

DOI: 10.17650/1994-4098-2022-18-4-127-137



# Малигнизированные эндометриоз-ассоциированные овариальные и экстраовариальные неоплазии: обзор литературы

Х.Б. Котив<sup>1, 2</sup>, Т.В. Городнова<sup>1</sup>, О.Е. Лавринович<sup>1</sup>, И.В. Берлев<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России; Россия, 197758 Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68;

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России; Россия, 191015 Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41

**Контакты:** Христина Богдановна Котив [kotiv.onc@gmail.com](mailto:kotiv.onc@gmail.com)

Злокачественная трансформация эндометриозных гетеротопий развивается в 0,7–2,5 % случаев, из которых 75 % имеют овариальную локализацию, 25 % – экстраовариальную. Существует гипотеза о формировании малигнизированных эндометриоз-ассоциированных неоплазий (МЭАН) в очагах атипичного эндометриоза. В обзоре описаны механизмы канцерогенеза, клинко-морфологические особенности заболевания и принципы терапии. МЭАН обычно развиваются у молодых женщин, диагностируются на I–II стадии, в большинстве случаев представлены светлоклеточными и эндометриозными карциномами, но также описаны редкие гистологические типы. Мутации в генах *CTNNB1*, *PTEN*, *PIK3CA* и *ARID1A* часто выявляют при МЭАН. Лечение МЭАН не стандартизовано, отсутствуют проспективные рандомизированные исследования. Пациентки с овариальной локализацией МЭАН получают терапию, соответствующую стандартам лечения рака яичников. Больные с экстраовариальной локализацией представляют особую подгруппу пациенток, которым требуется персонализированный подход.

**Ключевые слова:** эндометриоз, рак яичника, эндометриоз-ассоциированный рак, эндометриоз-ассоциированные опухоли

**Для цитирования:** Котив Х.Б., Городнова Т.В., Лавринович О.Е., Берлев И.В. Малигнизированные эндометриоз-ассоциированные овариальные и экстраовариальные неоплазии: обзор литературы. Опухоли женской репродуктивной системы 2022;18(4):127–37. DOI: 10.17650/1994-4098-2022-18-4-127-137

## Malignant endometriosis-associated ovarian and extraovarian neoplasia (review of literature)

Kh.B. Kotiv<sup>1, 2</sup>, T.V. Gorodnova<sup>1</sup>, O.E. Lavrinovich<sup>1</sup>, I.V. Berlev<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup>N.N. Petrov National Medical Research Oncology Center, Ministry of Health of Russia; 68 Leningradskaya St., Pesochnyy Settlement, Saint Petersburg 197758, Russia;

<sup>2</sup>I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia; 41 Kirochnaya St., Saint Petersburg 191015, Russia

**Contacts:** Khristina Bogdanovna Kotiv [kotiv.onc@gmail.com](mailto:kotiv.onc@gmail.com)

Malignant transformation of endometrioid heterotopias develops in 0.7–2.5 % of cases; 75 % of cases have an ovarian localisation and 25 % an extraovarian one. As it has been suggested that malignant endometriosis-associated neoplasia (MEAN) is developed in foci of atypical endometriosis. The review describes the mechanisms of carcinogenesis, the clinical and morphological features of the disease, and the principles of therapy. MEAN usually occur in younger women, are detected at stages I–II, and are mostly represented by clear cell and endometrioid carcinomas, but rare histological types have also been described. *CTNNB1*, *PTEN*, *PIK3CA* and *ARID1A* mutations are often detected in MEAN. The treatment of MEAN is not standardised, there are no prospective randomized trials assessing treatment. Patients with ovarian MEAN receive therapy similar to epithelial ovarian cancer. Patients with extraovarian localisation represent a subgroup that of patients that may require a personalised approach.

**Keywords:** endometriosis, ovarian cancer, endometriosis-associated cancer, endometriosis-associated tumours

**For citation:** Kotiv Kh.B., Gorodnova T.V., Lavrinovich O.E., Berlev I.V. Malignant endometriosis-associated ovarian and extraovarian neoplasia (review of literature). Oukholi zhenskoy reproduktivnoy systemy = Tumors of female reproductive system 2022;18(4):127–37. (In Russ.). DOI: 10.17650/1994-4098-2022-18-4-127-137

**Введение**

Эндометриоидная болезнь (ЭБ) — хроническое прогрессирующее эстрогенозависимое воспалительное заболевание, характеризующееся разрастанием ткани, по морфологическим и функциональным свойствам подобной эндометрию. В структуре гинекологической патологии ЭБ находится на 3-м месте после воспалительных заболеваний и миомы матки. Частота ЭБ колеблется от 10 до 15 % и имеет тенденцию к неуклонному росту [1, 2]. Несмотря на то, что эндометриоз является доброкачественным заболеванием, он обладает типичными чертами злокачественных опухолей и характеризуется неконтролируемым инвазивным ростом, неоангиогенезом, снижением апоптоза, способностью формировать отдаленные импланты. Малигнизация очагов эндометриоза наблюдается в 0,7–2,5 % случаев [3–5]. В исследовании L.A. Brinton и соавт., включавшем 20 686 женщин, первоначально госпитализированных по поводу эндометриоза, было обнаружено двукратное повышение риска развития злокачественной опухоли яичников, который увеличился почти в 4 раза после периода наблюдения >10 лет [6, 7]. В последующем A. Melin и соавт., проанализировав данные 64 000 женщин с эндометриозом, установили повышенный риск рака яичников (РЯ) в группе в целом со стандартизованным показателем онкологической заболеваемости 1,43 (95 % доверительный интервал (ДИ) 1,19–1,71), но еще больший риск выявлен у женщин с длительным анамнезом болезни, со стандартизованным показателем онкологической заболеваемости 2,23 (95 % ДИ 1,36–6,44) [8]. Несмотря на то, что злокачественная трансформация очагов эндометриоза встречается редко, пациентки с длительно текущим заболеванием, по-видимому, имеют 2–3-кратное увеличение абсолютного риска РЯ в сравнении с популяционным [3, 6, 7, 9, 10].

