

РАК ЯИЧНИКА У БОЛЬНЫХ ЭНДОМЕТРИОЗОМ

**М.И. Ярмолинская^{1,2}, А.С. Молотков^{1,3}, А.Э. Протасова^{2,3,4},
А.А. Цыпурдеева¹, И.В. Берлев^{2,5}, Г.А. Раскин^{3,6}**

¹ ФГБНУ «НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург, Россия

² Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

³ ФГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия

⁴ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

⁵ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

⁶ ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Цель исследования. Провести систематический анализ данных о возможности малигнизации эндометриоза и риска развития злокачественных заболеваний различных локализаций.

Материалы и методы. Приведены собственные наблюдения развития рака яичника у пациенток с эндометриозом, а также обзор современных данных литературы.

Результаты. Представленные клинические наблюдения демонстрируют, что эндометриоз и рак яичника имеют общие этиологические факторы риска и наследственно-детерминированный характер.

Заключение. Эндометриоз не всегда является облигатным предраковым процессом для гетерогенной группы злокачественных опухолей яичника, и частота малигнизации эндометриозных поражений невысока. Требуется дальнейшее изучение патогенеза эндометриоза и поиск предикторных факторов развития злокачественных новообразований яичника.

Ключевые слова: эндометриоз, малигнизация, рак яичника.

OVARIAN CANCER IN PATIENTS WITH ENDOMETRIOSIS

**M.I. Yarmolinskaya^{1,2}, A.S. Molotkov^{1,3}, A.E. Protasova^{2,3,4},
A.A. Tsypurdeeva¹, I.V. Berlev^{2,5}, G.A. Raskin^{3,6}**

¹ Federal State Budgetary Scientific Institution «Scientific Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Medicine named after D.O. Ott» Saint-Petersburg, Russia

² North-West I.I. Mechnikov State Medical University, Saint Petersburg, Russia

³ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Professional Education «Saint-Petersburg State University», Saint-Petersburg, Russia

⁴ Federal State Budgetary Institution «V.A. Almazov National Medical Research Center» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint-Petersburg, Russia

⁵ Federal State Budgetary Institution «N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint-Petersburg, Russia

⁶ Federal State Budgetary Institution «Russian Scientific Center of Radiology and Surgical Technologies named after Academician A.M. Granov» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint-Petersburg, Russia

Objective of the study is to conduct a systematic analysis of the data on the possibility of endometriosis malignization and on the risk of development of malignancies of various localizations.

Materials and Methods. The work provides the first-hand observations of ovarian cancer development in patients with endometriosis as well as an overview of current literature data.

Results. The clinical observations introduced in the article demonstrate that endometriosis and ovarian cancer have common etiological risk factors and are determined by inherited factors.

Conclusion. Endometriosis is not always an obligate precancerous process for heterogeneous group of malignant ovarian tumors, and the incidence of malignization of endometrioid lesions is not high. Further research on endometriosis pathogenesis and predictor factors of malignant ovarian neoplasms is required.

Keywords: endometriosis, malignization, ovarian cancer.

Эндометриоз — одно из наиболее часто встречающихся гинекологических заболеваний, поражающее миллионы женщин и негативно влияющее на многие сферы их жизни. Для эндометриоза характерно прогрессирующее, хроническое и рецидивирующее течение, однако в большинстве случаев заболевание протекает доброкачественно и может регрессировать в постменопаузе.

Эндометриоз обладает нетипичными для доброкачественных заболеваний особенностями, а именно способностью к инвазивному росту в окружающие ткани и возможностью метастазирования [1].

Несмотря на сходство со злокачественными опухолями, эндометриоз не является заболеванием с фатальным исходом, кроме случаев его злокачественной трансформации.

Отмечено, что вероятность развития злокачественного процесса выше у пациенток с эндометриозом, однако остается неясным факт — это малигнизация эндометриоза или развитие первичной опухоли на фоне текущего эндометриозного процесса.

Учитывая, что для этого заболевания характерны все признаки воспаления (альтерация, пролиферация), возможны оба варианта. Ряд авторов предполагает, что эндометриоз и рак яичника (РЯ) могут иметь единые клетки-предшественники [2].

К общим чертам в клиническом течении эндометриоза и злокачественных опухолей относятся: бессимптомность дебюта заболевания, сходные клинические признаки, инвазивный рост. В патогенезе данных патологических процессов отмечены автономность, схожие генетические и иммунологические нарушения, а также эстроген-зависимая пролиферация.

Повышение уровня онкомаркера СА-125 может быть признаком эндометриоза или РЯ. Отмечено, что при развитии серозных карцином уровень СА-125 резко повышается у 75% больных [3].

Малигнизация эндометриоза — редкое явление (менее 1%). Наиболее часто малигнизируются эндометриомы яичника (до 5%), что подтверждается гистологическим исследованием, при котором на фоне эндометриозного поражения ткани выявляются и очаги злокачественной трансформации.

Впервые идею о возможности малигнизации эндометриоза предложил еще J.A. Sampson в 1925 г. [4]. Для диагностики рака, возникающего из эндометриозных поражений, выделены следующие критерии:

- наличие карциномы и эндометриозных гетеротопий в одном и том же яичнике;
- сходное гистологическое строение опухоли;
- исключение злокачественных поражений других локализаций.

