

ЭНДОМЕТРИОИДНЫЕ КИСТЫ (ЭНДОМЕТРИОМЫ) ЯИЧНИКОВ: РИСК ОЗЛОКАЧЕСТВЛЕНИЯ, ЕГО ПРИЧИНЫ И МЕТОДЫ ПРОФИЛАКТИКИ

А.И. Давыдов, О.В. Чабан

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова

Представлены данные о риске и причинах озлокачествления эндометриом. Указывается, что злокачественное преобразование эндометриоподобной клетки заключается в пошаговом приобретении ею многократных генетических aberrаций, срывающих дифференциацию генов и сопровождающихся преобразованием протоонкогенов в онкогены. Фактором, потенциально влияющим на риск озлокачествления эндометриом яичников, является частота их рецидивов, главным образом вследствие неполного удаления капсулы новообразования. Однако овариэктомия или полная цистэктомия приводят к утрате овариального резерва. Поэтому у женщин репродуктивного возраста важно использовать технологии, обеспечивающие деструкцию капсулы эндометриом при сохранности фолликулярного аппарата яичников. Одна из таких технологий — система PlazmaJet, в которой в качестве источника генерации плазмы применяется аргон. Эту систему отличает от всех других методов высоких энергий, прежде всего, минимальное повреждающее воздействие, что крайне важно для сохранения или восстановления репродуктивной функции женщины.

Ключевые слова: эндометриомы, овариальный резерв, цистэктомия, монополярная электрохирургия, плазменная энергия (PlazmaJet), неоплазия.

ENDOMETRIOMAS (ENDOMETRIOID CYSTS) OF OVARIES: MALIGNIZATION RISK, ITS CAUSES AND PROPHYLACTIC MEASURES

A.I. Davidov, O.V. Tchaban

First Moscow Medical State University named after I.M. Sechenov

The article presents the data on risk and causes of malignization of endometriomas. It is indicated that malignant transformation of an endometrial-like cell proceeds through stepwise acquisition of multiple genetic aberrations that disrupt genetic differentiation and is accompanied by transformation of proto-oncogenes into oncogenes. The factor, which has the potential influence on the risk of malignization of ovarian endometriomas, is their recurrence rate, which is mainly a consequence of incomplete removal of the capsule of the neoplasm. However, ovariectomy (oophorectomy) or complete cystectomy lead to the loss of ovarian reserve. Therefore it is important to use technologies providing the destruction of endometrioma capsules with the preservation of the ovarian follicular apparatus in women of reproductive age. One of such technologies is the system PlazmaJet in which argon is used as the source of plasma generation. This system differs from all the other high-energy techniques, first and foremost, by minimal damaging effect that is ultimately important for the preservation or restoration of the women's reproductive function.

Key words: endometriomas, ovarian reserve, cystectomy, monopolar electro-surgery, plasma energy (PlazmaJet), neoplasia.

Эндометриоз представляет собой одну из наиболее важных и дискуссионных проблем современной медицины. Несмотря на более чем столетнюю историю изучения эндометриоза, многие аспекты, особенно касающиеся пато- и гистогенеза эндометриоидных поражений, вызывают много споров и разногласий.

Гистологическое строение эндометриоза во многом напоминает строение слизистой тела матки (сочетание железистого эндометриоподобного эпителия и цитогенной стромы). Однако, в отличие от эндометрия, эндометриоидная ткань менее подвержена циклическим пре-

вращениям — в частности, под влиянием прогестерона в очагах эндометриоза не происходит полноценной секреторной трансформации и, в целом, эндометриоз достаточно слабо реагирует на воздействие экзогенных гормонов. Более того, соотношение железистого эпителия и цитогенной стромы в очагах эндометриоза отличается выраженным полиморфизмом и не всегда поддается объяснению.

Макроскопически эндометриоз может быть представлен в виде узлов, инфильтратов или кистозных образований, полость которых заполнена геморрагическим

содержимым (густая коричневая жидкость, по внешнему виду напоминающая горячий шоколад). Узлы эндометриоза формируются в результате проникновения в ткани, окружающих фокусы эндометриоза, менструально-подобных кровянистых выделений, протеолитических и липолитических ферментов, выделяемых патологическими имплантатами, а также продуктов деструкции тканей, образующихся в зоне эндометриоза [2]. Подобное развитие эндометриозных узлов определяет характер их строения, а именно отсутствие в них окружающей соединительнотканной капсулы. Это имеет немаловажное значение, поскольку это свойство эндометриоза учитывают не только при его дифференциальной диагностике с другими новообразованиями гениталий, но и хирургическом лечении больных эндометриозом.

Одной из главных особенностей эндометриоза считается его способность к инфильтрирующему росту в окружающие ткани и органы с деструкцией последних. Некоторые авторы подобную особенность эндометриоза объясняют его способностью выделять липолитические и триполитические ферменты [2, 3]. В то же время остается малоизученной другая отличительная черта эндометриоза — возможность распространяться по кровеносным и лимфатическим сосудам, а также диссеминировать в результате нарушения целостности стенок его кистозных форм (например, при разрыве эндометриозных кист яичников). Иначе говоря, эндометриоз обладает метастатическими свойствами.

Итак, отсутствие окружающей соединительнотканной капсулы, способность к инфильтрирующему росту и метастазированию в совокупности сближают эндометриоз с опухолевым процессом. Тем не менее, в отличие от истинной опухоли, для эндометриоза не специфичны клеточный атипизм и прогрессивный автономный рост. Более того, в отличие от опухолевого процесса для эндометриоза характерны взаимная связь между клинической симптоматикой и состоянием менструальной функции, а также «содружественные» взаимоотношения с беременностью (для больных эндометриозом физиологическое течение беременности становится благоприятствующим фактором, так как длительное воздействие гормонов желтого тела и плаценты на очаги эндометриоза подавляет их пролиферацию). Хорошо известно, что беременность стимулирует экспансивный рост раковой опухоли.

Среди всех эндометриозных поражений эндометриоз яичников имеет особое значение. Во-первых, в структуре всех локализаций эндометриозных гетеротопий эндометриоз яичников стабильно занимает первое место. Во-вторых, считается, что эндометриоз яичников играет ведущую роль в генерализации патологического процесса: предполагается, что очаги, расположенные в яичнике, распространяются на соседние органы и окружающую брюшину, способствуя развитию глубокого инфильтративного эндометриоза и, соответственно, спаечного процесса в полости малого таза [1]. Наконец, с позиций онкологической настороженности именно

эндометриоз яичников представляет наибольшую потенциальную угрозу для озлокачествления.