Согласно нескольким эпидемиологическим исследованиям, эндометриоз не только повышает риск развития РЯ: ряд когортных исследований и исследований «случай—контроль» продемонстрировали также связь ЭБ с карциномой эндометрия, раком молочной и щитовидной железы, колоректальным раком, неходжкинской лимфомой и др. [11–15], однако клиническая значимость связи ЭБ с негинекологическими злокачественными новообразованиями (ЗНО) невысока [16].

**Гипотезы злокачественной трансформации эндометриоз-ассоциированных неоплазий**

Существует 2 гипотезы формирования малигнизированных эндометриоз-ассоциированных неоплазий (МЭАН): 1) эндометриоидные имплантаты трансформируются в злокачественную опухоль через стадию атипичного эндометриоза; 2) эндометриоз и ЗНО имеют общие, предрасполагающие к развитию этих заболеваний механизмы [12].

Гипотеза о малигнизации эндометриоидных гетеротопий впервые была предложена J.A. Sampson [17] в 1925 г. Он описал теоретическую трансформацию эндометриоза в злокачественную опухоль без возможности определения промежуточного состояния. Позднее, согласно данным гистопатологических исследований, было установлено, что МЭАН могут развиваться из атипичного эндометриоза, и только атипичный эндометриоз, а не эндометриоз вообще, является «предшественником» МЭАН. Впервые атипичный эндометриоз описали B. Czernobilsky и W.J. Morris в 1979 г. [18]. Это гетерогенное состояние, характеризующиеся гиперплазией эндометриальных желез с цитологической атипией или наличием атипичных клеток, по форме напоминающих шляпки гвоздей (hobnail-cells) в очагах эндометриоза [19]. В настоящее время выделяют 2 типа атипичного эндометриоза: негиперпластический тип, при котором выявляют клеточную атипию с аномальным ядерно-цитоплазматическим соотношением, и гиперпластический тип (аналогичный атипичной гиперплазии эндометрия), характеризующийся скоплением желез и клеточной стратификацией [20]. Атипичный эндометриоз обнаруживают в структуре удаленных эндометриом яичника в 12–35 % случаев в репродуктивном возрасте [21] и в 2–3 % случаев у женщин в перименопаузе [22]. Частота выявления атипичного эндометриоза в сочетании с МЭАН составляет 60–80 % [12, 21]. Малигнизация эндометриоза 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 *PTEN*, *CTNNB1*, *PIK3CA*, *ARID1A* и др.) и далее — в РЯ I типа [23]. Однако все еще недостаточно данных, подтверждающих эту модель канцерогенеза.

Согласно другой теории, у ЭБ и МЭАН имеются общие, предрасполагающие к развитию этих заболеваний механизмы и факторы: наследственные генетические полиморфизмы эстрогеновых (ER) и прогестероновых рецепторов (PR), а также важнейших ферментов их метаболизма, геномная нестабильность, иммунная/ангиогенная дисрегуляция, устойчивость к апоптозу. Несколько исследований продемонстрировали, что микроокружение эндометриоза и МЭАН имеет сходные медиаторы и цитокины [12].

**Генетические альтерации**

Установлены молекулярные пути, которые могут объяснить трансформацию эндометриоза в атипичную форму и развитие МЭАН. Независимые исследования с применением секвенирования нового поколения выявили мутации-драйверы РЯ (например, в генах *PIK3CA*, *KRAS*) в эпителиальных клетках очагов овариального

и экстраовариального эндометриоза [24–26]. Примечательно, что эпителиальные клетки гистологически интактного эндометрия у женщин с эндометриозом или без него также демонстрировали аналогичный профиль мутаций [26] (например, мутации-драйверы *PIK3CA*, *KRAS*), а частота мутантных аллелей сопоставима с частотой, обнаруженной в очагах эндометриоза [25, 26]. Вполне вероятно, что для развития МЭАН необходимы «накопление» мутаций и наличие дополнительных факторов риска, например гиперэстрогении [27].

Эстрадиол (E2), действующий в первую очередь через свой рецептор ER3, является главным регулятором всех ключевых патологических процессов при ЭБ: усиливает «выживаемость» имплантов и поддерживает воспалительную реакцию [28]. Гиперэстрогения оказывает влияние на внутриматочный эндометрий и на эпителий очагов эндометриоза, в том числе на эндометриальные мезенхимальные прогениторные/стволовые клетки, и заключается в ER3-опосредованной активации воспаления и развитии резистентности к прогестерону [29]. Резистентность к прогестерону приводит к дефектам дифференцировки как клеток эндометрия, так и очагов эндометриоза [30]. Важной биологической особенностью эндометриальных стромальных прогениторных/стволовых клеток является то, что они содержат многочисленные специфические эпигенетические дефекты, которые способствуют избыточной продукции E2 и сверхэкспрессии стероидных рецепторов ER3, которые опосредуют интенсивный и индуцированный E2 воспалительный процесс, включающий гиперпродукцию цитокинов и простагландинов [28, 29]. Интенсивное воспаление, резистентность к прогестерону и высокие уровни E2 приводят к высокой пролиферативной активности и увеличению количества мутаций-драйверов в эндометриоидных гетеротопиях.