Позднее к этим критериям был добавлен фактор наличия доброкачественных эндометриозных поражений в месте роста злокачественной опухоли [5].

Одной из наиболее распространенных форм онкогинекологических заболеваний является РЯ (стандартизированный показатель заболеваемости — от 5,0 до 9,4 на 100 000 женского населения, кумулятивный риск — 0,5–1,0%). В мире РЯ занимает одну из лидирующих позиций в структуре смертности онкологических больных [6].

В настоящее время РЯ относится к гетерогенной группе заболеваний. На основании многочисленных молекулярно-генетических исследований выделены два типа заболевания.

Опухоли I типа делятся на три группы:

1) эндометриоз-ассоциированные опухоли яичника (ЭАОЯ), включающие эндометриозные, светлоклеточные и серомуцинозные формы;

2) серозные карциномы низкой степени злокачественности (low-grade);

3) муцинозные карциномы и злокачественные опухоли Бреннера [7]. Всемирная организация здравоохранения в 2014 г. обновила морфологическую классификацию опухолей яичника [7], выделив ЭАОЯ.

Опухоли I типа составляют около 20% всего РЯ, менее агрессивны и чаще диагностируются на ранних стадиях развития. В них редко встречаются *TP53* мутации, наиболее часто определяются мутации *ERBB2*, *PTEN*, *CTNNB1*, *PIK3CA*, *ARID1a*, которые также обнаруживаются в эндометриозных опухолях яичника, на основании чего можно предположить, что эндометриоз выступает в качестве предшественника ЭАОЯ [8–17].

Тип II (около 80% от всего РЯ) преимущественно представлен серозными опухолями

высокой степени злокачественности (high-grade) [18]. Предполагается, что они развиваются из интраэпителиальной карциномы маточной трубы, имеют мутацию генов *TP53* в 96% [19], мутацию генов *BRCA1* и *BRCA2* в 22% случаев [20–22], характеризуются агрессивным течением и показателями смертности до 80%.

Новая модель канцерогенеза РЯ подтверждает гетерогенность заболевания и показывает различия между I и II типами, которые описывают совершенно разные группы заболеваний.

Согласно данным литературы, карциномы яичника развиваются у 0,3–1,6% женщин с эндометриозом [23, 24], а при корректировке таких факторов, как длительность гормональной терапии и количество родов, риск развития ЭАОЯ возрастает до 1,5%, то есть на 50% чаще, чем у пациенток без эндометриоза [25].

Так, L.A. Brinton и соавт. при наблюдении 20 000 больных эндометриозом в течение 11 лет отметили статистически достоверное повышение риска развития РЯ, а также некоторых злокачественных заболеваний крови (чаще неходжкинской лимфомы) и рака молочной железы [26]. Схожие данные были получены в 2006 г. при анализе 64 000 историй больных эндометриозом: риск развития РЯ повышен у пациенток эндометриозом, особенно при эндометриомах [27].

Результаты проводимых крупных эпидемиологических исследований демонстрируют, что эндометриоз повышает риск развития только некоторых форм РЯ [28–36]. У женщин, страдающих эндометриозом, риск развития РЯ увеличивается с одного до двух случаев на 100 женщин, а риск развития эндометриоидного и светлоклеточного рака — в 3 раза выше по сравнению с общей популяцией [37]. При этом эндометриоз не ассоциирован с развитием муцинозной карциномы яичника (отношение шансов (ОШ) 1,02, 95% ДИ) и не влияет на риск развития РЯ высокой степени злокачественности (high-grade) (ОШ 1,13, 95% ДИ) [24, 31, 33, 36].

По некоторым данным, даже наличие дисменореи (без установленного диагноза «эндометриоз») увеличивает риск развития РЯ в течение жизни [38]. Несмотря на повышенный риск развития РЯ, наличие эндометриоза не влияет на выживаемость больных [39].

Описаны случаи малигнизации эндометриоидных поражений мочевого пузыря [40],

передней брюшной стенки [41, 42], кишки и других локализаций [33].

Трансформация эндометриоза в рак на сегодняшний день представляется следующим образом: под влиянием стероидных гормонов и воспалительных цитокинов в эндометриоидных гетеротопиях формируются очаги атипичного эндометриоза, которые затем трансформируются в пограничные опухоли при наличии генетических альтераций (гены *ERBB2*, *PTEN*, *CTNNB1*, *PIK3CA*, *ARID1a* и др.) и далее в РЯ I типа [18,23]. Впервые атипичный эндометриоз описали В. Czernobilsky и W.J. Morris в 1979 г. [43]. Позже, в 2000 г., E.J. Thomas и I.G. Campbell дополнили гистологические характеристики этой формы заболевания [44].

Известно, что примерно у 8% больных наружным генитальным эндометриозом (НГЭ) обнаруживаются очаги атипичного эндометриоза [45], который может быть установлен только при гистологическом исследовании и не имеет характерных клинических особенностей. Однако на основании только морфологического исследования установить диагноз атипичного эндометриоза достаточно сложно. Поэтому для дифференциальной диагностики и определения потенциала злокачественности в настоящее время предлагается комплексная оценка экспрессии иммуногистохимических маркеров BAF250a (*ARID1a*), β -катенина, PTEN, индекса пролиферации Ki-67 в ткани опухоли.

Ниже представлены клинические случаи пациенток с диагнозом РЯ II типа и сопутствующим эндометриозом.