Онкологические аспекты эндометриоза яичников

В целом, онкологический аспект эндометриоза — «камень преткновения» и одновременно «гнездо раздора» многих исследований, так как малигнизация эндометриозов не вызывает сомнений. Основу разногласий по этой проблеме составляют сведения о частоте злокачественной трансформации эндометриоза, которые существенно противоречивы — от 0,4 до 11–24% [3, 11]. Более того, Я.В. Бохман высказывается достаточно категорично: частота злокачественной трансформации эндометриоза значительно превосходит регистрируемые в литературе сведения. Собственную гипотезу автор обосновывает «...сложностью диагностики поэтапных изменений малигнизированных очагов эндометриоза вследствие «поглощения» злокачественной опухолью предшествующих тканевых структур».

С точки зрения других авторов, озлокачествление эндометриоза наблюдается крайне редко [21, 41]. Сторонник концепции «потенциально низкой степени злокачественности эндометриоза» Б.И. Железнов полагает, что сведения о высокой частоте злокачественной трансформации эндометриоза вызваны неточностями в терминологии [8]. Так, в понятие «стромальный эндометриоз» некоторые исследователи ошибочно включают различные патологические процессы, в том числе стромальную эндометриальную саркому. Однако в подобной ситуации источником злокачественной опухоли является не эндометриоз, а эндометриальная строма.

Отметим, что в отношении двойственности терминологии особого внимания заслуживает диагноз «эндометриозная карцинома», введенный в практику по предложению F. Horalek [32]. В соответствии с примечаниями ВОЗ к гистологической классификации опухолей яичников этот термин не означает, что возникновению данной опухоли обязательно предшествовал эндометриоз. Напротив, эндометриозная карцинома яичника чаще развивается из доброкачественных эндометриозных опухолей, чем из эндометриоза [29]. Причем термины «эндометриозная опухоль», «эндометриозная карцинома» приняты Международным справочным центром ВОЗ по гистологической классификации опухолей яичников вследствие идентичности этих опухолей с поражениями эндометрия, а не эндометриозом.

Вместе с тем исследования последних лет позволяют по-новому взглянуть на проблему злокачественной трансформации эндометриоза яичников. Прежде всего, это касается исследований, выполненных на уровне молекулярной генетики. Молекулярные исследования эндометриозных поражений помогли обнаружить делеции в определенных участках генома, а также указать на потенциальную взаимосвязь между эндометриозом и карциномой яичника. Интересно, что некоторые из этих участков либо скрывают, либо граничат с опухолевыми

супрессорными генами, вовлеченными в клеточный цикл [48]. При помощи анализа микросателлитов было продемонстрировано, что при эндометриозе происходит потеря гетерозиготности у TP16 (Ink4—циклинозависимый ингибитор киназы), GALT (ген галактозо-1-фосфатуридилтрансферазы) и TP53 (опухольный протеин p53), а также у APOA2 (аполипопротеин A2). Следовательно, распространенность генетических изменений представляет собой значительное явление в развитии эндометриоза. Более того, локус 9p21, где на генетическую карту был занесен TP16, может содержать другие гены, связанные с патогенезом эндометриоза [19].

М. Korner et al. исследовали численные изменения в хромосомах 1, 7, 9 и 17 в образцах тканей эндометриоза (экстрагенитальный эндометриоз, эндометриоз яичников), аденокарциноме яичников, а также в образцах нормального и патологического эндометрия. Трисомия хромосом 1 и 7 и моносомия хромосом 9 и 17 обнаружены как в тканях аденокарциномы яичника и эндометрия, так и в ряде образцов эндометриоза. Это позволило авторам предположить, что эндометриоз потенциально может быть предшественником аденокарциномы яичников, а хромосомная нестабильность, обнаруженная у пациентов с эндометриозом, способна стимулировать опухолевую трансформацию. Более высокая частота хромосомных нарушений, обнаруженных при эндометриозе яичников по сравнению с экстрагенитальным эндометриозом, наводит на мысль о роли стромы яичников в индуцировании генетических изменений, которые могут привести к развитию карциномы [35].

Процесс обнаружения цитогенетических отклонений при эндометриозе чрезвычайно сложен из-за трудностей, связанных с разведением культуры эктопических эндометриальных клеток *in vitro*. Однако принимая во внимание информационную силу техники скрининга геномных изменений, метод сравнительной геномной гибридизации (CGH) представляет собой важный инструмент для генетических исследований эндометриальных поражений. Эта методика позволяет анализировать различные клеточные компоненты эндометриоза, а также требует минимального количества ткани и ДНК, как это происходит в отношении некоторых образцов эндометриоза. К сожалению, опубликовано весьма ограниченное количество исследований с использованием CGH для анализа эндометриальных образцов, а цитогенетические результаты таких исследований противоречивы и считаются спорными. P.Mhawech et al. не смогли определить никаких хромосомных изменений в исследованных образцах эндометриоза [40]. В других научных исследованиях были показаны изменения в определенном количестве копий на различных хромосомных участках, включая потери хромосом 1p, 5p, 6q, 7p, 9q, 16, 17q и 22q и приросты 1q, 6q, 7q и 17й (в четырех случаях) [31]. В этих исследованиях авторы также использовали метод FISH (флюоресцентная гибридизация *in situ*) для подтверждения того, что прирост 17q был связан с амплификацией онкогена HER-2.

Несмотря на все перипетии, эндометриоз по-прежнему считается доброкачественным опухолевидным заболеванием. Тем не менее он нередко ассоциируется с опухолевым процессом, прежде всего благодаря моноклональному росту и некоторым чертам злокачественной трансформации (клональная пролиферация, инфильтративный рост и др.). Существует мнение, что образование очага эндометриоза связано со способностью эндометриальных клеток реагировать на локальную иммунную реакцию. Различные исследования по этому вопросу показали, что как *in vivo*, так и *in vitro* — иммунные реакции, вызываемые эндометриозом, похожи на те, что свойственны опухолевым клеткам, не подверженным иммунному контролю [23].

Классическая модель злокачественной трансформации клетки заключается в приобретении многократных генетических aberrаций, нарушающих дифференциацию генов и сопровождающихся преобразованием protoонкогенов в онкогены. Последние изменяют нормальный рост, пролиферацию клеток и способствуют инактивации генов, кодирующих белки, которые ингибируют чрезмерную клеточную пролиферацию и малигнизацию. Модифицирование эндометриальных гетеротипий в опухоль может быть обусловлено потерей гетерозиготности, соматическими мутациями в опухолевых супрессорных генах или соматическими мутациями в онкогенах [22].

Данные свидетельствуют о высокой частоте мутаций опухолевого супрессорного гена TP53 в клетках атипичного эндометриоза и эндометриальном раке яичников [53], однако есть также данные о мутациях TP53, не связанных с эндометриозом [43]. Так, на протяжении ряда лет эпидемиологические исследования указывали на высокий риск развития различных типов неоплазий (преимущественно карциномы яичников, неходжкинской лимфомы /non-Hodgkin's lymphoma/) у больных эндометриозом [19]. В дальнейшем лимфома была клинически ассоциирована с другими типами опухолей, включая эндометриальные и светлоклеточные карциномы яичников [25].