Канцерогенез МЭАН основан на активации PI3K–АКТ–mTOR-сигнального пути (мутации в генах *PIK3CA* и *PTEN*) и инактивации субъединицы ARID1A (BAF250A) комплекса ремоделирования хроматина SWI/SNF, активации WNT/β-катенинового сигнального пути (мутация в гене *CTNNB1*), а также, по данным некоторых исследований, на нарушении репарации ошибочно спаренных нуклеотидов (MMR) и MAPK-сигнального пути (мутация *KRAS*).

**1. Хроматин-ремоделирующий комплекс SWI/SNF.** Является важным мультибелковым комплексом, регулирующим транскрипцию генов. Комплекс SWI/SNF состоит из 15 субъединиц и включает семейство ARID (AT-rich interaction domain containing). Примечательно, что компоненты комплекса ремоделирования хроматина SWI/SNF, в частности ARID1A и ARID2, мутированы в ~20 % всех видов злокачественных опухолей [31]. Большинство генетических дефектов *ARID1A*

представлены нонсенс-мутациями и изменениями, приводящими к нарушению рамки считывания.

Потеря функции ARID1A является ранним молекулярным событием в развитии большинства светлоклеточных и эндометриоидных карцином в очагах эндометриоза [32]. При секвенировании генома выявлена соматическая мутация *ARID1A* (потеря белка BAF250a) в образцах МЭАН (в светлоклеточных карциномах – в 46–57 % случаев, в эндометриоидных – в 30 % случаев [33, 34]) и в прилежащем атипичном эндометриозе (в 67–80 % случаев) [20, 33–35], но не в отдаленных эндометриоидных гетеротопиях этой же пациентки [33, 34]. В исследовании A.N. Minlikeeva и соавт. доказано, что наличие мутации *ARID1A* в МЭАН не является фактором, влияющим на прогноз заболевания [36]. В экспериментальных моделях яичников мышей делеции *ARID1A* и *PTEN* приводили к развитию эндометриоидной карциномы [34], а делеция *ARID1A* и активирующая мутация *PIK3CA* – к развитию овариальной карциномы, похожей на светлые клетки [37].

**2. PI3K–АКТ–mTOR-сигнальный путь.** Является одним из основных внутриклеточных путей, интегрирующих митогенные и антиапоптотические стимулы. В настоящее время фосфатидилинозитол-3-киназа (phosphatidylinositol-3-kinase, PI3K) рассматривается как один из важнейших регуляторных белков, находящихся на пересечении разных сигнальных путей и контролирующих ключевые функции клетки. PI3K мутирована при различных видах рака, включая карциномы эндометрия, шейки матки и яичников [38]. Кроме того, PI3K играет важную роль в патогенезе светлоклеточных карцином яичников [39, 40], а путь PI3K–АКТ–mTOR является потенциальной мишенью для лечения светлоклеточных карцином. По данным исследований, мутации *PIK3CA*, гена каталитической субъединицы PI3K, встречаются в 20–43 % случаев эндометриоидного и светлоклеточного РЯ [39, 41]. М. Ishikawa и соавт. обнаружили мутацию *PIK3CA* с.H1047R в эпителии очагов эндометриоза, прилежащих к светлоклеточной карциноме яичников, в 90 % случаев [41].

Опухолевый супрессор PTEN, расположенный на хромосоме 10q23.3, является антагонистом PI3K. В соответствии с гипотезой канцерогенеза Кнудсона потеря гетерозиготности (LOH) на 10q23 часто сосуществует с соматическими мутациями *PTEN*, и в сочетании это приводит к активации молекулярного пути PI3K–АКТ, который играет ключевую роль в регуляции клеточного гомеостаза. Активированный АКТ модулирует экспрессию нескольких генов, вовлеченных в прогрессию клеточного цикла и подавление апоптоза. Соматические мутации *PTEN* были также обнаружены в эндометриоидных и светлоклеточных карциномах и в очагах эндометриоза [23, 42].

**3. RAS/MAPK/ERK-сигнальный путь.** Семейство RAS (retrovirus associated DNA sequences) включает

3 гена: *KRAS*, *HRAS*, *NRAS*. Первые 2 гена получили название от своих гомологов, выделенных из линий вирусов мышинной саркомы Kirsten и Harvey, последний был идентифицирован в клеточной линии нейробластомы. Белки RAS активируют широкий спектр сигнальных путей с множеством эффекторных белков, включая Raf/ERK и PI3K/AKT [43, 44]. ERK1/2 (extracellular signal-regulated kinases) имеют несколько субстратов, включая эпидермальный фактор роста (EGF) и ER [43]. Они функционируют как внутриклеточные переключатели в каскадах сигнальной трансдукции, которые регулируют пролиферацию, апоптоз и дифференцировку. Активация RAS регулируется рецепторной тирозинкиназой EGFR. При активации *KRAS* за счет мутации терапия моноклональными антителами — ингибиторами EGFR неэффективна. Экспрессия *KRAS* в эутопическом эндометрии выявлена у пациенток с ЭБ [24, 45, 46]. С. Stewart и соавт. продемонстрировали, что мутация *KRAS* была выявлена в 29 % случаев эндометриоз-ассоциированной эндометриоидной аденокарциномы и в 3 % опухолей, не имеющих такой ассоциации [47].