Клинический пример № 1. Больная 46 лет. Менархе в 14 лет, менструации длительно — 7–8 дней через 28 дней, регулярные, обильные, болезненные. В анамнезе 2 беременности: роды — 1, аборт — 1. В 23 года перенесла лапаротомию, резекцию обоих яичников по поводу кист. Диагноз: НГЭ III ст. (при гистологическом исследовании — эндометриоидная киста и киста желтого тела — рис. 1). Затем в течение 2-х лет применяла комбинированные оральные контрацептивы (КОК).

В 26 лет — срочные роды путем кесарева сечения в связи с преждевременной отслойкой нормально расположенной плаценты. Лактация — 1 неделя. После окончания лактации 8 лет принимала КОК. В 34 года,

после отмены КОК — искусственный аборт. Вновь возобновила прием КОК, содержащий 30 мкг этинилэстрадиола. В 38 лет при обследовании в отделении нефрологии выявлена стриктура нижней трети левого мочеточника, гидронефроз слева III ст., нефункционирующая левая почка, эндометриоз мочевого пузыря. В 42 года обратилась в Центр «Диагностики и лечения эндометриоза» НИИ АГиР им. Д.О. Отта с жалобами на хронические тазовые боли, диспареунию, боли при мочеиспускании во время менструации. К моменту обращения суммарно 18 лет принимает КОК. На основании результатов МРТ и УЗИ органов малого таза выявлены признаки аденомиоза и спаечного процесса в малом тазу.

После отмены КОК и назначения диеногеста 2 мг отмечает существенное снижение интенсивности болевого синдрома. Результаты определения уровня онкомаркеров: СА-125 — 61,1 ЕД/мл, HE-4 — 60,4 пмоль/мл, индекс ROMA — 12%. Консультирована нефрологом — показаний к нефрэктомии нет.

После 2-х лет непрерывного приема диеногеста 2 мг самостоятельно отменила препарат. По результатам УЗИ выявлены двухсторонние кисты яичников: правого яичника 22×16×19 мм (эндометриоидная) и киста левого яичника 24×17×23 мм (эндометриоидная). Уровень СА-125—21,9 ЕД/мл, HE-4—64,5 пмоль/мл, индекс ROMA — 14%.

Пациентка категорически отказалась от предложенного хирургического вмешательства.

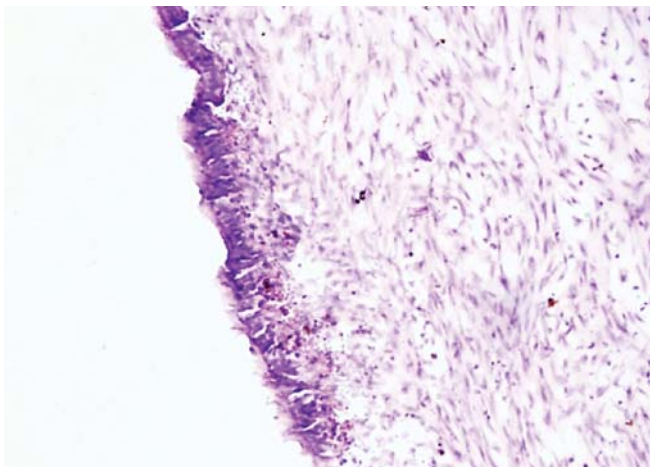


Рис. 1. Микропрепарат эндометриоидной кисты яичника, окраска гематоксилином и эозином, ув. Х200

ства, но возобновила прием диеногеста 2 мг через 8 месяцев после перерыва.

В 46 лет госпитализирована с жалобами на кровянистые выделения из мочевого пузыря, асцит, повышение уровня СА-125 до 350 ЕД/мл, рост размеров опухоли правого яичника до 48×35×50 мм (по данным УЗИ органов малого таза).

Консультирована онкогинекологом, обследована в оптимальном объеме, установлен диагноз: РЯ IIIС ст. Т3Nх0. Эндометриоз мочевого пузыря, позадишеечный эндометриоидный инфильтрат. Аденомиоз. Нефросклероз левой почки, стриктура нижней трети мочеточника с гидронефротической трансформацией. ХБП III А. Начата неoadъювантная полихимиотерапия (ПХТ) по схеме ТС (Паклитаксел 175 мг/м², карбоплатин АУС 6 в интервале 21 день).

После четырех циклов ПХТ при цистоскопии на задней стенке мочевого пузыря визуализируется эндометриоидная гетеротопия 1,5×2,0 см буллезного вида. Результаты КТ органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза: Минимальный правосторонний гидроторакс. Объемное патологическое образование матки (60×50×51 мм, ранее 77×55×52 мм, поддавливает и деформирует мочевой пузырь, прорастание). Объемное патологическое образование обоих яичников (левый — 50×19 мм, правый — 35×25 мм неоднородной структуры, накапливают контраст). Объемные образования визуализируются в позадиматочном пространстве, в области брыжейки ректосигмоидного отдела толстой кишки и на всем протяжении большого сальника. Инфильтраты клетчатки, вторичная лимфаденопатия брыжейки тонкой и толстой кишки. Асцит. Канцероматоз брюшины и сальника. Гидронефротическая трансформация левой почки. Динамика уровня СА-125 на фоне проводимой терапии составила 340,3 — 45,23 — 46,19 ЕД/мл.

