

ЭНДОМЕТРИОЗ И РАК ЯИЧНИКОВ. ПРОДОЛЖЕНИЕ ТЕМЫ

**К.И. Жордания¹, Ю.Г. Паяниди¹, М.М. Сонова²,
М.В. Савостикова¹, В.В. Баринов¹, Е.В. Калиничева¹**

¹ ФГБНУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина, Москва

² Кафедра репродуктивной медицины и хирургии ФПДО, НЦАГиП им. В.И. Кулакова

Патогенез развития эндометриоза и эпителиальных опухолей яичников остается до сих пор загадкой. Выявленные общие механизмы развития обеих патологий подтверждают тесную связь эндометриоза с развитием некоторых форм рака яичников.

Ключевые слова: рак яичников, эндометриозидный, светлоклеточный рак яичников, эндометриоз.

ENDOMETRIOSIS AND OVARIAN CANCER. CONTINUING THE THEME

**K.I. Zhordania¹, Yu.G. Payanidi¹, M.M. Sonova²,
M.V. Savostikova¹, V.V. Barinov¹, E.V. Kalinicheva¹**

¹ Federal State Budgetary Scientific Institution «N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center», Moscow

² Chair of reproductive medicine and surgery of V.I. Koulakov Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Faculty of Postgraduate Education

The pathogenesis of the development of endometriosis and epithelial ovarian tumors still remains a mystery. The identified common mechanisms of the progression of both pathologies confirm a close link between endometriosis and the development of some types of ovarian cancer.

Key words: epithelial ovarian carcinoma, endometrioid, clear cell ovarian cancer, endometriosis.

Рак яичников продолжает быть самой летальной патологией в онкогинекологии. Несмотря на циторедуктивные операции, применение самых современных методов терапии, выживаемость больных этой патологией остается на очень низком уровне. Как известно, столь неутешительные результаты связаны с чрезвычайной гетерогенностью и многочисленностью типов опухолей яичников, отсутствием возможностей их ранней диагностики, поступлением в клиники пациенток с запущенными стадиями заболевания. Значительна роль в неудовлетворительных результатах лечения наших скудных познаний в патогенезе и этиологии этой болезни. Классические теории возникновения рака яичников подвергаются редкой, но вполне обоснованной критике, сформированной на исследованиях последнего времени.

И в самом деле, утвердившиеся мнения о канцерогенезе яичников до сих пор

не могут дать ответ на некоторые малообъяснимые факты развития этих новообразований. Например, как объяснить появление опухоли яичников, если предшествующие раку изменения мезотелия, покрывающего яичник, никогда ранее не обнаруживались. Во-вторых, мезотелий органов малого таза практически не имеет ничего общего с малигнизированным эпителием при раке яичников, что подтверждается наличием таких молекулярно-генетических маркеров, как НОХА и РАХ8, в опухолевой ткани при их полном отсутствии в эпителии здорового яичника. В-третьих, герминальный мезотелий поверхности яичника значительно отличается по многим, особенно по молекулярно-генетическим, параметрам от нормального Мюллерова эпителия [6, 8]. И наконец, встречаемые в «кистах включения» секреторные клетки маточной трубы, естественно, никак не могут происходить из мезотелия яичника,

даже несмотря на пластичность и полипотентность последнего, способного достаточно легко дифференцироваться в различные клеточные структуры.

Возникновение первичного очага в фимбриальных отделах маточных труб, диссеминации злокачественной опухоли без поражения самих яичников, наличие элементов эндометриоза в большинстве опухолей яичников, выявление синхронного рака эндометрия или атипической гиперплазии у больных раком яичников — вот все те немаловажные факты, которые свидетельствуют о необходимости рассмотреть и другие пути развития этих новообразований.