**4. Репарация ДНК, контроль клеточного цикла.** Ген опухолевого супрессора *TP53* кодируют фосфопротеины, участвующие в регуляции клеточной пролиферации, апоптоза и дифференцировки. Большинство мутаций *TP53* в ДНК-связывающем домене являются миссенс-мутациями, которые подавляют транскрипционную активность p53. В нескольких опубликованных исследованиях сообщили об отсутствии или очень низкой частоте мутаций *TP53* при светлоклеточной карциноме яичника [23, 48].

Микросателлитная нестабильность (MSI) — это тип геномной нестабильности, которая обусловлена недостатком репарации несоответствий ДНК (MMR), что приводит к неспособности исправлять ошибки, возникающие во время репликации повторяющихся последовательностей ДНК. Если MMR нарушена, клетки будут накапливать большое количество мутаций, которые могут привести к злокачественным трансформациям и в итоге к образованию опухоли с гипермутированным фенотипом. Е. Gras и соавт. выявили MSI в 7 (12,5 %) из 56 случаев эндометриоидных и светлоклеточных карцином [49]. Недавно С.С. Zhao и соавт. продемонстрировали, что отсутствие дефектов в системе MMR ассоциируется с более высокими показателями выживаемости при РЯ [50]. Т. Grassi и соавт. обнаружили, что экспрессия MSH2 была выше в эндометриоидных гетеротопиях, чем в эутопическом эндометрии, что указывает на роль MSH2 в стимулировании клеточной пролиферации на фоне окислительного стресса [51].

**5. Молекулярный каскад Wnt/β-катенин.** Аберрантная активация Wnt/β-катенин-каскада играет важную роль в развитии многих видов злокачественных опухолей. Часто такая активация связана с мутацией

каких-либо участников сигнального пути, такой как, например, мутация генов *APC* и *CDH1*, кодирующего E-кадгерин, в случае рака толстой кишки и медуллобластомы, мутации гена *CTNNB1* в экзоне 3 при гепатоцеллюлярной карциноме [52]. По данным последних исследований, мутация гена *CTNNB1* (расположенного на 3p21), кодирующего β-катенин, обнаружена при МЭАН. β-катенин играет важную роль в функциональной деятельности как APC, так и E-кадгерина. β-катенин является компонентом комплекса E-кадгерин-катенин, который участвует в клеточной дифференцировке и поддержании нормальной архитектуры тканей. β-катенин также важен для трансдукции сигналов, причем повышенные цитоплазматические и ядерные уровни активируют транскрипцию через путь LEF/Tcf. Белок APC снижает уровень β-катенина, взаимодействуя с гликогенсинтазной киназой 3b (GSK-3b), индуцирует фосфорилирование серин-треониновых остатков, кодируемых экзоном 3 *CTNNB1*, и его деградацию через убиквитин-протеасомный путь. Мутации в экзоне 3 *CTNNB1* встречаются в 38–50 % случаев МЭАН и приводят к стабилизации белка β-катенина, его цитоплазматическому и ядерному накоплению и последующему участию в сигнальной трансдукции и транскрипционной активации через образование комплексов с ДНК-связывающими белками [53]. Ряд исследований показали, что β-катенин является ключевым модулятором пролиферации и выживания опухолевых клеток. Также было обнаружено, что данный белок способен поддерживать рост опухоли путем стимуляции ангиогенеза за счет участия в регуляции экспрессии эндотелиального фактора роста сосудов (VEGF) [54].

М.Г. Del Carmen и соавт. продемонстрировали, что МЭАН ассоциируется со сверхэкспрессией VEGF, и вариации в экспрессии VEGF в образцах тканей атипичного эндометриоза могут быть обусловлены злокачественной трансформацией [55].

#### Клинико-морфологические особенности малигнизированных эндометриоз-ассоциированных неоплазий

В 25 % наблюдений МЭАН имеют экстраовариальную локализацию, в 75 % случаев — овариальную [56, 57].

Еще в 1980 г. G. Mostoufizadeh и R. Scully изучали злокачественные опухоли в очагах эндометриоза внеяичниковой локализации [58]. Они описали 35 наблюдений МЭАН, при этом 13 опухолей были локализованы в ректовагинальной перегородке, в 4 наблюдениях в патологический процесс преимущественно было вовлечено влагалище, в 3 — мочевого пузыря, остальные были описаны как опухоли, поражающие маточные трубы, параметрий, тонкую и толстую кишку, тело и шейку матки, вульву, крестцово-маточные связки, пупочную область и лимфатические узлы. В литературе описаны



клинические случаи малигнизации экстраовариальных эндометриоидных гетеротопий в рубце брюшной стенки после кесарева сечения [59], в рубце после эпизиотомии [60], в порт-сайт-зоне [61], ректовагинальной перегородке [62, 63], дугласовом пространстве [64], крестцово-маточных связках, боковой стенке таза [64], широкой связке матки [64], параметрии [64], мочевом пузыре [65] и в желудочно-кишечном тракте (в брыжейке сигмовидной кишки [66], ректосигмоидном отделе [67, 68], толстой кишке [69]). Также описаны случаи экстраовариальной злокачественной трансформации эндометриоза после тотальной абдоминальной гистерэктомии и двусторонней сальпингоофорэктомии [70].