Выполнен хирургический этап лечения без осложнений в объеме: лапаротомия, надвлагалищная ампутация матки с придатками, оментэктомия.

Результаты гистологического исследования: опухоль состоит из крупных клеток с полиморфными ядрами, формирующими папиллярные и железистые структуры, часть клеток со светлой цитоплазмой (рис. 2а).

Результаты иммуногистохимического исследования: определяется выраженная экспрессия белка p53, позитивная реакция на рецепторы эстрогенов в 95%, прогестерона в 25%, BAF250a (ARID1a), PTEN, сохранена мембранно-цитоплазматическая экспрессия β -катенина во всех клетках, индекс Ki-67 — 5% (рис. 2б–е).

Заключение: Серозная карцинома high-grade с вовлечением правого и левого яичников, левой фаллопиевой трубы, серозной поверхности яичников, миометрия и эндометрия, метастазы в большом сальнике (более 2 см.), умеренный лечебный патоморфоз, лимфоваскулярная инвазия. Аденомиоз.

Заключительный диагноз: Рак яичника IIIc ст. pT3cNxM0. Состояние после комбинированного лечения (4 цикла ПХТ по схеме «ТС» и хирургического этапа лечения). Частичный регресс. Гидрофнефроз слева, нефункционирующая левая почка. ХБП 3 ст.

При углубленном сборе анамнеза установлено, что по материнской линии в двух поколениях диагностирован рак матки, у родной сестры матери — рак молочной железы (PMЖ), у дочерипациентки мутация в гене BRCA1. Генетическое обследование больной также выявило наличие мутации в гене BRCA1 5382insC.

В период дальнейшего наблюдения уровень СА125 достиг 255 ЕД/мл, выявлен метастаз

в брыжейке поперечно-ободочной кишки, асцит (по результатам МРТ), что соответствовало признакам прогрессирования опухолевого процесса. Лечение продолжается.

Клинический пример № 2. Больная 52 лет. Менархе в 13 лет, менструации по 5 дней через 28, регулярные, обильные, безболезненные. Беременностей — 0.

В 23 года выполнена лапаротомия, двухсторонняя резекция яичников в связи с НГЭ IV ст. Гистологически — двухсторонние эндометриоидные кисты яичников. Назначен Норколут в циклическом режиме.

В возрасте 25 лет — лапаротомия, удаление правых придатков матки по поводу рецидива эндометриоза, разрыва эндометриоидной кисты яичника. В качестве противорецидивной терапии НГЭ длительно получала Депо-Провера, затем назначен Даназол на 1 г. После отмены терапии антигонадотропинами, в протоколах ЭКО (первичное бесплодие — 8 лет) выполнено 2 индукции овуляции, осложнившиеся синдром гиперстимуляции яичников с асцитом. Протоколы ЭКО — без эффекта.

Пациентка обратилась в НИИ АГиР им. Д.О. Отта в 42 года. После дообследования получала эстроген-гестагенный контрацептив в виде интравагинальной релизинг-системы в пролонгированном режиме до 7 лет, жалоб

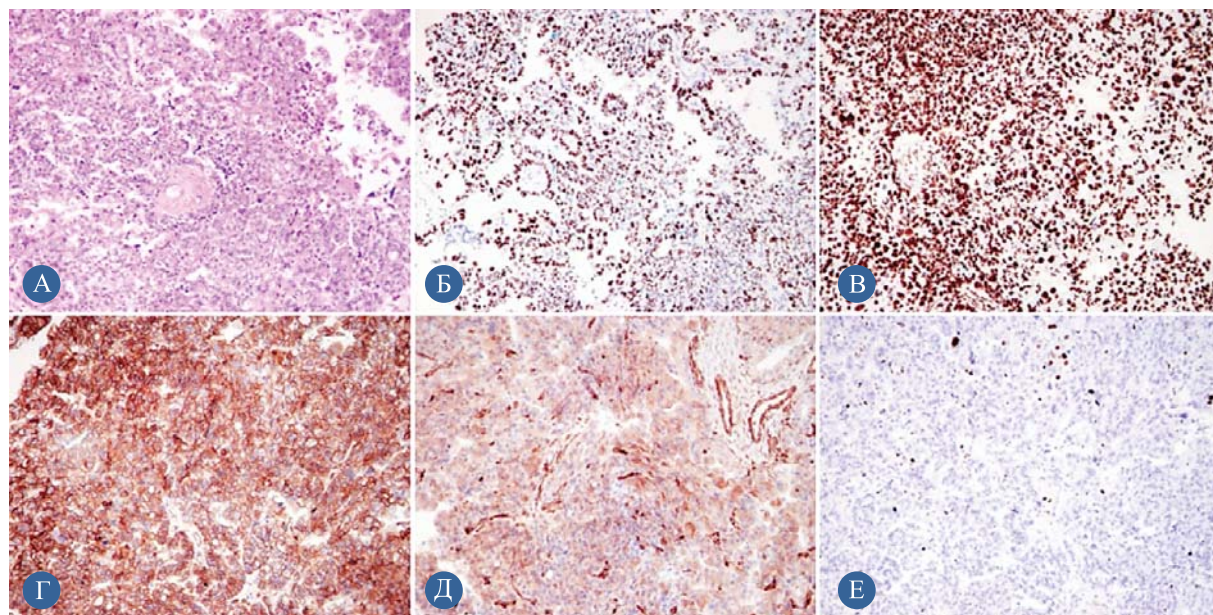


Рис. 2 (а–е). Микропрепараты серозного РЯ высокой степени злокачественности high-grade: а) окраска гематоксилином и эозином, ув.Х200; б) экспрессия p53, ув.Х200; в) экспрессия BAF250a (ARID1a), ув.Х200; г) экспрессия β -катенина, ув.Х200. д) экспрессия PTEN, ув.Х200; е) экспрессия Ki-67 экспрессия, ув.Х200