Если при опухолях наружных половых органов, раке шейки и тела матки, в силу их анатомической доступности, можно проследить практически все этапы развития опухоли, то предопухолевые процессы в придатках матки практически неизвестны. Яичник по разнообразию возникающих в нем опухолей занимает одно из лидирующих мест в онкологии. В отличие от других органов человека в яичнике источником развития опухоли могут служить как минимум несколько компонентов. И это только с учетом основных функций органа: созревания половых клеток и выработки половых гормонов (герминогенные и стромально-клеточные опухоли). Источниками опухолей самых разных гистологических направлений может также служить ряд рудиментарных образований, сохраняющихся с периода эмбриогенеза. Если же принять во внимание наблюдения, когда в обоих яичниках находят сочетание одновременно нескольких различных морфологических форм опухолей, представить этиологию и патогенез новообразования и предугадать правильную тактику ведения пациенток бывает крайне затруднительно. Все вышесказанное служит доказательством крайней сложности в понимании процессов в этом, по-своему уникальном, органе.

Основной вопрос, который поднят в настоящей статье, будет посвящен предполагаемой роли эндометриоза в возникновении рака яичников, в основном с клинических позиций.

Молекулярно-генетической, иммунологической и воспалительной стороне проблемы будет посвящена отдельная публикация. Предваряя рассмотрение этой темы, коснемся некоторых сравнительно новых веяний в онкоморфологии и патогенезе злокачественных опухолей яичников.

Принятая во всем мире гипотеза возникновения рака яичников из эпителиального покрова яичника сформирована на основании исследований только морфологического характера и вызывает ряд контраргументов. Исходя из теории Fathalla, традиционно принято считать, что первичный рак яичника развивается из поверхностного эпителия яичника (мезотелия) или так называемых «кист включения» на фоне непрерывных овуляций. У онкологов в течение десятилетий присутствовала стойкая инерция в незыблемости этих постулатов. Основная масса гиперплазий мезотелия, покрывающего яичник, возникает на фоне воспалительных и аутоиммунных процессов, в подавляющем большинстве вызванных овуляцией. Один из главных этапов формирования злокачественной опухоли — метапластический процесс, приводящий к развитию различных типов опухолей (серозных, эндометриоидных, светлоклеточных, переходноклеточных, Бреннера), которые морфологически сходны с эпителием маточных труб, матки и т.д. Но надо при этом учитывать, что покрывающий яичник эпителий — продолжение мезотелия брюшной полости и эмбриологически отличается от Мюллерова эпителия.

Исходя из этого, S.C. Lauchlan еще в 1972 г. предположил, что кроме основной локализации (шейка матки, матка, фаллопиевы трубы) эпителий, подобный Мюллерову («secondary Müllerian system»), обнаруживается эктопически также в эпителии яичника, структуре яичника, инклюзионных кистах, параовариальных кистах, эндосальпингозах, эндометриозах, эндоцервикозах, которые впоследствии могут стать вероятным первоисточником опухоли [20]. Наличие так называемой вторичной Мюллеровой системы объясняет, почему эпителиальные опухоли

яичника морфологически идентичны опухолям, свойственным первичной Мюллеровой системе, и почему опухоли, которые традиционно классифицируются как овариальные, значительно чаще имеют экстраовариальное происхождение. Эта гипотеза — весомый аргумент против известной теории, согласно которой рак происходит только из покрывающего яичник эпителия.

Поводом для значительно возросшего интереса онкологов к патологии граничащих с яичником соседних органов послужили недавно полученные данные об обнаружении серозных внутриэпителиальных карцином в фимбриальных отделах маточных труб у женщин с герминальными мутациями *BRCA1/2* [12]. После профилактической тубо-вариоэктомии в исследованных тканях яичников у больных с мутациями *BRCA1,2* частота поражения карциномой встречалась от 2 до 17%, причем дисплазия эпителия была обнаружена в 100% наблюдений и именно в фимбриальном отделе маточных труб [34]. При более детальном исследовании оказалось, что первые признаки дисплазий слизистых маточных труб («*dysplastic changes of tubal epithelium*») появлялись значительно раньше, чем на поверхности яичников, и в инклюзионных кистах.

При исследовании J.M. Piek et al. были получены результаты, свидетельствующие, что у 50% женщин с мутациями вышеописанных генов, подвергнутых профилактической аднексэктомии, отмечалась ярко выраженная морфологическая близость описываемых дисплазий слизистых маточных труб и серозных низкодифференцированных опухолей яичников [28]. Спустя несколько лет S. Salvador с соавт. показали, что у 35–70% больных уже со спорадическим «раком яичников» и перитонеальной низкодифференцированной серозной карциномой были обнаружены интраэпителиальные карциномы в маточных трубах [30]. Дальнейшие исследования с использованием FISH реакции подтвердили, что интраэпителиальные карциномы фимбриальных отделов маточных труб могут быть, пожалуй, основными ис-

точниками низкодифференцированных опухолей как у пациенток-носительниц мутаций генов *BRCA1/2*, так и у лиц без генетической предрасположенности.