По сведениям U. Ulrich и соавт., при инфильтративном эндометриозе колоректальный отдел поражается в 78 % наблюдений (так называемые эндометриоз-ассоциированные кишечные опухоли, EAITs) [71]. В литературе описано 50 случаев МЭАН кишечника, и большинство из них было обнаружено у женщин в возрасте 35–50 лет [72]. Наиболее часто были поражены сигмовидная и прямая кишка (до 72 % случаев), далее за ними по частоте следуют тонкая кишка, ободочная кишка и аппендикс. Описан случай метакронной трансформации очагов эндометриоза тонкой и прямой кишки у 1 пациентки [73]. Основные клинические проявления заболевания схожи с таковыми ЗНО толстой кишки. Абдоминальная и/или тазовая боль является наиболее распространенным симптомом [62, 64], также пациентки отмечают дисхезию, глубокую диспареунию, гематохезию, ректоррагию или мелену. Реже МЭАН клинически манифестируют с симптомов острого живота, обусловленных перфорацией опухоли или кишечной непроходимостью [62, 72]. Иногда пациентки отмечают циклические кишечные симптомы, которые ошибочно трактуются как синдром раздраженного кишечника [68].

МЭАН мочевыводящих путей часто протекают бессимптомно или манифестируют неспецифическими симптомами [74]. Основные клинические проявления заключаются в изменении частоты мочеиспускания, недержании мочи и гематурии, что является основанием для проведения цитологического исследования мочи и цистоскопии с биопсией [72].

МЭАН в абдоминальном хирургическом рубце — редкое, но агрессивное заболевание, в литературе представлено около 50 наблюдений. В среднем заболевание манифестирует через 19 лет после перенесенной операции на матке (в объеме гистерэктомии или миомэктомии, а также после кесарева сечения или хирургического лечения по поводу перфорации матки) [72].

Эндометриоз и РЯ имеют общие, предрасполагающие к их развитию факторы, такие как раннее менархе, поздняя менопауза, короткий менструальный цикл, бесплодие. Клинические проявления МЭАН овариальной локализации аналогичны таковым РЯ.

Для МЭАН яичников характерно раннее начало заболевания, в среднем на 5–10 лет раньше в сравнении со спорадическим РЯ [11, 12]. По данным исследований, риск малигнизации эндометриоидных гетеротопий значительно повышается при эндометриомах >9 см, у пациенток старше 42 лет, при длительности заболевания >5 лет, при повышении уровня онкомаркера Ca-125 [11, 75, 76].

Магнитно-резонансная томография остается методом выбора для оценки структуры очагов эндометриоза и определения потенциала злокачественности. Наличие солидного компонента, пристеночных узлов, септ, ограничение диффузии солидных компонентов на DWI и потеря классической эндометриоидной тени T2 могут быть признаками злокачественной опухоли. Уровень онкомаркера Ca-125 может быть повышен при эндометриозе, однако повышение >200 МЕ/мл является критерием МЭАН [77, 78]. Высокочувствительный и специфичный молекулярный биомаркер HE4 — дополнительный лабораторный инструмент, который может быть эффективным при дифференциальной диагностике ЭБ и МЭАН [79].

В большинстве случаев МЭАН диагностируют на I–II стадии заболевания [10, 80]. Основными гистологическими типами МЭАН являются эндометриоидные, светлоклеточные и серомуцинозные карциномы [81]. Вообще, светлоклеточные и эндометриоидные морфологические типы РЯ встречаются редко и составляют 10 % всех злокачественных эпителиальных опухолей яичника [82]. M.S. Wilbur и соавт. продемонстрировали, что в когорте больных РЯ 26 % пациенток с эндометриоидными ЗНО и 21 % пациенток со светлоклеточными карциномами имели сопутствующий эндометриоз, в то время как частота встречаемости эндометриоза у пациенток с другими гистологическими типами РЯ составляла <6 % [9]. Эндометриоидные аденокарциномы, ассоциированные с эндометриозом, в своей структуре содержат участки эндометриоидной аденофибромы, эндометриоидной пограничной опухоли и атипичного эндометриоза. Кроме того, обнаружение прямого перехода от атипичного эндометриоза яичников до карциномы подтверждается обнаружением общих молекулярных изменений как в опухоли, так и в прилежащем эндометриозе [3, 81].

В эндометриоидных опухолях, ассоциированных с эндометриозом, обнаруживают активацию WNT/ $\beta$ -катенинового сигнального пути (мутация *CTNNB1* в 16–53 % случаев), PI3K-сигнального каскада (мутация в гене *PIK3CA* в 40 % случаев, в гене *PTEN* — в 14–20 %), MAPK-сигнального пути (мутация *KRAS* в 33 % случаев), а также инактивацию субъединицы ARID1A (BAF250A) комплекса ремоделирования хроматина SWI/SNF в 30–55 % случаев [24, 25, 39, 48, 83–85]. Светлоклеточные опухоли, ассоциированные с эндометриозом, в 40–50 % случаев связаны с инактивирующими

мутациями в *ARID1A*, часто встречаются мутации *PIK3CA*, в то время как мутации *KRAS* (10 %), *TP53* (<10 %) и *MMRd* (0–6 %) встречаются редко [23, 81]. Серомуцинозные опухоли в 1/3 наблюдений обнаруживают в очагах эндометриоза. Эти опухоли экспрессируют цитокератины (СК) 7+, СК20–, CDX2–, WT1–, а также ER и PR, что очень напоминает иммунопрофиль эндометриоидных и светлоклеточных карцином. В отличие от серомуцинозных опухолей, муцинозные опухоли кишечного типа не экспрессируют ER и PR [23]. Меньше известно о более редких эндометриоз-ассоциированных опухолях яичников, включая эндометриоидную стромальную саркому, мезодермальную (мюллерову) аденосаркому и карциносаркому [3]. Эти опухоли также редко возникают в экстраовариальных очагах эндометриоза. Внематочные low-grade эндометриальные стромальные саркомы демонстрируют цитогенетические изменения, аналогичные их маточным аналогам, включая перестройки JAZF1/SUZ12, что указывает на общий патогенез [86]. Пограничные эндометриоидные и светлоклеточные опухоли также ассоциированы с эндометриозом, но встречаются гораздо реже [23].