не предъявляла. Уровень СА-125 в динамике — 31,5 — 39,9 ЕД/мл. По результатам УЗИ органов малого таза — матка 44×33×44 мм. Эндометрий 3 мм. Придатки с обеих сторон не визуализируются. Признаки спаечного процесса в малом тазу.

В 49 лет на фоне отсутствия жалоб, по данным МРТ органов малого таза с контрастированием, выявлена киста левого яичника 23×15 мм, вероятнее всего с геморрагическим содержимым, уровень СА-125 — 34,7 ЕД/мл. Для лечения рецидива НГЭ больной назначен диеногест 2 мг, на фоне которого, по данным МРТ, отмечалась положительная динамика — уменьшение размеров кисты. Длительность дальнейшего лечения диеногестом составила 3 года, отмечено отсутствие субъективных жалоб, нормальные показатели онкомаркеров, отсутствие данных о наличии кист, по результатам УЗИ.

Однако через 3 мес. после проведения УЗИ органов малого таза, которое не визуализировало патологии, пациентка обратилась с жалобами на тянущие боли внизу живота. Выявлено появление жидкостных образований в проекции правого яичника 86×4 мм и левого — 19×13 мм, отсутствие свободной жидкости в брюшной полости (по результатам УЗИ). Уровень СА-125 — 19,2 ЕД/мл. Отменена терапия диеногестом 2 мг, больная консультирована онкологом и направлена на хирургическое лечение в ФГБУ «НМИЦО им. Н.Н. Петрова», где выполнен хирургический этап лечения в объеме: лапаротомия, пангистерэктомия, оментэктомия.

Результаты гистологического исследования: матка с интрамурально-субсерозными миоматозными узлами, эндометрий атрофичный. Папиллярная серозная аденокарцинома правого яичника. Левый яичник с эндометриоидной кистой. 4 лимфоузла и большой сальник без метастазов. Шейка матки обычного строения.

Заключительный диагноз: Рак яичника IA pT1aN0M0. НГЭ III ст. Лейомиома матки (интрамурально-субсерозная форма).

В послеоперационном периоде проведено 6 циклов ПХТ по схеме ТС (Паклитаксел 175 мг/м², карбоплатин АУС 6 в интервале 21 день). Динамическое наблюдение за пациенткой не обнаружило признаков рецидива заболевания.

Эти клинические наблюдения демонстрируют, что эндометриоз и РЯ сходны по этиологи-

ческим факторам риска и носят наследственно-детерминированный характер. Представленные нами женщины имели бесплодие, короткий период грудного вскармливания и стимуляцию овуляции.

Несмотря на длительное течение эндометриоидной болезни, у этих пациенток развился серозный РЯ высокой степени злокачественности (high-grade), который не относится к эндометриоз-ассоциированным опухолям, отличается от них особым молекулярно-генетическим (мутация в гене *BRCA1*), иммуногистохимическим (позитивная реакция на p53) профилем и характеризуется агрессивным течением.

Заключение. Эндометриоз, безусловно, не всегда является облигатным предраковым процессом для гетерогенной группы злокачественных опухолей яичника, и частота малигнизации эндометриоидных поражений невысока. Эндометриоз может подвергаться злокачественной трансформации, с большей вероятностью, в I тип опухолей яичника через атипичную форму. Принимая во внимание общие этиологические факторы риска, наследственно-детерминированный характер, можно предположить, что эндометриоз является сопутствующим заболеванием и при II типе РЯ.

Однако, учитывая высокую распространенность НГЭ, практикующие врачи должны помнить о возможности малигнизации эндометриоидных поражений, в первую очередь эндометриоидных кист яичника и глубокого инфильтративного эндометриоза, и об увеличении риска развития ряда онкологических заболеваний у данной группы больных. При ведении пациенток НГЭ необходим перманентный мониторинг уровня не только СА-125, но и HE-4 с обязательным расчетом индекса ROMA (особенно у больных с эндометриозом яичников), так как резкое его повышение может свидетельствовать о развитии РЯ.

Проведение МРТ органов малого таза показывает среднюю эффективность и не может служить основным методом установления диагноза. Отмечено, что наличие солидного компонента в крупных эндометриоидных кистах (особенно у пациенток в перименопаузе) может указывать на злокачественный процесс [46].