Хорошо известно, что у большинства пациенток (70–80%) опухоль представлена серозной аденокарциномой — типичной для рака яичников формой. В последнее время на основании морфологических, иммуногистохимических и молекулярных данных выделены два варианта канцерогенеза рака яичников — тип I и тип II. Опухоли типа I (около 25%) представлены высокодифференцированными серозными, эндометриоидными, светлоклеточными, муцинозными карциномами и злокачественными опухолями Бреннера. Эта группа опухолей обычно менее агрессивна, они чаще диагностируются на ранних стадиях развития. У них редко встречаются мутации *TP53*, но часто — мутации *KRAS*, *BRAF*, *ERBB2*, *PTEN*, *CTNNB1*, *PIK3CA*, *ARID1A* и *PPP2R1A*. Считается, что опухоли I типа развиваются пошагово, поэтапно — от серозных цистоаденом к пограничным опухолям, и только в дальнейшем приобретают злокачественный характер [18, 21].

К опухолям II типа, наоборот, относят высокозлокачественные агрессивные низкодифференцированные серозные, эндометриоидные карциномы, злокачественные смешанные мезодермальные опухоли (карциносаркомы) и недифференцированные карциномы с высокой частотой мутации *TP53* (80%), *BRCA1/2*, характерным диким типом *KRAS*, высокими показателями Ki-67 и выраженной генетической нестабильностью. Считается, что этот вариант опухолей развивается «*de novo*» из поверхностного эпителия яичника, инклюзионных кист. Он очень агрессивен, и поэтому основной контингент пациенток — это обычно больные с запущенными стадиями процесса и ранними рецидивами заболевания. Эти два типа опухолей значительно отличаются друг от друга по своей биологии, молекулярно-генетическими особенностям, клиническому течению, прогнозу и ответу на проводимое лечение, что очень

важно как с клинической, так и научных точек зрения [19].

Можно считать уже доказанным, что эндометриоз играет существенную роль в канцерогенезе яичников. Свидетельство тому — множество работ, направленных на изучение общности патогенетических факторов при этих патологиях и подкрепленных молекулярно-генетическими исследованиями. Эндометриоз давно привлекал внимание исследователей, но до сих пор этиология и патогенез этого заболевания практически малоизвестны. В последнее время появилось много экспериментальных и клинических данных, подтверждающих хоть и промежуточную, но при этом существенную роль эндометриоза в развитии рака яичников. Sampson был, пожалуй, первым, кто еще в 1925 г. отметил патогенетическую связь эндометриоза и рака яичников, обнаружив клеточные элементы эндометриоза в опухолях яичников.

Догадка J. Sampson о том, что во время ретроградной менструации фрагменты эндометрия попадают в брюшную полость, весьма вероятно, тем более известно, что регургитация маточной трубы во время менструации наблюдается в 90% [31]. Сведения о частоте малигнизации эндометриоза достаточно разноречивы. По данным Б.И. Железнова и А.Н. Стрижакова (1985), озлокачествление эндометриоза следует считать достаточно редким явлением, представленным описанием лишь единичных наблюдений [3].

В своих исследованиях А.Е. Колосов наблюдал малигнизацию эндометриоза и его сосуществование со злокачественными опухолями половых органов в 11,4% наблюдений [4]. С другой стороны, Я.В. Бохман, В.П. Баскаков, А.Е. Колосов (1979) предположили, что основные ошибки с определением частоты малигнизации эндометриоза связаны с невозможностью проследить весь механизм трансформации от структур эндометриоза до инвазивного эндометриоидного рака, поскольку в большинстве случаев злокачественные новообразования яичников диагностируются в поздних (III–IV) стадиях заболевания, когда опухоль полностью запол-

няет орган, в котором она возникла, и «поглощает» ткани, которые ей предшествовали [2]. Поэтому Я.В. Бохман вполне обоснованно считал, что частота озлокачествления эндометриоза, по всей видимости, значительно превосходит официально представленные в литературе данные [1]. Также накопилась информация о частом сочетании эндометриоза со злокачественными новообразованиями не только яичников, но и эндометрия, молочных желез, толстой кишки и даже желудка, особенно, если эти органы были скомпрометированы (в анамнезе хронический спастический колит, гастродуоденит, язвенная болезнь желудка).