Критерии, предложенные для установления МЭАН, включают: 1) выявление карциномы и эндометриоза в пределах одного яичника; 2) сходство гистологических паттернов; 3) исключение второй злокачественной опухоли; 4) подтвержденную морфологическую взаимосвязь между доброкачественным и злокачественным эпителием в пределах очага эндометриоза [12].

### Принципы терапии, прогноз

Лечение МЭАН овариальной локализации проводится в соответствии со стандартами терапии РЯ [87, 88]. Рекомендовано выполнять первичную циторедуктивную операцию в оптимальном объеме при наличии условий. Органосохраняющее хирургическое лечение допустимо только у пациенток с эндометриоидным РЯ IA и IC1 стадии, не рекомендовано при светлоклеточной карциноме [87]. Несмотря на то, что светлоклеточный гистологический тип РЯ характеризуется неблагоприятным прогнозом [89], в исследованиях доказано, что при I стадии заболевания органосохраняющая операция не повышает риск рецидива и не снижает показатели выживаемости в сравнении с радикальной операцией у данной категории пациенток [90, 91]. При эндометриоидном РЯ IA и IB стадии адъювантная химиотерапия не показана [87]. Применение карбоплатина в комбинации с паклитакселом, доцетакселом или липосомальным доксорубицином целесообразно при светлоклеточном и эндометриоидном гистологическом типе. Возможно назначение гормональной терапии ингибиторами ароматазы (анастрозол, летрозол, эксеместан), тамоксифеном при эндометриоидной карциноме, но не при светлоклеточном гистологическом

типе [88]. Для терапии больных карциносаркомой рекомендована комбинация ифосфамида с карбоплатином, цисплатином или паклитакселом [88].

В последнее время научные исследования направлены на поиск молекулярных маркеров — предикторов эффективности лекарственной терапии. Мутация *ARID1A* способствует развитию резистентности к платиносодержащей химиотерапии и модуляторам ER [92]. Т. Kuroda и соавт. показали высокую эффективность гемцитабина при выявлении мутации *ARID1A* у больных светлоклеточным РЯ [93]. В настоящее время проводится рандомизированное многоцентровое клиническое исследование II фазы по оценке эффективности добавления пембролизумаба к стандартной химиотерапии 1-й линии (исследование NEOPEMBROV, NCT03275506) у больных распространенным РЯ с микросателлитной нестабильностью, которая определяется в том числе при МЭАН. Также проводятся 2 исследования II фазы по оценке эффективности EZH2-ингибитора таземетостата (NCT05023655) и комбинации (NCT04065269) ATR-ингибитора (AZD6738) с PARP-ингибитором (олапариб) при наличии мутации *ARID1A*. В исследовании NCT05082025 у больных ER+ и/или PR+ РЯ при выявлении мутации *PIK3CA* и/или *PTEN* изучают эффективность PI3K-ингибитора копанлисиба в комбинации с фулвестрантом.

МЭАН экстраовариальной локализации — редкое состояние, и его лечение не стандартизировано. Выдвинута гипотеза, что МЭАН экстраовариальной локализации по биологическим характеристикам заболевания подобны карциноме эндометрия [57]. Микроскопически и по молекулярному профилю эндометриоидные карциномы схожи с ее эндометриальным аналогом [81, 85, 94]. Несмотря на отсутствие единого мнения о тактике лечения МЭАН экстраовариальной локализации, первичная циторедуктивная операция с резекцией всех макроскопически выявляемых поражений должна быть выполнена при наличии объективных условий [72]. По данным исследований [71, 95, 96], оптимальное лечение включает радикальную операцию с последующей адъювантной лучевой терапией, особенно у пациенток с изолированным поражением малого таза [95, 96].

Роль химиотерапии менее ясна. В обзоре литературы, проведенном L. Benoit и соавт., авторы пришли к выводу, что эффект химиотерапии минимален, учитывая ее ограниченную эффективность при раке эндометрия [57]. При анализе клинических случаев послеоперационная химиотерапия обычно состояла из комбинации карбоплатина и паклитаксела и демонстрировала меньшую эффективность в сравнении с таковой при РЯ [95, 96]. Для оценки эффективности неадъювантной химиотерапии при распространенном заболевании, а также гормональной терапии у пациенток с ER+/PR+ опухолями необходимы дополнительные

исследования [95, 96]. Е. Kondo и соавт. представили клинический случай высокой эффективности химиотерапии у больной МЭАН экстраовариальной локализации [97]. В анамнезе у пациентки выполнена гистераднексэктомия по поводу фибромиомы и ЭБ. После 8 лет менопаузальной гормонотерапии у пациентки выявлена 50 мм эндометриоидная карцинома влагалища с инвазией в мочевого пузыря, прямую кишку, тонкую кишку, распространяющаяся на левую боковую стенку таза. От хирургического лечения в объеме тотальной экзентерации малого таза пациентка отказалась и получила 6 курсов химиотерапии по схеме карбоплатин (AUC6) + паклитаксел (175 мг/м<sup>2</sup>), зарегистрирован полный ответ. Через 11 лет у пациентки выявлен рецидив во влагалище. Выполнено удаление рецидивного узла с сохранением мочевого пузыря, прямой кишки и тонкой кишки. При патоморфологическом исследовании опухоль была представлена светлоклеточной карциномой, ассоциированной с эндометриозом.