В ряде исследований обнаружено снижение экспрессии гена PTEN (phosphatase/tenin homologue) как у пациентов с тяжелыми формами эндометриоза, так и у больных раком яичников [54]. Полагают, что инактивация гена PTEN происходит в эндометриальных имплантатах на ранних стадиях их малигнизации [47], а мутации онкогенного гена K-ras участвуют в злокачественной трансформации эндометриальной ткани в светлоклеточную карциному яичников [26]. Установлено также, что активация гена K-ras или условная делеция гена PTEN в клетках эпителия, покрывающего поверхность яичника, приводит к индуцированию крайне инвазивных, обладающих способностью к широкому метастазированию, эндометриальных аденокарцином яичника [47]. Предполагается, что в механизмы развития рака яичников, связанного с эндометриозом, кроме гена p53 вовлечен также ген c-erbB-2, нарушение активности которых способствует геномной неустойчивости и пролиферации опухолевых клеток [38].

Онкогенный потенциал эндометриоидных очагов во многом связан с нарушением баланса отдельных типов и изоформ рецепторов к половым стероидам и их метаболитов. А.О'Donnell et al. [55] считают, что потенциальное канцерогенное влияние эстрогенов осуществляется также посредством активации ЭР-альфа (эстрогеновые рецепторы). Эстрогены способствуют увеличению секреции простагландинов (ПГ) E_2 благодаря их стимулирующему влиянию на фермент циклооксигеназу 2-го типа, широко представленному в клетках стромы эндометрия. Под ее влиянием происходит локальная продукция как эстрогенов, так и ПГ, чем во многом объясняется наличие пролиферативных и воспалительных процессов, характерных для эндометриоза.

Доказательством значимой роли экстрагонадной продукции эстрогенов в генезе эндометриоза служит возможность рецидива заболевания у некоторых пациенток после радикально выполненной гистерэктомии и овариэктомии, а также в постменопаузе. В экстраовариальных эндометриоидных имплантатах и эндометриомах обнаружен высокий уровень ароматазной мРНК. Изучение в эндометриомах экспрессии 11 ферментов, участвующих в метаболизме половых стероидов, и кодирующих их генов, выявило повышенную активность ферментов, вовлеченных в образование эстрадиола (ароматаза, сульфатаза), а также активацию генов ферментов, ингибирующих прогестерон (AKR1C1 (aldo-keto reductase family 1 member C1) и AKR1C3 (aldo-keto reductase family 1 member C3)) [37].

При эндометриозе провоспалительные цитокины, такие как интерлейкин-1 (ИЛ-1), ИЛ-6, ИЛ-8, различные ростовые факторы: туморо-некротический фактор-альфа (ТНФ- α) и инсулиноподобный фактор роста-I (ИПФР-I), а также простагландины составляют перитонеальную микросреду, чрезвычайно сходную с микросредой при новообразованиях яичника [61]. Эктопическим эндометриальным клеткам свойственны высокие концентрации ИЛ-8, который представляет собой специфический хемокин, присущий только людям, стимулирующий быструю миграцию нейтрофилов. Активация протоонкогена из семейства RAS (мембраносвязанные белки, участвующие в передаче сигнала) сопровождается способностью увеличивать клеточные компоненты ИЛ-8, что, в свою очередь, приводит к воспалительному эффекту в опухолевых ростках, образованию и развитию сосудов, а также росту опухоли. Более того, ИЛ-8 стимулирует повышение растворимой Fas-лиганды в эндометриоидных очагах, индуцируя тем самым апоптоз Т-лимфоцитов [36].

Другие факторы роста — ТФР- α , инсулиноподобный фактор роста 1 (ИФР-1) — также ассоциируются с развитием эндометриоза. Передача сигналов, посредником которых выступает ИФР-1, во-первых, необходима для прогрессирования клеточного цикла, а во-вторых, представляет важный фактор развития опухоли и имплантации клеток. R.Druckmann et U.D.Rohr обнаружили, что в поверхностном эпителии яичников концентрации ИПФР-1 прямо пропорциональны тяжести эндометриоза

[28]. Следовательно, у больных эндометриозом дисрегуляция в передаче сигналов, посредником которых выступает ИПФР-1, также может играть роль потенциального фактора индукции пролиферативной активности поверхностных эпителиальных клеток яичников.

В разрешении споров о риске малигнизации эндометриоза яичников не менее значимы результаты клинико-статистических исследований. L.A. Brinton et al. выполнили про- и ретроспективное обследование 20 100 пациенток с эндометриозом и установили, что в отдаленном периоде наблюдения (в среднем — 11,4 лет) риск развития рака яичников у этих женщин был почти в два раза выше, чем в популяции (стандартизированное отношение частоты — standardized incidence ratio (SIR) составило 1,9) [24], причем у больных с длительно существующим эндометриозом яичников этот риск был еще выше (SIR: 4,2). Авторы подсчитали, что в целом у женщин с эндометриозом риск развития рака яичников на 20% выше, чем в популяции.

При изучении еще более крупной когорты, включавшей 60 550 пациенток с эндометриозом, A. Melin et al. в течение 12,7 лет наблюдения также выявили повышенные риски развития рака яичников (SIR: 1,43) [39]. При этом показатель риска развития рака яичников у женщин, у которых эндометриоз был диагностирован в более молодом возрасте и у которых было отмечено его длительное течение, составил 2,01 и 2,23 соответственно. Математические расчеты позволили установить, что риск развития рака яичников у больных эндометриозом на 37% выше, чем в популяции. Кроме того, эти авторы показали, что эндометриоз коррелирует с повышением частоты опухолей эндокринной системы (SIR: 1,36), неходжкинской лимфомы (SIR: 1,24) и опухолей головного мозга (SIR: 1,22).

R.C. Stern et al. [56], R. Zaino et al. [62] полагают, что эндометриоз яичников ассоциируется с определенными гистотипами рака яичников, а именно с эндометриоидными и светлоклеточными карциномами; в то время как экстраовариальные формы эндометриоза — с аденокарциномой и аденосаркомой. Интересно, что эндометриомы, а также эндометриоидный и светлоклеточный рак яичников чаще встречаются в левом яичнике, однако этот факт пока не нашел своего объяснения [18, 59].

Таким образом, молекулярные, гистопатологические и эпидемиологические исследования свидетельствуют о наличии определенной закономерности между частотой эндометриоза и риском развития рака, однако корни такой закономерности не вполне объяснимы. Возможны две гипотезы. Первая: эндометриоидные имплантаты подвергаются непосредственному злокачественному преобразованию, возможно, через фазу так называемого «атипичного эндометриоза». Вторая — эндометриоз и рак имеют общие этиопатогенетические механизмы и/или факторы (например, генетическая предрасположенность, иммунная/ангиогенная дисрегуляция, общие гистопатологические, гормональные факторы, воздействие токсинов окружающей среды и т.д.) с последующим

нарушением молекулярных проводящих путей.

