Obstet. Gynecol.* – 2015. – № 126. – P. 491–497.
10. Crum CP. Lessons from BRCA: the tubal fimbria emerges as an origin for pelvic serous cancer / CP. Crum, R. Drapkin, D. Kindelberger, F. Medeiros et al. // *Clin Med Res.* – 2007. – № 5. – P. 35–44. [PubMed]
11. Erickson BK. The role of the fallopian tube in the origin of ovarian cancer /BK. Erickson, MG. Conner, CN. Landen // *Am J Obstet Gynecol.* – 2013. – V. 209, № 5. – P. 409–14.
12. Findley AD. Short-term effects of salpingectomy during laparoscopic hysterectomy on ovarian reserve: a pilot randomized controlled trial / AD. Findley, MT. Siedhoff, KA. Hobbs, JF. Steege et al. // *Fertil Steril.* – 2013. – № 100. – P. 1704–1708.
13. Gaitskell Kezia. Tubal ligation and incidence of 26 site-specific cancers in the Million Women Study / Kezia Gaitskell, Kate Coffey, Jane Green, Kirstin Pirie et al. // *Br J Cancer.* – 2016. – V. 114. – № 9. – P. 1033–1037.
14. Garcia C. Experience with opportunistic salpingectomy in a large, community-based health system in the United States / C. Garcia, M. Martin, LY. Tucker, L. Lyon et al. // *Obstet Gynecol.* – 2016. – № 128. – P. 277–283.
15. George Sophia HL. Ovarian Cancer: The Fallopian Tube as the Site of Origin and Opportunities for Prevention / Sophia HL. George, Ruslan Garcia and Brian M. Slomovitz // *Front Oncol.* – 2016. – № 6. – P. 108.
16. Havrilesky LJ. Oral contraceptive pills as primary prevention for ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis / LJ. Havrilesky, PG. Moorman, WJ. Lowery et al. // *Obstet Gynecol.* – 2013. – V. 122. – № 1. – P. 139–47. [PubMed] [Cross Ref]
17. Kindelberger DW. Intraepithelial carcinoma of the fimbria and pelvic serous carcinoma: Evidence for a causal relationship / DW. Kindelberger, Y. Lee, A. Miron, MS. Hirsch et al. // *Am J Surg Pathol.* – 2007. – V. 31. – № 2. – P. 161–9.
18. Kurman RJ. Molecular pathogenesis and extraovarian origin of epithelial ovarian cancer shifting the paradigm / RJ. Kurman, leM. Shih // *Hum Pathol.* – 2011. – V. 42. – № 7. – P. 918–31.
19. Kurman RJ. The dualistic model of ovarian carcinogenesis: revisited, revised and expanded / RJ. Kurman, IM. Shih // *Am J Pathol.* – 2016. – № 186. – P. 733–747.
20. Kwon JS. Prophylactic salpingectomy and delayed oophorectomy as an alternative for BRCA mutation carriers / JS. Kwon, A. Tinker, G. Pansegrau, J. McAlpine et al. // *Obstet Gynecol.* – 2013. – V. 121. – № 1. – P. 14–24.
21. Labidi–Galy S. Intidhar. High grade serous ovarian carcinomas originate in the fallopian tube / S. Intidhar Labidi–Galy, Eniko Papp, [...] Victor E. Velculescu // *Nature Communications.* – 2017. – V. 8, Article number: 1093
22. Lee Y.A candidate precursor to serous carcinoma that originates in the distal fallopian tube / Y. Lee, A. Miron, R. Drapkin, MR. Nucci et al. // *J Pathol.* – 2007. – V. 211. – № 1. – P. 26–35.
23. Madsen C. Tubal ligation and salpingectomy and the risk of epithelial ovarian cancer and borderline ovarian tumors: a nationwide case-control study / C. Madsen, L. Baandrup, C. Dehlerdorff, SK. Kjaer // *Acta Obstet Gynecol Scand.* – 2015. – V. 94. – № 1. – P. 86–94.
24. McAlpine JN. Opportunistic salpingectomy: uptake, risks, and complications of a regional initiative for ovarian cancer prevention / JN. McAlpine, GE. Hanley, MM. Woo, AA. Tone et al. // *Am J Obstet Gynecol.* – 2014. – V. 210. – № 5. – P. 471.e1–11
25. Medeiros F. The tubal fimbria is a preferred site for early adenocarcinoma in women with familial ovarian cancer syndrome / F. Medeiros, MG. Muto, Y. Lee, JA. Elvin et al. // *Am J Surg Pathol.* – 2006. – V. 30. – № 2. – P. 230–6.
26. Mittal N. Secretory cell outgrowths, p53 signatures, and serous tubal intraepithelial carcinoma in the fallopian tubes of patients with sporadic pelvic serous carcinoma / N. Mittal, R. Srinivasan, N. Gupta, A. Rajwanshi et al. // *Indian J Pathol Microbiol.* – 2016. – V. 59. – № 4. – P. 481–488.
27. Mohamed AA. Ovarian reserve after salpingectomy: a systematic review and meta-analysis / AA. Mohamed, AH. Yosef, C. James, TK. Al–Hussainiet et al. // *Acta Obstet Gynecol Scand.* – 2017. – V. 96. – № 7. – P. 795–803.