Несмотря на то что ряд авторов считает, что связь эндометриоза и развития РЯ еще окончательно не доказана [2], несомненно, больные

эндометриозом нуждаются в пристальном и долгосрочном динамическом наблюдении. Таким образом, требуется повышение онкологической настороженности врачей акушеров-гинекологов, дальнейшее изучение патогенеза эндометриоза и поиск предикторных факторов развития злокачественных новообразований яичника, что позволит раскрыть взаимосвязь данных заболеваний и определить новые пути профилактики РЯ у женщин с эндометриозом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Wei J.J., William J., Bulun S. Endometriosis and ovarian cancer: a review of clinical, pathologic and molecular aspects // *Int J Gynecol Pathol.* 2011. Vol. 30(6). P. 553–568.
2. Taniguchi F. New knowledge and insights about the malignant transformation of endometriosis // *J Obstet Gynaecol Res.* 2017. Vol. 43(7). P. 1093–1100.
3. Kobayashi H., Ooi H., Yamada Y., Sakata M. et al. Serum CA125 level before the development of ovarian cancer // *Int J Gynaecol Obstet.* 2007. Vol. 99(2). P. 95–99.
4. Sampson J.A. Endometrial carcinoma of the ovary, arising in endometrial tissue in that organ // *Arch Surg.* 1925. Vol. 10 (1). P. 1–72.
5. Scott R.B. Malignant changes in endometriosis // *Obstet Gynecol.* 1953. Vol.2 (3). P. 283–289.
6. Torre L.A., Bray F., Siegel R.L., Ferlay J. et al. Global cancer statistics, 2012 // *CA: a cancer journal for clinicians.* 2015. Vol. 65(2). P. 87–108.
7. Kurman R.J., Carcangiu M.L., Herrington S., Young R.H. WHO classification of tumours of female reproductive organs // ed 4. IARC. 2014.
8. Sato N., Tsunoda H., Nishida M., Morishita Y. 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. Vol. 60 (24). P. 7052–7056.
9. Yamamoto S., Tsuda H., Takano M. et al. Loss of ARID1A protein expression occurs as an early event in ovarian clear-cell carcinoma development and frequently coexists with PIK3CA mutations // *Mod Pathol.* 2012. Vol. 25 (4). P. 615–624.
10. Jones S., Wang T.L., Shih Ie.M., Mao T.L. et al. Frequent mutations of chromatin remodeling gene ARID1A in ovarian clear cell carcinoma // *Science.* 2010. Vol. 330 (6001). P. 228–231.
11. Wiegand K.C., Shah S.P., Al-Agha O.M., Zhao Y., et al. ARID1A mutations in endometriosis-associated ovarian carcinomas // *N Engl J Med.* 2010. Vol. 363 (16). P. 1532–1543.
12. Ayhan A., Mao T.L., Seckin T., Wu C.H. et al. Loss of ARID1A expression is an early molecular event in tumor progression from ovarian endometriotic cyst to clear cell and endometrioid carcinoma // *Int J Gynecol Cancer.* 2012. Vol. 22 (8). P. 1310–1315.
13. Wu R., Hendrix-Lucas N., Kuick R. et al. Mouse model of human ovarian endometrioid adenocarcinoma based on somatic defects in the Wnt/B-catenin and PI3K/Pten signaling pathways // *Cancer Cell.* 2007. Vol. 11(4). P.321–333.
14. Wu R.D., Wang T.L., Shih Ie.M. The emerging roles of ARID1A in tumour suppression // *Cancer Biol Ther.* 2014. Vol. 15 (6). P. 655–664.
15. Sato N., Tsunoda H., Nishida M., Morishita Y. 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. Vol. 60(24). P. 7052–6.
16. Martini M., Ciccarone M., Garganese G., Maggiore C. et al. Possible involvement of hMLH1, p16(INK4a) and PTEN in the malignant transformation of endometriosis // *Int J Cancer.* 2002. Vol. 102(4). P. 398–406.
17. Obata K., Morland S.J., Watson R.H., Hitchcock A. et al. Frequent PTEN/MMAC mutations in endometrioid but not serous or mucinous epithelial ovarian tumors // *Cancer Res.* 1998. Vol. 58(10). P. 2095–7.
18. Kurman R.J., Shih Ie.M. The Dualistic Model of Ovarian Carcinogenesis: Revisited, Revised, and Expanded // *Am J Pathol.* 2016. Vol. 186(4). P. 733–47.
19. Vang R., Levine D.A., Soslow R.A., Zaloudek C. et al. Molecular alterations of TP53 are a defining feature of ovarian highgrade serous carcinoma: a rereview of cases lacking tp53 mutations in the Cancer Genome Atlas Ovarian Study // *Int J Gynecol Pathol.* 2016. Vol. 35 (1). P. 48–55.
20. Soslow R.A., Han G., Park K.J., Garg K. et al. Morphologic patterns associated with BRCA1 and BRCA2 genotype in ovarian carcinoma // *Mod Pathol.* 2012. Vol. 25 (4). P. 625–636.
21. Howitt B.E., Hanamornroongruang S., Lin D.I., Conner J.E. et al. Evidence for a dualistic model of high-grade serous carcinoma: BRCA mutation status, histology, and tubal intraepithelial carcinoma // *Am J Surg Pathol.* 2015. Vol. 39 (3). P. 287–293.
22. Kobel M., Kalloger S.E., Lee S., Duggan M.A. Ovarian Tumor Tissue Analysis Consortium: Biomarkerbased ovarian carcinoma typing: a histologic investigation in the ovarian tumor tissue analysis consortium // *Cancer Epidemiol Biomarkers.* 2013. Vol. 22 (10). P. 1677–1686.