В 35–80% наблюдений эндометриоза яичников при гистологическом исследовании выявляется атипичный эндометриоз, характеризующийся клеточной атипией и/или чрезмерной пролиферацией [44]. По-видимому, в большинстве случаев эндометриоидные карциномы развиваются вследствие малигнизации эктопически расположенной эндометриоидной ткани через фазу атипичного эндометриоза, а не из покрывающего яичник эпителия. S. Ogawa et al. [45] показали, что из 127 пациенток с первичным раком яичников у 37 ранее диагностирован эндометриоз, из них у 29% был выявлен атипичный эндометриоз, превращение которого в рак яичников зарегистрировано в 23 наблюдениях, в связи с чем авторы предлагают данный гистотип эндометриоза относить к предраковому состоянию.

Итак, потенциальный риск развития опухоли у пациенток с эндометриозом достоверно не подтвержден, однако известно, что почти у 1% больных эндометриозом есть либо сопутствующие неоплазии, либо последние развиваются со временем [46]. Более того, эндометриоз относится к числу особенно важных факторов риска рака яичников, поскольку эпидемиологические данные свидетельствуют о том, что частота карциномы яичников у пациенток с эндометриозом варьирует в пределах 8–30% [57]. Кроме того, не следует пренебрегать возможностью малигнизации эндометриоза. Учитывая, что эндометриоподобные ткани могут быть замещены малигнизированной опухолью, достоверно установить предшественника злокачественного процесса не представляется возможным.

Причины и методы профилактики злокачественной трансформации эндометриом

По данным эпидемиологических исследований, наиболее высокий риск озлокачествления эндометриом наблюдается среди больных с длительно существующим патологическим процессом. Безусловно, последнее можно объяснить как несвоевременной диагностикой эндометриоза, так и отсутствием патогенетической терапии по тем или иным причинам.

Несмотря на широкие возможности магниторезонансной, компьютерной томографии, информация последних о состоянии яичников принципиально не отличается от информации при трансвагинальной эхографии, а дополнение сведениями трехмерной реконструкции акустической картины (3D) с оценкой внутрияичникового кровотока значительно расширяет возможности ультразвукового сканирования и в большинстве случаев позволяет считать их определяющими. На протяжении многих лет мы изучали возможности высокочастотной трансвагинальной эхографии в диагностике эндометриоидных кист яичников [16]. В серии публикаций по этой проблеме был выделен ведущий ультразвуковой маркер этих новообразований — обнаружение мелкодисперсной эхопозитивной взвеси на фоне повышенного уровня звукопроводимости. В целом ультразву-

ковая диагностика эндометриоидных кист яичников основывается на комплексе признаков:

- 1) мелкоточечная внутренняя структура (мелкодисперсная эхопозитивная взвесь на фоне повышенного уровня звукопроводимости);
- 2) округлая форма образования;
- 3) утолщенная эхоплотная капсула кисты;
- 4) обнаружение вблизи кист небольших размеров ткани «неизмененного» яичника;
- 5) отсутствие вариаций внутренней эхо-структуры при динамическом обследовании в различные фазы менструального цикла [17].

При 3D сканировании в автоматизированном режиме идентифицируются признаки, специфичные для эндометриом: появляется «двойной» гиперэхогенный контур по периферии образования, а мелкодисперсное внутреннее содержимое при ротации реконструированного изображения приобретает характерный вид «матового стекла» (рис. 1). Применение энергетического доплера для оценки внутрияичникового кровотока позволяет обнаружить последний не только в области ворот яичника, но и по периферии эндометриоидной кисты, а также в сохранной ткани яичника (рис. 2).

С учетом изложенных выше принципов ультразвуковой диагностики эндометриом ее точность превышает 97%.

В отношении патогенетического метода лечения пациенток с эндометриоидными кистами яичников сегодня существует определенная концепция, обоснованная в серии мультикогортных исследований, — хирургическое удаление капсулы новообразования (цистэктомия, овариэктомия) или ее деструкция с помощью высоких хирургических энергий [14]. В ряде публикаций приводятся данные об успешном медикаментозном лечении эндометриом с помощью агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона или прогестагенов [9]. Однако вряд ли подобное лечение можно признать патогенетически обоснованным по следующим причинам.

С позиций пато- и морфогенеза эндометриоза гистоструктура эндометриоидной ткани предполагает

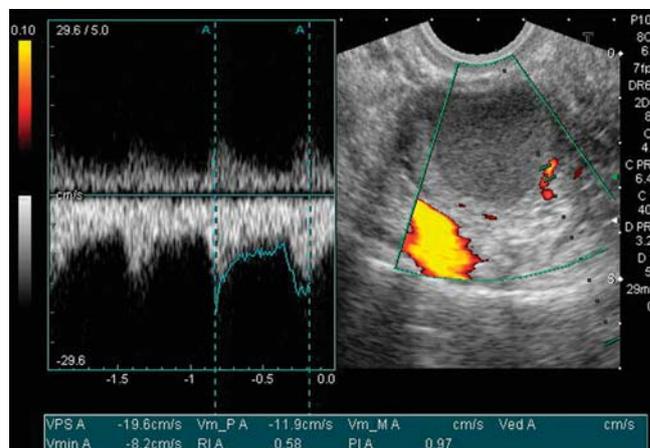


Рис. 1. Цветное картирование эндометриомы в режиме энергетического доплера

Опухоли придатков матки

обязательное присутствие в ней двух компонентов — эпителиального и стромального. Вполне логично, что строма, бедная рецепторами, выступает в роли некой константы эндометриоза, не подверженной влиянию антигормонов (так же, как и ее прототип — базальная мембрана слизистой тела матки). Поэтому после отмены действия антигормонов, не нарушающих базальную секрецию гормонов аденогипофиза, восстанавливается как функциональный слой эндометрия, так и его аналог в эндометриоидной ткани — железистый эпителий, «ответственный» за основные клинические симптомы заболевания. Следовательно, устранение «плацдарма» эндометриоза — цитогенной стромы и, соответственно, самого эндометриоза с помощью воздействия экзогенных гормонов не обосновано с патоморфологических позиций. Другая сторона изолированной медикаментозной терапии — отсутствие морфологической верификации новообразования яичников. Учитывая возросшую частоту рака яичников, в том числе среди лиц репродуктивного возраста, это абсолютно недопустимо.