28. Narod SA. Tubal ligation and risk of ovarian cancer in carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations: a case-control study / SA. Narod, P. Sun, P. Ghadirian, H. Lynch et al. // *Lancet.* – 2001. – V. 357. – № 9267. – P. 1467–70. [PubMed] [Cross Ref]
29. Nezhat FR. New insights in the pathophysiology of ovarian cancer and implications for screening and prevention / FR. Nezhat, R. Apostol, C. Nezhat, T. Pejovic // *Am J Obstet Gynecol.* – 2015. – V. 213. – № 3. – P. 262–7.
30. Piek JM. BRCA1/2-related ovarian cancers are of tubal origin: a hypothesis / JM. Piek, RH. Verheijen, P. Kenemans, LF. Massuger et al. // *Gynecol Oncol.* – 2003. – V. 90. – № 2. – P. 491.
31. Piek JM. Dysplastic changes in prophylactically removed Fallopian tubes of women predisposed to developing ovarian cancer / JM. Piek // *J. Pathol.* – 2001. – V. 195. – P. 451–456.
32. Potz FL. Incidental (prophylactic) salpingectomy at benign gynecologic surgery and cesarean section: a survey of practice in Austria / FL. Potz, G. Tommasch, S. Polterauer, R. Laky et al. // *Geburtshilfe Frauenheilk.* – 2016. – № 7. – P. 1325–1329.
33. Przybycin CG. Are all pelvic (nonuterine) serous carcinomas of tubal origin? / CG. Przybycin, RJ. Kurman, BM. Ronnett, le M. Shih R. Vang // *Am J Surg Pathol.* – 2010. – V. 34. – № 10. – P. 1407–16.
34. Rebbeck TR. Prophylactic oophorectomy in carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations / TR. Rebbeck, HT. Lynch, SL. Neuhausen, SA. Narod et al. // *N Engl J Med.* – 2002. – V. 346. – № 21. – P. 1616–22.
35. Rice MS. Tubal ligation, hysterectomy and ovarian cancer: a meta-analysis / MS. Rice, MA. Murphy, SS. Tworoger // *J Ovarian Res.* – 2012. – V. 5. – № 1. – P. 13. [PubMed] [Cross Ref]
36. Salvador S. The fallopian tube: primary site of most pelvic high– grade serous carcinomas / S. Salvador, B. Gilks, M. Köbel, D. Huntsman et al. // *Int J Gynecol Cancer.* – 2009. – V. 19. – № 1. – P. 58–64.
37. Siegel RL. Cancer statistics / RL. Siegel, KD. Miller, A. Jemal. // *CA Cancer J Clin.* – 2015. – V. 65. – № 1. – P. 5–29.
38. Sieh W. Tubal ligation and risk of ovarian cancer subtypes: a pooled analysis of case-control studies / W. Sieh, S. Salvador, V. McGuire, RP. Weber et al. // *Int J Epidemiol.* – 2013. – V. 42. – № 2. – P. 579–89. [PubMed] [Cross Ref]
39. Soegaard M. Different risk factor profiles for mucinous and nonmucinous ovarian cancer: results from the Danish MALOVA study / M. Soegaard, A. Jensen, E. Høgdall, L. Christensen et al. // *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* – 2007. – V. 16. – № 6. – P. 1160–6.
40. Tamussino Karl. Should national societies recommend opportunistic salpingectomy? / Karl Tamussino // *J Gynecol Oncol.* – 2017. – V. 2. – № 4. – P. e53.
41. Tone AA. The role of the fallopian tube in ovarian cancer / AA. Tone, S. Salvador, SJ. Finlayson, AV. Tinker et al. // *Clin Adv Hematol Oncol.* – 2012. – V. 10. – № 5. – P. 96–306.
42. Torre LA. Ovarian cancer statistics / Lindsey A. Torre, Carol E. DeSantis, Kimberly D. Miller, Ahmedin Jemal et al. // *CA Cancer J Clin.* – 2018. – V. 68. – P. 284–296.
43. Venturella R. Prophylactic bilateral salpingectomy for the prevention of ovarian cancers: what is happening in Italy? / R. Venturella, M. Rocca, D. Lico, S. Trapanese et al. // *Eur J Cancer Prev.* – 2016. – № 25. – P. 410–415.
44. Venturella R. Wide excision of soft tissues adjacent to the ovary and fallopian tube does not impair the ovarian reserve in women undergoing prophylactic bilateral salpingectomy: results from a randomized, controlled trial / R. Venturella, M. Morelli, D. Lico, A. Di Cello et al. // *Fertil Steril.* – 2015. – V. 104. – № 5. – P. 1332–9.
45. Zweemer RP. Molecular evidence linking primary cancer of the fallopian tube to BRCA1 germline mutations. / RP. Zweemer, PJ. van Diest, RH. Verheijen, A. Ryanetal et al. // *Gynecol Oncol.* – 2000. – V. 76. – № 1. – P. 45–50.

Статья поступила в редакцию 29.05.2019