23. Somigliana E., Vigano P., Parazzini F., Stoppelli S. et al. Association between endometriosis and cancer: a comprehensive review and a critical analysis of clinical and epidemiological evidence // *Gynecol Oncol*. 2006. Vol. 101(2). P. 331–341.
24. Kim H.S., Kim T.H., Chung H.H., Song Y.S. Risk and prognosis of ovarian cancer in women with endometriosis: a meta-analysis // *British Journal of Cancer*. 2014. Vol. 110 (7). P. 1878–1890.
25. Ness R.B., Cramer D.W., Goodman M.T., Kjaer S.K. et al. Infertility, fertility drugs, and ovarian cancer: a pooled analysis of case-control studies // *Am J Epidemiol*. 2002. Vol. 155(3). P. 217–24.
26. Brinton L.A., Gridley G., Persson I., Baron J., Bergqvist A. Cancer risk after a hospital discharge diagnosis of endometriosis // *Am J Obstet Gynecol*. 1997. Vol. 176(3). P. 572–9.
27. Melin A., Sparén P., Persson I., Bergqvist A. Endometriosis and the risk of cancer with special emphasis on ovarian cancer // *Hum Reprod*. 2006. Vol. 21(5). P. 1237–42.
28. Borgfeldt C., Andolf E. Cancer risk after hospital discharge diagnosis of benign ovarian cysts and endometriosis // *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2004. Vol. 83(4). P. 395–400.
29. Melin A., Sparén P., Bergqvist A. The risk of cancer and the role of parity among women with endometriosis // *Hum Reprod*. 2007. Vol. 22(11). P. 3021–3026.
30. Ness R.B., Dodge R.C., Edwards R.P., Baker J.A., Moysich K.B. Contraception methods, beyond oral contraceptives and tubal ligation, and risk of ovarian cancer // *Ann Epidemiol*. 2011. Vol. 21 (3). P. 188–196.
31. Pearce C.L., Templeman C., Rossing M.A. Ovarian Cancer Association Consortium: Association between endometriosis and risk of histological subtypes of ovarian cancer: a pooled analysis of case-control studies // *Lancet Oncol*. 2012. Vol. 13 (4). P. 385–394.
32. Saraswat L., Ayansina D., Cooper K.G., Bhattacharya S. et al. Impact of endometriosis on risk of further gynaecological surgery and cancer: a national cohort study // *BJOG*. 2018. Vol. 125(1). P. 64–72.
33. Паяниди Ю.Г., Жордания К.И., Логинов В.И., Левченко Н.Е. и др. Эндометриоз и канцерогенез яичников // *Онкогинекология*. — 2017. — № 2 (22). — С. 29–36.
34. Паяниди Ю.Г., Жордания К.И., Логинов В.И., Чемерис Г.Ю., Сивакова Н.Г. Канцерогенез эндометриодной опухоли яичника // *Проблемы репродукции*. — 2017. — Т. 23. — № 5. — С. 27–32.
35. Сонова М.М., Адамян Л.В., Жордания К.И., Паяниди Ю.Г. Эндометриоз и рак яичников. Есть ли взаимосвязь? Общие патогенетические черты рака яичников и эндометриоза // *Онкогинекология*. — 2013. — № 4. — С. 30–40.
36. Жордания К.И., Паяниди Ю.Г., Сонова М.М., Савостикова М.В. и др. Эндометриоз и рак яичников. Продолжение темы // *Онкогинекология*. — 2015. — № 2. — С. 16–24.
37. Krawczyk N., Banys-Paluchowski M., Schmidt D., Ulrich U., Fehm T. Endometriosis-associated Malignancy // *Geburtsh Frauenheilk*. 2016. Vol. 76(2). P. 176–181.
38. Babic A., Harris H.R., Vitonis A.F. et al. Menstrual pain and risk of epithelial ovarian cancer: results from the Ovarian Cancer Association Consortium // *Int J Cancer*. 2018. Vol. 142(3). P. 460–469.
39. Minlikeeva A.N., Freudenheim J.L., Eng K.H. et al. History of Comorbidities and Survival of Ovarian Cancer Patients, Results from the Ovarian Cancer Association Consortium // *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2017. Vol. 26(9). P. 1470–1473.
40. Mann S., Patel P., Matthews C.M., Pinto K., O'Connor J. Malignant transformation of endometriosis within the urinary bladder // *Proc (Bayl Univ Med Cent)*. 2012. Vol. 25(3). P. 293–5.
41. Wei C.J., Huang S.H. Clear cell carcinoma arising from scar endometriosis: A case report and literature review // *Tzu-Chi Medical Journal*. 2017. Vol. 29(1). P. 55–58.
42. Ruiz M.P., Wallace D.L., Connell M.T. Transformation of Abdominal Wall Endometriosis to Clear Cell Carcinoma // *Case Rep Obstet Gynecol*. 2015. Vol. 2015. Art.123740.
43. Czernobilsky B., Morris W.J. A histologic study of ovarian endometriosis with emphasis on hyperplastic and atypical changes // *Obstetrics and Gynecology*. 1979. Vol. 53 (3). P. 318–323.
44. Thomas E.J., Campbell I.G. Molecular genetic defects in endometriosis // *Gynecol Obstet Invest*. 2000. Vol. 50 (1). P. 44–50.
45. Van Gorp T., Amant F., Neven P., Vergote I., Moerman P. Endometriosis and the development of malignant tumours of the pelvis. A review of literature // *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2004. Vol. 18(2). P. 349–71.
46. Yamamoto Y., Wakikawa A., Ueno A. et al. Comparison of endometriotic cysts and ovarian cancer in association with endometriotic cysts // *Cancer Treatment and Research Communications*. 2018. Vol. 14. P. 26–29.