Немаловажный фактор, потенциально влияющий на риск озлокачествления эндометриом яичников, — частота их рецидивов: по данным литературы, она варьирует от 2 до 47%. Отметим, что большинство исследователей, анализирующих эффективность лечения пациенток с эндометриоидными кистами яичников, его основным критерием считают отсутствие рецидивов новообразований [34, 51]. Для предупреждения рецидивов эндометриом многие исследователи активно пропагандируют послеоперационную гормональную терапию [4]. Однако есть точка зрения, согласно которой рецидив эндометриом яичников — это не что иное, как неполное удаление эндометриоидной ткани [58]. В частности, Р. Bateman et al. полагают, что возникновение эндометриоидной кисты в контралатеральном яичнике после ранее выполненной овариоэктомии скорее можно объяснить образованием новой кисты, чем

пытаться проследить связь со старым процессом [21]. Аналогичные сведения приводит Р.С. Карапетян: по его данным, независимо от вида послеоперационной гормональной терапии, рецидив эндометриом яичников отмечен у каждой третьей пациентки, причем величина вновь образованных эндометриоидных кист не превышала в диаметре 20 мм [10].

Для предупреждения рецидивов эндометриоидных кист яичников необходимо соблюдать главное условие — полностью удалять капсулы новообразований. Безусловно, эта задача легко решается либо с помощью овариоэктомии, либо путем полной цистэктомии с деструкцией подлежащих тканей. Если подобные операции можно считать оправданными у женщин в предменопаузальном периоде и, тем более, в менопаузе (овариоэктомия), то у пациенток репродуктивного периода это недопустимо вследствие высокого риска утраты овариального резерва.

Овариальный (фолликулярный) резерв отражает общее количество примордиальных фолликулов — предшественников яйцеклеток. Естественно, чем больше вмешательств на яичниках и/или чем выше их травматичность, тем сильнее страдает запас яйцеклеток, способных к оплодотворению. Потенциально низкий уровень овариального резерва — причина не только женского бесплодия, частых неудач экстракорпорального оплодотворения, но и преждевременного истощения яичников с развитием тяжелой эндокринопатии (синдром истощения яичников; синдромы: преждевременный климакс, преждевременная менопауза, преждевременная недостаточность яичников и т.п.). В связи с этим сегодня перед гинекологами и репродуктологами ставятся как минимум две важные задачи: обеспечить минимальную травматичность хирургических вмешательств на яичниках и оценить их функциональное состояние в послеоперационном периоде.

Проблема хирургического лечения больных эндометриозом яичников достаточно остро дискутируется в современной литературе [12, 13, 33]. Большинство авторов негативно относится к «традиционной» цистэктомии (полное вылущивание кисты яичника) у женщин, заинтересованных в сохранении репродуктивной функции, так как последствием таких операций становится частичная (реже — полная) утрата примордиальных фолликулов. Если проблема овариоэктомии понятна и не вызывает дискуссий, то остается неясным, почему цистэктомия при эндометриомах вызывает резкое снижение овариального резерва. В качестве объяснения этого феномена можно привести два аргумента. Первое: подавляющее большинство таких операций выполняется с помощью лапароскопии, а в качестве метода хирургического гемостаза нередко используется монополярная электрохирургия, чьи достоинства в оперативной лапароскопии заключаются в несомненном удобстве для хирурга — возможность комбинировать режимы резки и коагуляции значительно упрощает вмешательство и, тем самым, сокращает время операции.

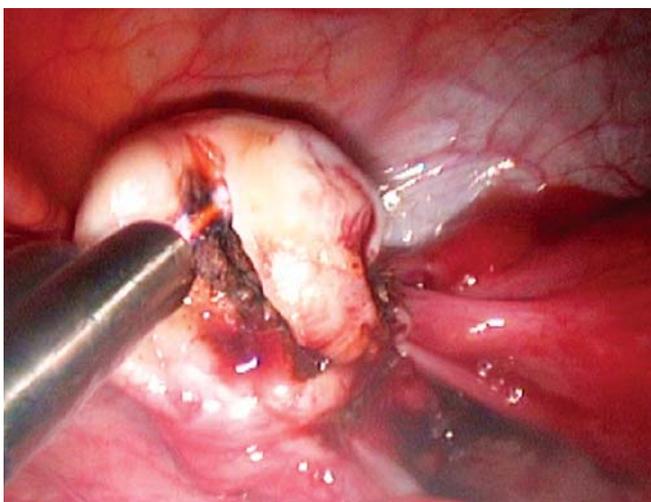


Рис. 2. Вываривание капсулы эндометриомы с помощью плазменного потока (PlasmaJet)

Однако процессы в клетках под воздействием монополярной электрохирургии биофизики описывают как взрывообразный переход внутриклеточной жидкости в пар, который занимает объем, более чем в 1000 раз превышающий объем образовавшей его жидкости.

Кратковременный взрыв электрической активности (режим импульсной коагуляции) приводит к высушиванию клеток тканей. Сухие клетки обладают возросшим сопротивлением электронному потоку, поэтому во время следующего взрыва энергии происходит преимущественно местное рассеивание теплоты и дальнейшее высушивание тканей, что обеспечивает максимальное проникновение энергии в глубину тканей, денатурацию белка и образование тромбов в сосудах [5]. При этом ожоговый некроз биоткани оказывается гораздо глубже, чем это представляется при лапароскопической картине. Даже при внешне идеальном проведении операции повреждение фолликулярного аппарата может оказаться несравненно выше.

Второе: как показали наши исследования [15], отказ от высоких хирургических энергий не решает проблему овариального резерва после цистэктомии при эндометриомах. Использование у этих пациенток в качестве хирургического гемостаза и сопоставления раны на яичнике лигатур (монофиламентные рассасывающиеся нити) также негативно влияет на функциональное состояние гонад. Казалось бы, после лигирования яичника его фолликулярный запас должен быть выше благодаря отсутствию дополнительной травмы в виде термического ожога, обусловленного применением монополярной хирургии. Однако главная проблема цистэктомии при эндометриоидных кистах яичников вызвана наличием плотных подэпителиальных сращений между капсулой кисты и воротами яичников — места прохождения основных кровеносных и лимфатических сосудов, питающих яичник. Поэтому цистэктомия при эндометриоидных кистах — это уже большая травма для яичника, а необходимость его лигирования в области ворот вызывает дополнительные нарушения в системе кровоснабжения. Эта концепция нашла свое подтверждение практически по всем показателям оценки состояния яичников (объем яичников, количество антральных фолликулов, биохимические и доплерометрические маркеры овариального резерва).