При анализе клинических случаев МЭАН мочевого пузыря обнаружено, что лечение у большинства пациенток заключалось в выполнении радикальной цистэктомии или экзентерации с тазовой лимфаденэктомией, часто с последующей химиотерапией платиносодержащими препаратами (монотерапия карбоплатином или комбинация карбоплатина с паклитакселом или цисплатина с эпидоксорубицином и паклитакселом) [72]. Некоторым пациенткам выполнена адъювантная лучевая терапия [98].

Лечение МЭАН рубцов заключалось в обширной резекции брюшной стенки с реконструкцией сетчатым протезом или аутологичным кожно-мышечным трансплантатом, лекарственной терапии платиносодержащими препаратами (комбинация карбоплатина с паклитакселом, монотерапия цисплатином или комбинация цисплатина с циклофосфамидом) и иногда лучевой терапии. У некоторых пациенток объем операции расширяли и дополнительно выполняли гистераднексэктомию и оментэктомию [72].

При оценке показателей выживаемости больных МЭАН в исследованиях получены противоречивые результаты. В метаанализе H.S. Kim и соавт. не выявлены различия в показателях выживаемости без прогрессирования в группе МЭАН овариальной локализации в сравнении с РЯ [10], также эндометриоз не оказывает влияния на общую выживаемость пациенток со светлоклеточным гистологическим типом МЭАН [10, 99]. При анализе онкологических исходов E.S. Paik и соавт. пришли к выводу, что МЭАН не являются значимым прогностическим фактором [100].

Однако в метаанализе P. Chen и соавт. (2022), включавшем 21 исследование с участием 38 641 пациентки, продемонстрированы значительные различия в общей выживаемости (отношение рисков 0,67; 95 % ДИ 0,55–0,80;  $p < 0,001$ ) и выживаемости без прогрессирования

(отношение рисков 0,58; 95 % ДИ 0,42–0,81;  $p = 0,001$ ) у пациенток с МЭАН овариальной локализации в сравнении со sporadическим РЯ ( $p < 0,05$ ) [101]. Также более высокий показатель общей выживаемости при МЭАН показан в метаанализе B. Yang и соавт. [80]. В другом исследовании показатель времени без проявления заболевания был значимо выше у пациенток с МЭАН овариальной локализации (51,9 мес) в сравнении со sporadическим РЯ (30,5 мес) [102].

Прогноз при МЭАН экстраовариальной локализации зависит от стадии, 5-летняя выживаемость варьирует от 82 до 100 % для пациенток с локализованной опухолью и от 0 до 12 % для пациенток с диссеминированным заболеванием [72].

### Заключение

Несмотря на то, что риск развития МЭАН у женщин с эндометриозом повышен в 2–3 раза в сравнении с популяционным, злокачественная трансформация гетеротопий наблюдается нечасто (в 0,7–2,5 % случаев). Среди всех случаев МЭАН на овариальную локализацию приходится 75 % наблюдений, на экстраовариальную – 25 %. Не установлено, возникает ли МЭАН в результате злокачественной трансформации эндометриоидных гетеротопий через промежуточное поражение (атипичный эндометриоз) или эндометриоз и рак имеют общие механизмы, предрасполагающие к развитию этих заболеваний [12].

Возможность малигнизации эндометриоидных гетеротопий имеет большое клиническое значение. ЗНО яичников являются лидирующей причиной летального исхода среди злокачественных опухолей репродуктивной системы. Из-за отсутствия специфических клинических проявлений около 75 % случаев карцином яичника выявляют на III–IV стадиях. Не разработан скрининг для ЗНО яичников. В рандомизированных клинических исследованиях при выполнении скрининга (трансвагинальное ультразвуковое исследование и оценка уровня онкомаркера Ca-125) установлена такая же частота смерти от РЯ, как при традиционном наблюдении [103]. Теоретически хирургическое и гормональное лечение эндометриоза может снизить риск развития МЭАН, однако на сегодняшний день нет данных, подтверждающих такое заключение. Необходимо стратифицировать риск малигнизации эндометриом и своевременно принимать решение о хирургическом лечении. Разработаны алгоритмы и схемы для определения вероятности малигнизации опухолей яичника (например, индекс ROMA, RMI, O-RADS, ADNEX, IOTA). По данным исследований, риск малигнизации гетеротопий значительно повышен при эндометриомах >9 см, у пациенток старше 42 лет, при длительности заболевания >5 лет, повышении уровня онкомаркера Ca-125 [11, 75, 76]. Больные МЭАН овариальной локализации часто моложе, имеют более

раннюю стадию заболевания и более высокие показатели выживаемости по сравнению с больными спорадическим РЯ. Лечебная тактика овариальных МЭАН аналогична стандартам терапии РЯ.

Особую подгруппу представляют пациентки с МЭАН экстраовариальной локализации. Существуют определенные трудности диагностики заболевания в связи с отсутствием патогномичных симптомов и органоспецифичности. Лечение больных не стандартизовано. В литературе описаны различные подходы в зависимости от особенностей локализации заболевания.