Kobayashi H. et al. в своих исследованиях предоставили доказательства прямой трансформации эндометриальных желез в атипические клетки и аденокарциному [17]. Корреляция эндометриоза и малигнизации эпителиального покрова яичника была изучена в проводимых крупных эпидемиологических исследованиях. Показано, что рак яичников чаще развивается у больных с эндометриозом, чем спорадический в общей популяции.

В России в течение последних десяти лет заметно увеличилась частота больных, страдающих эндометриозом. По данным официальной статистики (Росстат, 2010 г.) за период 1999–2009 гг. прирост эндометриоза составил 72,9%, на данный момент около 15 млн женщин страдают этим заболеванием. Гинекологи признают, что это лишь приблизительные данные. Вероятно, число больных этой патологией значительно больше, учитывая значительно возросшее в последнее время число женщин, страдающих воспалительными заболеваниями и эндокринной патологией. Как справедливо замечает М.М. Сонова, не только эндогенные факторы провоцируют развитие эндометриоза, большое значение имеет влияние экзогенных факторов. Связь со стрессовыми ситуациями, отложенная беременность, отсутствие культа материнства, многодетной семьи в обществе, возросшая техногенная нагрузка позволили отнести эндометриоз к новым болезням цивилизации [5].

Принято считать, что эндометриоз возникает на фоне дисгормонального, генетического и иммунологического дисбаланса. Такое объяснение лишь подтверждает, что подлинную причину возникновения этого заболевания мы так и не знаем. Определить истинное число больных эндометриозом крайне сложно, так как клиническое проявление этого заболевания бывает весьма разнообразным, диагноз эндометриоза устанавливается чаще на основании субъективных жалоб больных, а поставить точный диагноз можно лишь при морфологическом исследовании послеоперационного материала. По данным различных источников, частота генитального эндометриоза у молодых женщин достигает 30%, у пациенток с бесплодием — от 50 до 80%, а последнее особо характерно для больных светлоклеточным и эндометриоидным формами рака яичников [33].

В исследовании, выполненном в Швеции с участием 20 686 пациенток с диагностированным в условиях клиники эндометриозом и наблюдавшихся затем в среднем 11,4 года, риск развития рака яичников был примерно в два раза выше, чем в популяции (стандартизированное отношение частоты— *standardized incidence ratio* (SIR): 1,9, 95% ДИ 1,3–2,8). У женщин с длительно протекающим эндометриозом яичников этот риск был еще выше (SIR: 4,2, 95% ДИ 2,0–7,7). В целом, у женщин с эндометриозом риск развития рака яичников был на 20% выше, чем в популяции [7].

Развившийся у больных с эндометриозом рак яичников морфологически в 40–55% наблюдений представлен эндометриоидной его формой, в 20–40% — светлоклеточный, в то время как серозные и муцинозные подтипы рака выявляются реже — не более чем в 10% [24].

В одно из крупнейших исследований, проведенном при участии 13 клиник, было включено 7911 больных раком яичников различной морфологической структуры, 1907 больных пограничными опухолями яичников и 13 226 женщин контрольной группы. Эндометриоз был обнаружен у 738 (9.3%) больных

раком яичников, у 168 (8.8%) больных пограничными формами опухоли и у 818 (6.2%) женщин контрольной группы. При гистологическом исследовании больных раком яичников оказалось, что эндометриозом страдали 136 (20.2%) из 674 больных светлоклеточной формой опухоли, 169 (13.9%) из 1220 эндометриоидной, 31 (6.0%) из 516 муцинозной, 261 (7.1%) из 3 659 низкодифференцированной и 31 (9.2%) из 336 с высокодифференцированной формой рака яичников. Эндометриоз также был зарегистрирован у 103 (9.0%) из 1140 женщин с серозной и у 65 (8.5%) из 767 с муцинозной пограничной опухолью. В работе подчеркивалось, что ни индекс массы тела, ни сроки кормления, ни наследственность, ни перевязка маточных труб не ассоциировались с наличием эндометриоза и риском возникновения рака яичников. С другой стороны, была отмечена ассоциация рака яичников с количеством беременностей и приемом контрацептивных препаратов, что вполне объяснимо.