Для решения проблемы J. Donnez et al. предложили трехэтапную методику лечения пациенток с эндометриомами яичников [27, 48]. Первый этап: во время лапароскопии дренируется содержимое кисты яичника, проводится ирригация и осмотр ее внутренней стенки. Для гистологической верификации диагноза, а также исключения опухолевого процесса выполняется биопсия стенки кисты. Второй этап: применяют агонисты гонадолиберина в течение трех месяцев, чтобы уменьшить диаметр кисты, стромальную васкуляризацию и интенсивность железистой митотической активности эндометриоза. Третий этап: повторная лапароскопия, при которой выполняется лазерная вапоризация внут-

ренней стенки кисты (углекислотный лазер при плотности мощности 14000 Вт/см²). Эта методика успешно апробирована другими исследователями. Тем не менее, не выдерживает критики необходимость повторной лапароскопии — хирургического вмешательства с известными рисками потенциальных осложнений, в том числе грозных, связанных как с анестезиологическим, так и оперативным пособием. По-видимому, для исключения повторной лапароскопии и, вместе с тем, сведения к минимуму риска рецидива эндометриоза необходимы технологии, способные полностью разрушить капсулу новообразования, не нанося травму подлежащим тканям.

В последние годы в лапароскопической хирургии в качестве дополнительного метода гемостаза и деструкции биологических тканей используют плазменную энергию. Ранее мы апробировали возможности воздушно-плазменного потока в оперативной лапароскопии [6, 7]. В многолетних исследованиях были доказаны как преимущества (образование «нежного» струпа в совокупности с надежным гемостазом, незначительная задымленность, генерация монооксида азота и т.д.), так и недостатки метода (сравнительно большой диаметр сопла плазматрона ограничивал свободные манипуляции из-за риска ожога окружающих тканей).

Возможно, новый шаг в развитии плазменной хирургии можно связать с разработкой системы PlasmaJet, в которой в качестве источника генерации плазмы применяется аргон. Данные литературы по клиническому применению PlasmaJet пока немногочисленны. Однако полученные результаты свидетельствуют о зарождении сравнительно нового метода высоких хирургических энергий, обладающего, с одной стороны, неглубоким проникающим действием (что крайне важно для сохранения овариального резерва), с другой — позволяющего разрушить патологическую ткань на всем протяжении. Гистологические исследования тканей после воздействия потока плазмы, генерируемой PlasmaJet, показали, что образовавшийся струп состоит из трех зон, которые вместе создают тонкий гибкий слой. На поверхности ткани, как правило, образуется очень тонкий (5–15 мкм) обугленный слой, под которым находится промежуточный губчатый уровень некроза глубиной около 0,3 мм, еще глубже обнаруживается более компактный слой некроза, который достигает в глубину примерно 1,6 мм [30].

Мы апробировали систему PlasmaJet в лечении 22-х больных репродуктивного возраста (19–28 лет) с эндометриоидными кистами яичников. Учитывая отсутствие в анамнезе родов (в семи наблюдениях — первичное бесплодие, в пяти — вторичное; в восьми — беременности закончились самопроизвольным прерыванием в сроки 3–7 недель гестации, причем у четырех женщин — после экстракорпорального оплодотворения), главной задачей лечения было полное удаление капсулы новообразования с минимальным повреждающим воздействием на ткани

яичников. Поэтому эндохирургическое вмешательство (лапароскопия) у этих пациенток включало следующие этапы:

- 1) яичник мобилизовывали и выделяли из сращений;
- 2) закрытыми браншами ножниц вскрывали стенку эндометриомы (самопроизвольное нарушение целостности стенки эндометриомы отмечено у 19 из 22-х пациенток); перфорационное отверстие расширяли с помощью ножниц, полость новообразования санировали физиологическим раствором до полного удаления «шоколадного» содержимого кисты;

- 3) иссекали часть яичника вместе с капсулой эндометриомы для последующей гистологической верификации диагноза; для того, чтобы исключить артефакты в морфологическом исследовании макропрепарата, на данном этапе не использовали термические методы гемостаза;

- 4) в дальнейшем оставшуюся часть капсулы эндометриоидной кисты подвергали воздействию плазменной энергии со следующими настройками системы PlasmaJet: режим «COAG» (коагуляция), поток аргона 0,2 л/мин, мощность 20 Вт (LOW-10), расстояние от кончика плазматрона до тканей — в пределах 4–6 мм.

Подчеркнем, что мы целенаправленно не стремились использовать более высокие мощности плазменной энергии, чтобы не повредить глубокорасположенные ткани, особенно в области ворот яичника. Заметим, что этих параметров было вполне достаточно для достижения адекватного гемостаза.

Спустя три месяца после операции проводили комплексную оценку фолликулярного запаса, включающую: объем яичников, количество антральных фолликулов, насыщенность внутрияичникового кровотока (энергетический доплер), биохимические маркеры (ФСГ, антимюллеров гормон (АМГ), ингибин В). Группу сравнения составили 36 пациенток, которым выполнена «традиционная» цистэктомия. Результаты многокомпонентного исследования состояния оперированных яичников обнаружили достоверное снижение объема яичников, а также числа антральных фолликулов в оперированных яичниках у женщин после цистэктомии ($3,5 \pm 1,3$ против $6,4 \pm 1,1$ в основной группе пациенток). Подобная закономерность отмечена и при оценке биохимических показателей: средние концентрации АМГ составили $0,9 \pm 0,04$ и $1,7 \pm 0,1$ нг/мл; ингибина В — $34,4 \pm 2,7$ и $49,8 \pm 2,1$ пг/мл соответственно.

Полученные нами результаты перекликаются с результатами Н. Roman et al., которые изучали гистологические образцы тканей яичников после воздействия плазменной энергии, генерируемой PlasmaJet [52]. Авторами отмечено, что после плазменной коагуляции капсулы эндометриом зона некроза определялась как плотная и однородная ацеллюлярная ткань, четко отграниченная от соседних тканей. При этом глубина некроза в среднем составила 145 мкм. В семи наблюдениях обнаружен незначительный некроз паренхимы яичников, но только

в трех из них участки некроза располагались рядом с внутренней поверхностью кисты и были связаны с выпариванием. Авторы сравнили плазменную энергию с углекислотным лазером и отметили, что, также как и лазер, плазменный поток высушивает и выпаривает ткани путем образования нескольких слоев струпа, но без образования эффекта искрения. Однако в отличие от лазера для плазменной энергии не характерны неконтролируемый поток и способность отражаться от металлических предметов (троакары, металлические части инструментов).

Итак, анализ результатов собственных исследований и данных литературы позволяет суммировать особенности, преимущества и ограничения применения плазменной энергии с системой PlasmaJet при операциях на матке и ее придатках:

1. *Отсутствие контакта с тканью.* Так же как и лазер, плазменный поток не контактирует с тканями. Дистанция в 5 мм между наконечником плазматрона и поверхностью раны идеально подходит для быстрого и полного гемостаза.

2. *Низкий расход аргона.* При генерации плазмы величина потока аргона не превышает 0,6 л/мин, что сводит к минимуму риски газовой эмболии и неконтролируемого повышения давления в брюшной полости.