АВТОРЫ

Ярмолинская Мария Игоревна, доктор медицинских наук, профессор РАН, руководитель отдела эндокринологии репродукции ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта». 199034 г. Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3; руководитель центра «Диагностики и лечения эндометриоза», профессор кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВПО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России Санкт-Петербург, e-mail: m.yarmolinskaya@gmail.com

Yarmolinskaya Maria I., M.D., Ph.D. in Medical Sciences, Professor of the Russian Academy of Sciences, Head of Division of Endocrinology and Reproduction of Federal State Budgetary Scientific Institution «Scientific Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Medicine named after D.O. Ott», 199034, Saint-Petersburg, Mendeleevskaya line, 3; Chief of the Center «Diagnostics and Treatment of Endometriosis», Professor of the Chair of Obstetrics and Gynecology of Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Professional Education «North-West I.I. Mechnikov State Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint-Petersburg. e-mail: m.yarmolinskaya@gmail.com

Молотков Арсений Сергеевич, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник гинекологического отделения с операционным блоком ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта», 199034 г. Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3; доцент кафедры, выполняющий лечебную работу, ФГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный университет», медицинский факультет, кафедра акушерства, гинекологии и репродуктологии. 199034, Россия, Санкт-Петербург, Университетская наб., 7–9, e-mail: arseny.molotkov@gmail.com

Molotkov Arseniy S., M.D., Ph.D. in Medical Sciences, Senior Research Associate of Department of Gynecology with Surgical Unit of Federal State Budgetary Scientific Institution «Scientific Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Medicine named after D.O. Ott», 199034, Saint-Petersburg, Mendeleevskaya line, 3; Associate Professor of the Chair, providing general medical care to patients, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Professional Education «Saint-Petersburg State University», Medical Faculty, Chair of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Medicine, 199034, Russia, Saint-Petersburg, Universitetskaya embankment, 7–9, e-mail: arseny.molotkov@gmail.com

Протасова Анна Эдуардовна, доктор медицинских наук, профессор кафедры, выполняющий лечебную работу, ФГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный университет», медицинский факультет, кафедра онкологии, 199034, Россия, Санкт-Петербург, Университетская наб., 7–9; профессор кафедры ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России, кафедра акушерства и гинекологии 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2; профессор кафедры ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России кафедра онкологии. 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41, e-mail: protasova1966@yandex.ru

Protasova Anna E., M.D., Ph.D. in Medical Sciences, Professor of the Chair, providing general medical care to patients, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Professional Education «Saint-Petersburg State University», Medical Faculty, Chair of Oncology, 199034, Russia, Saint-Petersburg, Universitetskaya embankment, 7–9; Professor of the Chair of Federal State Budgetary Institution «V.A. Almazov National Medical Research Center «of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Chair of Obstetrics and Gynecology, 197341, Russia, Saint-Petersburg, Akkuratova street, 2; Professor of the Chair of Federal State Budgetary Scientific Institution «Scientific Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Medicine named after D.O. Ott», 199034, Saint-Petersburg, Mendeleevskaya line, 3, e-mail: protasova1966@yandex.ru

Цыпурдеева Анна Алексеевна, кандидат медицинских наук, заведующая отделением оперативной гинекологии ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта», 199034 г. Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3, e-mail: tsypurdeeva@mail.ru

Tsypurdeeva Anna A., M.D., Ph.D. in Medical Sciences, Chief of Department of Gynecological Surgery of Federal State Budgetary Scientific Institution «Scientific Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Medicine named after D.O. Ott», 199034, Saint-Petersburg, Mendeleevskaya line, 3, e-mail: tsypurdeeva@mail.ru

Берлев Игорь Викторович, доктор медицинских наук, руководитель отделения онкогинекологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, 197758 Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68; профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии ФГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41, e-mail: iberlev@gmail.com

Berlev Igor V., M.D., Ph.D. in Medical Sciences, Chief of Department of Gynecologic Oncology of Federal State Budgetary Institution «N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 197758, Saint-Petersburg, settlement Pesochnyy, Leningradskaya street, 68; Professor, Head of the Chair of Obstetrics and Gynecology of Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Professional Education «North-West I.I. Mechnikov State Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 191015, Saint-Petersburg, Kirochnaya street, 41, e-mail: iberlev@gmail.com

Раскин Григорий Александрович, доктор медицинских наук, профессор кафедры ФГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный университет», медицинский факультет, кафедра онкологии 199034, Россия, Санкт-Петербург, Университетская наб., 7–9; руководитель отдела патологической анатомии ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова» Минздрава России, 197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 70, e-mail: rasking@list.ru

Raskin Grigoriy A., M.D., Ph.D. in Medical Sciences, Professor of the Chair of Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Professional Education «Saint-Petersburg State University», Medical Faculty, Chair of Oncology, Universitetskaya embankment, 7–9; Head of Division of Anatomical Pathology of Federal State Budgetary Institution «Russian Research Center of Radiology and Surgical Technologies named after Academician A.M. Granov» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 197758, Russia, Saint-Petersburg, settlement Pesochnyy, Leningradskaya street, 70, e-mail: rasking@list.ru