Авторы приходят к выводу, что эндометриоз может быть ассоциирован не со всеми формами рака яичников. По их мнению, развитие только эндометриоидного, светлоклеточного и высокодифференцированного рака яичников можно связать с этой патологией эндометрия, что, в свою очередь, лишний раз подчеркивает существенные различия в патогенезе I и II типов рака яичников. Последнее было подтверждено при неоднократных молекулярно-генетических исследованиях [9]. По результатам 13 кооперированных исследований, на которые ссылается Celeste Leigh Pearce с соавторами, эндометриоз ассоциировался со значительным ростом числа светлоклеточного и эндометриоидного рака яичников. Что касается других форм опухолей яичников, в частности серозного и муцинозного рака, то связь этих новообразований с эндометриозом менее выражена и требует продолжения исследований в этом направлении [10].

Хотя признаки эндометриоза часто встречаются в составе тканей эндометриоидных и светлоклеточных опухолей, источником части высокодифференцированных

опухолей может также служить эндосальпингоз, возникший на фоне воспаления и гиперплазии слизистых маточной трубы. Это наводит на мысль о прямом участии патологического эндометрия и эндосальпингоза в развитии высокодифференцированных опухолей, первоисточники которого, по всей видимости, мигрировавшие клетки Мюллера эпителия.

Ness с соавт., основываясь на выявленных мутациях генов *β catenin* и *PTEN*, утверждают, что предшественником некоторых типов рака яичников является именно эндометриоз. Они приводят факты, которые характерны как для рака эндометрия, так и эндометриоидного рака яичников. По мнению авторов, в процессе малигнизации существенную роль играют воспалительный и гормональный фон [25]. Как эндометриоидная, так и светлоклеточная аденокарцинома яичников, хотя и возникают из патологического эндометрия, чаще всего эти формы опухоли не экспрессируют рецепторы эстрогенов и прогестерона, что можно объяснить, вероятно, тем, что в процессе озлокачествления, следуя законам онкологии, эндометриоз теряет эти признаки и становится гормонально независимым [15].

Rossing с соавт. в своих исследованиях утверждают, что добились снижения числа больных светлоклеточным и эндометриоидным раком яичников, выполняя аднексэктомию у больных с эндометриозом [29]. По мнению этих же авторов, морфологи достаточно часто допускают неточности и обычно неклассифицированный рак яичников классифицируют как светлоклеточный рак. Ошибки ли это или реальность, сейчас сказать трудно, но сам факт не исключает развития неклассифицированного рака яичников на фоне метаплазированного эндометриоза, тем более что при повторном, более тщательном, пересмотре морфологических препаратов в 28% наблюдений вместо диагноза светлоклеточный опухоли выявляется низкодифференцированная аденокарцинома [14, 32]. Переходя к практическим выводам из приложенной выше литературы, приведем результаты наиболее крупных клинических

исследований, подчеркивающих разноречивость интересующей нас темы.

По данным Mia M. Gaudet с соавт., анализируя истории болезни 66 802 пациенток моложе 54 лет, находящихся в менопаузе, которые были подвергнуты экстирпации матки с придатками, авторы констатировали снижение общей заболеваемости практически по всем злокачественным опухолям. Основной части больных хирургические вмешательства были выполнены у больных в связи с эндометриозом. При этом операция приводила к снижению заболеваемостью раком молочной железы на 27%. Интересно, что даже простая экстирпация матки (без придатков) снижала заболеваемость этого органа на 20% у женщин моложе 45 лет, но повышала риск возникновения рака яичников и поджелудочной железы, а в случае экстирпации матки с придатками несколько повышалась заболеваемость меланомой. Приведенные факты на настоящий момент достаточно труднообъяснимы [23, 26, 27].