3. *Адекватный гемостаз.* Высокий уровень энергии частиц плазмы обеспечивает быстрый и надежный гемостаз.

4. *Эластичный и прочный некротический слой.* При воздействии на биоткани плазменного потока формируются два различных слоя толщиной менее 2 мм. На самой поверхности образуется пористый некротический слой до 300 мкм. Под ним находится компактный некротический слой, более плотный и эластичный. Этот слой плотно связан с жизнеспособными подлежащими тканями. Таким образом, риск повторного кровотечения вследствие отслоения тромба минимизирован.

5. *Минимальная тканевая карбонизация.* Карбонизация (обугливание) ткани — результат взаимодействия низкотемпературной коагуляции и крови на поверхности раны. Учитывая высокий выход энергии плазмы в сочетании с эффектом высушивания раны (под действием потока газа рана очищается от крови), карбонизация обрабатываемых тканей незначительна [60].

Безусловно, не стоит рассматривать систему PlasmaJet как некую универсальную энергию, способную полностью заменить все существующие хирургические энергии. Каждый из видов высоких энергий имеет как свои преимущества, так и ограничения. Разумная комбинация этих методов позволяет не только оптимизировать хирургическое вмешательство, но и обеспечить минимальное травматическое воздействие на ткани. Систему PlasmaJet отличает, прежде всего, минимальное повреждающее воздействие, что крайне важно для сохранения или восстановления репродуктивной функции женщины.

ЛИТЕРАТУРА

1. Адамян Л.В., Кулаков В.И., Андреева Е.Н. Эндометриозы: Руководство для врачей. М.: Медицина, 2006.
2. Баскаков В.П. Эндометриозы. М.: Медицина, 1966.
3. Баскаков В.П. Клиника и лечение эндометриоза. Л.: Медицина, 1990.
4. Баскаков В.П., Цвелев Ю.В., Кира Е.Ф. Диагностика и лечение эндометриоза на современном этапе. СПб., 1998 С. 33.
5. Белик Д.В. Оценка физических факторов электрохирургического воздействия как основы построения автоматизированных электрохирургических аппаратов // Медицинская техника. 2001. № 1. С. 19–24.
6. Давыдов А.И., Кучухидзе С.Т., Шехтер А.Б. Клиническая оценка интраоперационного применения воздушно-плазменного потока, обогащенного монооксидом азота, при операциях на матке и ее придатках // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2004. № 3–4. С. 12–17.
7. Давыдов А.И., Стрижаков А.Н., Пекиев А.В. и др. Возможности и перспективы плазменной эндохирургии с генерацией монооксида азота при операциях на матке и ее придатках // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2002. № 1–2. С. 57–60.
8. Железнов Б.И. Морфологический аспект эндометриоза матки // Акушерство и гинекология. 1980. № 10. С. 17–23.
9. Ищенко А.И., Кудрина Е.А. Эндометриоз: диагностика и лечение. М.: ГЭОТАР-МЕД, 2002. С. 104.
10. Карпетян Р.С. Значение повторной лапароскопии в оценке эндоскопической хирургии у гинекологических больных // Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М. 2003.
11. Колосов А.Е. Эндометриоз, эндометриодные кисты и эндометриодный рак яичников. Л.: Медицина, 1985.
12. Корсаков В.С. Эндометриоз и ВРТ // Проблемы репродукции. 2006. № 13:3. С. 41–46.
13. Краснополский В.И., Горский С.Л. Влияние хирургического лечения двусторонних эндометриодных кист яичников на фолликулярный резерв при эндометриоз-ассоциированном бесплодии // Российский вестник акушера-гинеколога. 2009. № 5. С. 60–63.
14. Кулаков В.И., Адамян Л.В., Мынбаев О.А. Оперативная гинекология — высокие энергии. М.: Медицина-Антидор, 2000.
15. Мусаев Р.Д., Чабан О.В., Давыдов А.И. Функциональное состояние яичников после различных методов хирургического вмешательства у больных с эндометриодными кистами // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. М.: Династия, 2011. Т. 10 (5). С. 5–11.
16. Стрижаков А.Н., Давыдов А.И. Трансвагинальная эхография: 2Д и 3Д методы // ОСЛН. 2006. С. 64–76.
17. Стрижаков А.Н., Давыдов А.И. Эндометриоз. Клинические и теоретические аспекты. М.: Медицина, 1995.
18. Al Fozan H., Tulandi T. Left lateral predisposition of endometriosis and endometrioma. *Obstet Gynecol* 2003;101:164–166.
19. Baldi A., Campioni M., Signorile P.G. Endometriosis: pathogenesis, diagnosis, therapy and association with cancer (review). *Oncol Rep*. 2008; 19: 843–6.
20. Bateman B.G., Kolp L.A., Mills S. Endoscopic versus laparotomy management of endometriomas. *Fertil Steril*. 1994; 62(4):690–5.
21. Blaustein A. Pelvic endometriosis. In book: *Pathology of the female genital tract*. New York, 1979, 404–419.
22. Blumenfeld Z. Hormonal suppressive therapy for endometriosis may not improve patient health. *Fertil Steril*. 2004; 81: 487–92.
23. Braun D.P., Dmowski W.P. Endometriosis: abnormal endometrium and dysfunctional immune response. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 1998; 10: 365–9.
24. Brinton L.A., Gridley G., Persson I. et al. Cancer risk after a hospital discharge diagnosis of endometriosis. *Am J Obstet Gynecol*. 1997;176:572–579.
25. Charles O.A. Omwandho, Lutz Konrad, Guëlden Halis, Frank Oehmke2, and Hans-Rudolf Tinneberg. Role of TGF- β s in normal human endometrium and endometriosis. *Review Gynaecology*. 2009. (Pub Med).
26. Dinulescu D.M., Ince T.A., Quade B.J. et al. Role of K-ras and Pten in the development of mouse models of endometriosis and endometrioid ovarian cancer. *Nat Med*. 2005;11:63–70.
27. Donnez J., Lousse J.C., Jadoul P., Donnez O., Squifflet J. Laparoscopic management of endometriomas using a combined technique of excisional (cystectomy) and ablative surgery. *Fertil Steril*. 2010; 94(1): 28–32.
28. Druckmann R, Rohr UD. IGF-1 in gynaecology and obstetrics: update 2002. *Maturitas*. 2002; 15;41 Suppl 1: S65–83.
29. Fox H., Langley F. Tumors of the ovary. London, 1976.
30. Gibson P.F., Suslov N. The Effects of the PlasmaJet System on Tissue. A review of tissue studies performed using the PlasmaJet System and comparisons with electrosurgery techniques. <http://www.plasmasurgical.com/pdf/TissueStudy.pdf>.
31. Gogusev J., Bouquet de Joliniere J., Telvi L. et al. Detection of DNA copy number changes in human endometriosis by comparative genomic hybridization. *Hum Genet*. 1999; 105: 444–51.
32. Horalek F. Autochthoner Ursprung und Histogenese von ovarialer Endometriose. *Arch. Gynecol.*, 1957, 189, 3, 454–456.
33. Iwase A., Hirokawa W., Goto M., Takikawa S., Nagatomo Y., Nakahara T., Manabe S., Kikkawa F. Serum anti-Müllerian hormone level is a useful marker for evaluating the impact of laparoscopic cystectomy on ovarian reserve. *Fertil Steril*. 2010 (7): 2846–9.

34. Koninckx P.R. The endometriotic disease theory: Endoscopy in diagnostics treatment and monitoring of women's diseases. Ed. by V.I. Kulakov, L.V. Adamyan. Moscow, 2000; 295–305.
35. Korner M., Burckhardt E., Mazzucchelli L. Higher frequency of chromosomal aberrations in ovarian endometriosis compared to extragonadal endometriosis: a possible link to endometrioid adenocarcinoma. *Mod Pathol.* 2006; 19: 1615–23.
36. Lebovic D.L., Chao V.A., Martini J.F., Taylor R.N. IL-1beta induction of RANTES (regulated upon activation, normal T cell expressed and secreted) chemokine gene expression in endometriotic stromal cells depends on a nuclear factor-kappa B site in the proximal promoter. *J. Clin Endocrinol Metab.* 2001; 86: 4759–64.
37. Lebovic D.I., Mueller M.D., Taylor R.N. Immunobiology of endometriosis. *Fertil Steril.* 2001;75:1–10.
38. Matsuzaki S., Murakami T., Uehara S. et al. Expression of estrogen receptor alpha and beta in peritoneal and ovarian endometriosis. *Fertil Steril.* 2001;75:1198–1205.
39. Melin A., Sparen P., Persson I. et al. Endometriosis and the risk of cancer with special emphasis on ovarian cancer. *Hum Reprod.* 2006;21:1237–1242.
40. Mhawech P., Kinkel K., Viastos G., Pelte M.F. Ovarian carcinomas in endometriosis: an immunohistochemical and comparative genomic hybridization study. *Int J. Gynecol Pathol.* 2002; 21: 401–6.
41. Moll U.M., Chumas J.C., Chalas E., Mann W.J. Ovarian carcinoma arising in atypical endometriosis. *Obstet. Gynecol.* 1990, 71, 144.
42. Nezhat F., Cohen C., Gretz H., Cole P., Kalir T. Comparative immunohistochemical studies of bcl-2 and p53 proteins in benign and malignant ovarian endometriotic cysts. *Cance.* 2002; 94(11): 2935–4.
43. Nezhat F., Datta M.S., Hanson V., Pejovic T., Nezhat C. The relationship of endometriosis and ovarian malignancy: a review. *Fertil Steril.* 2008; 90: 1559–70.
44. Nishida M., Watanabe K., Sato N., Ichikawa Y. Malignant transformation of ovarian endometriosis. *Gynecol Obstet Invest.* 2000; 50:Suppl 1:18–25.
45. Ogawa S., Kaku T., Amada S. et al. Ovarian endometriosis associated with ovarian carcinoma: a clinicopathological and immunohistochemical study. *Gynecol Oncol.* 2000; 77:298–304.
46. Oral E., Ilvan S., Tustas E., et al. Prevalence of endometriosis in malignant epithelial ovary tumours. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2003; 109: 97–101.
47. Otsuka J., Okuda T., Sekizawa A. et al. K-ras mutation may promote carcinogenesis of endometriosis leading to ovarian clear cell carcinoma. *Med Electron Microsc.* 2004;37:188–192.
48. Pados G., Tsolakidis D., Assimakopoulos E., Athanatos D., Tarlatzis B. Sonographic changes after laparoscopic cystectomy compared with three-stage management in patients with ovarian endometriomas: a prospective randomized study. *Hum Reprod.* 2010; 25 (3): 672–7.
49. Prefumo F., Venturini P.L., Fulcheri E. Analysis of p53 and cerbB-2 expression in ovarian endometrioid carcinomas arising in endometriosis. *Int J Gynecol Pathol.* 2003;22:83–88.
50. Prowse A.H., Fakis G., Manek S., et al. Allelic loss studies do not provide evidence for the «endometriosis-as-tumor» theory. *Fertil Steril.* 2005; 83: 1134–43.
51. Reich H., McGlynn F. Treatment of ovarian endometriomas using laparoscopic surgical techniques. Intern. congress on Endometriosis. Moscow, 1996; 288–289.
52. Roman H., Pura I., Tarta O. et al. Vaporization of ovarian endometrioma using plasma energy: Histologic findings of a pilot study. *Fertil Steril.* 2011; 95:1853–6.
53. Sainz de la Cuesta R., Izquierdo M., Canamero M., Granizo J.J., Manzarbeitia F. Increased prevalence of p53 overexpression from typical endometriosis to atypical endometriosis and ovarian cancer associated with endometriosis. *Eur Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2004; 113: 87–93.
54. Sato N., Tsunoda H., Nishida M. et al. Loss of heterozygosity on 10q23.3 and mutation of the tumor suppressor gene PTEN in benign endometrial cyst of the ovary: possible sequence progression from benign endometrial cyst to endometrioid carcinoma and clear cell carcinoma of the ovary. *Cancer Res.* 2000; 60:7052–7056.
55. Šmuc T., Hevir N., Ribič-Pucelj M. et al. Disturbed estrogen and progesterone action in ovarian endometriosis. *Mol Cell Endocrinol.* 2009; 301:1–2:59–64; doi:10.1016/j.mce.2008.07.020
56. Stern R.C., Dash R., Bentley R.C. et al. Malignancy in endometriosis: frequency and comparison of ovarian and extraovarian types. *Int J Gynecol Pathol.* 2001; 20:133–139.
57. Swiersz L.M. Role of endometriosis in cancer and tumor development. *Ann N Acad Sci.* 2002; 955: 281–92.
58. Ussia A. Endometriosis and pelvic pain. Endoscopy in gynecology. Moscow, 1999; 334–338.
59. Vercellini P., Scarfone G., Bolis G. et al. Site of origin of epithelial ovarian cancer: the endometriosis connection. *BJOG* 2000;107:1155–1157.
60. White Paper — Plasma Technology and its Clinical Application. <http://www.plasmasurgical.com/pdf/8.pdf>
61. Wieser F., Schneeberger C., Tong D. et al. PROGINs receptor gene polymorphism is associated with endometriosis. *Fertil Steril.* 2002; 77:309–312.
62. Zaino R., Whitney C., Brady M.F. et al. Simultaneously detected endometrial and ovarian carcinomas — a prospective clinicopathologic study of 74 cases: a gynecologic oncology group study. *Gynecol Oncol.* 2001; 83:355–362.