Megan S. Rice с соавт. на основании проведенного мета-анализа 24 клинических исследований получили следующее результаты. В семи исследованиях было отмечено некоторое снижение частоты рака яичников у больных, оперированных 10 и более лет назад, при сравнении с пациентками, перенесшими этот объем хирургического вмешательства менее десяти лет назад. По данным самих авторов, частота рака яичников после экстирпации матки с придатками снижалась на 26–30%, особенно у пациенток, оперированных в более раннем возрасте. Особо подчеркивается, что уменьшение частоты заболевания раком яичников можно объяснить интраоперационными находками, когда хирурги обнаруживают какую-либо доброкачественную патологию яичников, в связи с чем объем операции дополняют аднексэктомией [22].

Итак, патогенез развития эндометриоза, впрочем, как и эпителиальных опухолей яичников, остается до сих пор загадкой. Выявленные общие механизмы развития обеих патологий подтверждают тесную связь эндометриоза с развитием некоторых форм рака

яичников. Вероятно, одна только экстирпация матки приводит к прекращению ретроградного поступления клеток атипического эндометриоза, атипической интраэпителиальной гиперплазии эндометрия, провоспалительных и канцерогенных агентов во время менструации. Во-вторых, в результате этой операции менопауза наступает раньше, снижается концентрация эстрогенов, а если признать правильной теорию «непрерывной овуляции», то, соответственно, снижается и риск развития рака яичников. Учитывая печальный опыт применения монотерапии эндометриоза эстрогенами в 50-х годах прошлого столетия, который привел к резкому увеличению числа заболевших раком яичников, назначение комбинированных оральных контрацептивов должно приводить и приводит к подавлению функции яичников, и, соответственно, должно привести к подавлению активности очагов эндометриоза.

При консервативном лечении эндометриоза используется ряд терапевтических направлений. Это, как говорилось выше, хирургическая и консервативная терапия, включающая противовоспалительное и гормональное лечение. Эндометриоз всегда ассоциируется с гиперпродукцией простагландинов, цитокинов и хемокинов. Например, простагландины E₂ достаточно часто экспрессируются как в тканях эндометриоза, так и в тканях рака эндометрия, провоцируя карциногенез, неангиогенез, прогрессирование опухолевого процесса и резкое подавление противоопухолевой иммунной реакции организма-опухоленосителя [11]. Применяемая в лечении эндометриоза комплексная терапия абсолютно обоснована, поскольку в возникновении эндометриоза существенную роль играют взаимопровоцирующие воспалительные процессы и гормональный дисбаланс, а ассоциация между повышенными экспрессиями циклооксигеназы 2 (COX2) и ароматаз, в свою очередь, увеличивают продукцию эстрогенов [13].

Что касается гормональной терапии, то в лечении эндометриоза применяются оральные контрацептивы, даназол, прогестагены,

агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ). Комбинированные гормональные контрацептивы применяются как циклически, так и непрерывно. Вероятный механизм действия этих препаратов — децидуализация с последующей атрофией эндометрия. Действие Даназола-деривата α -этинилтестостерона основано на ингибировании выбросов ЛГ и стероидогенеза.

Наиболее изученная группа гормональных препаратов, применяемых при лечении эндометриоза, — агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ). Эти препараты вызывают аменорею и прогрессирующую атрофию эндометрия. Гестрино — антипрогестаген, широко применяемый в Европе препарат с эффектом ингибирования стероидогенеза яичников. Среди прогестагенов, применяемых в лечении эндометриоза, наиболее популярны медроксипрогесторон-ацетат (МРА), Диенгест и др. Эти препараты, подобно комбинированным контрацептивам, вызывают атрофию эндометрия, а также ингибируют некоторые металлопротеиназы, ответственные за имплантацию и рост эктопического эндометриоза. Можно перечислить еще множество различных направлений и препаратов в лечении эндометриоза, но следует признать, что у нас до сих пор нет ясного понимания патогенеза развития эндометриоза, не говоря уже о многих механизмах развития опухолей.

Правильной стратегией в лечении эндометриоза, вероятно, следует признать индивидуализацию в ведении каждой отдельной пациентки, основанной на критериях, определяющих предпочтение того или иного метода терапии. Но, к сожалению, эти критерии известны нам мало. Чрезвычайная вариабельность генома человека, гормональный статус, биохимические особенности самих препаратов, этнос и даже группы крови могут влиять на результаты терапии. Подтверждением тому служат подчас абсолютно противоречивые данные масштабных эпидемиологических исследований о влиянии гормональных препаратов на возникновение рака эндометрия и рака яичников.

Выбор соответствующей терапии эндометриоза, являющимся фоном развития для некоторых форм рака яичников, вероятно, будет способствовать снижению заболеваемости опухолями яичников, что обосновано с точки зрения современных взглядов и частично подтверждается рядом исследований. С другой стороны, нельзя полностью игнорировать приведенные выше факты, достаточно убедительно свидетельствующие, что

использование только хирургического подхода снижает заболеваемость эндометриоидным и светлоклеточным раком, как минимум, на 30%, что уже достаточно существенно. Дальнейшее развитие молекулярных исследований предикторов развития эндометриоза и рака яичников, вероятно, позволят раскрыть механизмы патогенеза, определить возможные пути профилактики и лечения этих заболеваний.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бохман Я.В. Руководство по онкологии. — М., 1989. — 464 с.
2. Бохман Я.В., Баскаков В.П., Колосов А.Е. Онкологические аспекты эндометриоза. // Акушерство и гинекология. — 1979. — № 10. — с.47 — 49.
3. Железнов Б.И., Стрижаков А.Н. Генитальный эндометриоз. — М.: Медицина, 1985. — 160 с.
4. Колосов А.Е. Эндометриоз, эндометриоидные кисты и эндометриоидный рак яичников: Автореф. ... дис. докт. мед. наук. — Д., 1985. — 21 с.
5. Сонова М.М. Клинико-морфологические, молекулярно-биологические и лечебные факторы генитального эндометриоза: Дисс. докт. мед. наук. — М., 2009.
6. Bowen N.J, Logani S., Dickerson E.B. et al. Emerging roles for PAX8 in ovarian cancer and endosalpingeal development // GynecolOncol. — 2007. — 104. — P. 331–7.
7. 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.
8. Cheng W., Liu J., Yoshida H. et al. Line ageinfidelity of epithelial ovarian cancers is controlled by HOX genes that specify regional identity in the reproductive tract // Nat Med. — 2005. — 11. — P. 531–7.
9. Celeste Leigh Pearce et al. Association between endometriosis and risk of histological subtypes of ovarian cancer: a pooled analysis of case–control studies Lancet Oncol. Apr 2012; 13(4): 385–394.
10. Celeste Leigh Pearce, Journal: Gynecologic Oncology — GYNECOL ONCOL, Vol. 121. No. 2.
11. Claire Allen, Sally Hopewell, Andrew Prentice, Daisy Gregory. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for pain in women with endometriosis. The Cochrane Library. 15 APR 2009.
12. Colgan T.J., Murphy J., Cole D.E. et al. Occult carcinoma in prophylactic oophorectomy specimens: prevalence and association with BRCA germline mutation status // Am J Surg Pathol. — 2001. — 25. — P. 1283–9.
13. Collins F., MacPherson S., Brown P., et al. Expression of oestrogen receptors, ERalpha, ERbeta, and ERbeta variants, in endometrial cancers and evidence that prostaglandin F may play a role in regulating expression of ERalpha. BMC Cancer. 2009; 9:330.
14. Gilks C.B., Ionescu D.N., Kalloger S.E. Tumor cell type can be reproducibly diagnosed and is of independent prognostic significance in patients with maximally debulked ovarian carcinoma. Hum Pathol. 2008; 39:1239–1251.
15. Gilks C.B. Molecular abnormalities in ovarian cancer subtypes other than high-grade serous carcinoma. J Oncol. 2010; 2010:740968.
16. Fowler J.M., Ramirez N., Cohn D.E., et al. Correlation of cyclooxygenase-2 (COX-2) and aromatase expression in human endometrial cancer: tissue microarray analysis. Am J Obstet Gynecol. 2005; 192:1262Y1271; discussion 1271Y1273.
17. Kobayashi H., Sumimoto K., Moniwa N., Imai M., Takakura K., Kuromaki T. et al. Risk of developing ovarian cancer among women with ovarian endometrioma: a cohort study in Shizuoka, Japan. Int J Gynecol Cancer.
18. Korner M., Burckhardt E., Mazzucchelli L. Different proportions of aneusomic cells in ovarian inclusion cysts associated with serous borderline tumours and serous highgrade carcinomas support different pathogenetic pathways // J Pathol. — 2005. — 207. — P. 20–6.
19. Kurman R.J., Shih Ie M. Molecular pathogenesis and extraovarian origin of epithelial ovarian cancer—shifting the paradigm // Hum Pathol. — 2011. — 42. — P. 918–31.
20. Lauchlan S.C. The secondary Mullerian system // Obstet Gynecol Surv. — 1972. — 27. — P. 133–46.

21. *Malpica A., Deavers M.T., Lu K.* et al. Grading ovarian serous carcinoma using a two-tier system // *Am J Surg Pathol.* — 2004. — 28. — P. 496–504.
22. *Megan S Rice, Megan A Murphy, Shelley S Tworoger.* Tubal ligation, hysterectomy and ovarian cancer: A meta-analysis. *Journal of Ovarian Research* 2012, 5:13.
23. *Mia M. Gaudet, PhD, Susan M. Gapstur, PhD, Juzhong Sun, M.S., Lauren R. Teras, PhD, Peter T. Campbell, PhD, and Alpa V. Patel, PhD.* Oophorectomy and Hysterectomy and Cancer Incidence in the Cancer Prevention Study-II Nutrition Cohort. *OBSTETRICS & GYNECOLOGY VOL. 123, NO. 6, JUNE 2014.*
24. *Modesitt S.C., Tortolero-Luna G., Robinson J.B.* et al. Ovarian and extraovarian endometriosis-associated cancer. *Obstet Gynecol* 2002; 100:788–795.
25. *Ness R.B.* Endometriosis and ovarian cancer: thoughts on shared pathophysiology. *Am J Obstet Gynecol.* 2003; 189:280–294.
26. *Parker W.H., Broder M.S., Chang E., Feskanich D., Farquhar C., Liu Z.*, et al. Ovarian conservation at the time of hysterectomy and long-term health outcomes in the nurses' health study. *Obstet Gynecol* 2009;113:1027–37.
27. *Pearce C.L., Templeman C., Rossing M.A., Lee A., Near A.M., Webb P.M.*, et al. Association between endometriosis and risk of histological subtypes of ovarian cancer: a pooled analysis of case-control studies. *Lancet Oncol* 2012; 13:385–94.
28. *Piek M., van Diest P.J., Zweemer R.P.* et al. Dysplastic changes in prophylactically removed Fallopian tubes of women predisposed to developing ovarian cancer // *J Pathol.* — 2001. — 195. — P. 451–6.
29. *Rossing M.A., Cushing-Haugen K.L., Wicklund K.G., Doherty J.A., Weiss N.S.* Risk of epithelial ovarian cancer in relation to benign ovarian conditions and ovarian surgery. *Cancer Causes Control.* 2008;19:1357–1364.
30. *Salvador S., Rempel A., Soslow R.A.* et al. Chromosomal instability in fallopian tube precursors or lesions of serous carcinoma and frequent monoclonality of synchronous ovarian and fallopian tube mucosal serous carcinoma // *Gynecol Oncol.* — 2008. — 110. — P. 408–17.
31. *Sampson J.A.* Heterotopic or misplaced endometrial tissue. *Am J Obstet Gynecol* 1925; 10:649.
32. *Sangoi A.R., Soslow R.A., Teng N.N., Longacre T.A.* Ovarian clear-cell carcinoma with papillary features: a potential mimic of serous tumor of low malignant potential. *Am J Surg Pathol.* 2008; 32:269–27.
33. *Van Gorp T., Amant F., Neven P.* Vergote. Endometriosis and the development of malignant tumors of the pelvis. A review of literature. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2004; 18:349–71.
34. *Zweemer R.P., van Diest P.J., Verheijen R.H.* et al. Molecular evidence linking primary cancer of the fallopian tube to BRCA1 germline mutations // *Gynecol Oncol.* — 2000. — 76. — P. 45–50.