В последнее время научные исследования направлены на поиск молекулярных маркеров — предикторов эффективности лекарственной терапии. Мутации в генах *CTNNB1*, *PTEN*, *PIK3CA* и *ARID1A* часто выявляют при МЭАН. Продолжаются исследования по оценке эффективности химиотерапии, а также иммунотерапии и таргетной терапии при генетических дефектах в *PTEN*, *PIK3CA*, *ARID1A* и *MMR*.

Необходимы проспективные рандомизированные исследования для оптимизации программы лечения, скрининга и профилактики МЭАН у пациенток с ЭБ.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Nezhat F., Datta M.S., Hanson V. et al. The relationship of endometriosis and ovarian malignancy: a review. *Fertil Steril* 2008;90(5):1559–70. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2008.08.007
2. Sayasneh A., Tsivos D., Crawford R. Endometriosis and ovarian cancer: a systematic review. *ISRN Obstet Gynecol* 2011;2011:140310. DOI: 10.5402/2011/140310
3. Matias-Guiu X., Stewart C.J.R. Endometriosis-associated ovarian neoplasia. *Pathology* 2018;50(2):190–204. DOI: 10.1016/j.pathol.2017.10.006
4. Van Gorp T., Amant F., Neven P. et al. Endometriosis and the development of malignant tumours of the pelvis. A review of literature. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2004;18(2): 349–71. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2003.03.001
5. Gadducci A., Lanfredini N., Tana R. Novel insights on the malignant transformation of endometriosis into ovarian carcinoma. *Gynecol Endocrinol* 2014;30(9):612–7. DOI: 10.3109/09513590.2014.926325
6. Brinton L.A., Gridley G., Persson I. et al. Cancer risk after a hospital discharge diagnosis of endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 1997;176(3):572–9. DOI: 10.1016/s0002-9378(97)70550-7
7. Brinton L.A., Lamb E.J., Moghissi K.S. et al. Ovarian cancer risk associated with varying causes of infertility. *Fertil Steril* 2004;82(2):405–14. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2004.02.109
8. Melin A., Sparén P., Persson I., Bergqvist A. Endometriosis and the risk of cancer with special emphasis on ovarian cancer. *Hum Reprod* 2006;21(5):1237–42. DOI: 10.1093/humrep/dei462
9. Wilbur M.A., Shih I.M., Segars J.H., Fader A.N. Cancer Implications for Patients with Endometriosis. *Semin Reprod Med* 2017;35(1):110–6. DOI: 10.1055/s-0036-1597120
10. 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. *Br J Cancer* 2014;110(7):1878–90. DOI: 10.1038/bjc.2014.29
11. Dahiya A., Sebastian A., Thomas A. et al. Endometriosis and malignancy: The intriguing relationship. *Int J Gynaecol Obstet* 2021;155(1):72–8. DOI: 10.1002/ijgo.13585
12. Krawczyk N., Banyas-Paluchowski M., Schmidt D. et al. Endometriosis-associated Malignancy. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2016;76(2):176–81. DOI: 10.1055/s-0035-1558239
13. Gandini S., Lazzaroni M., Peccatori F.A. et al. The risk of extra-ovarian malignancies among women with endometriosis: A systematic literature review and meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol* 2019;134:72–81. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2018.12.009
14. Mogensen J.B., Kjaer S.K., Møllemlær L., Jensen A. Endometriosis and risks for ovarian, endometrial and breast cancers: A nationwide cohort study. *Gynecol Oncol* 2016;143(1):87–92. DOI: 10.1016/j.ygyno.2016.07.095
15. Kok V.C., Tsai H.J., Su C.F., Lee C.K. The risks for ovarian, endometrial, breast, colorectal, and other cancers in women with newly diagnosed endometriosis or adenomyosis: a population-based study. *Int J Gynecol Cancer* 2015;25(6):968–76. DOI: 10.1097/IGC.0000000000000454
16. Ulrich U., Buchweitz O., Greb R. et al. Interdisciplinary S2k Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Endometriosis: Short Version — AWMF Registry No. 015-045, August 2013. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2013;73(9):890–8. DOI: 10.1055/s-0033-1350810
17. Sampson J.A. Metastatic or embolic endometriosis, due to the menstrual dissemination of endometrial tissue into the venous circulation. *Am J Pathol* 1927;3(2):93–110.43.
18. Czernobilsky B., Morris W.J. A histologic study of ovarian endometriosis with emphasis on hyperplastic and atypical changes. *Obstet Gynecol* 1979;53(3):318–23.
19. Schmidt D., Ulrich U. Endometriosis-related ovarian tumors. *Pathologe* 2014;35(4):348–54. DOI: 10.1007/s00292-014-1949-4
20. Stamp J.P., Gilks C.B., Wesseling M. et al. BAF250a expression in atypical endometriosis and endometriosis-associated ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2016;26(5):825–32. DOI: 10.1097/IGC.0000000000000698
21. Varma R., Rollason T., Gupta J.K., Maher E.R. Endometriosis and the neoplastic process. *Reproduction* 2004;127(3):293–304. DOI: 10.1530/rep.1.00020
22. Vercellini P., Viganò P., Buggio L. et al. Perimenopausal management of ovarian endometriosis and associated cancer risk: When is medical or surgical treatment indicated? *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2018;51:151–68. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2018.01.017
23. Kurman R.J., Shih I.M. The dualistic model of ovarian carcinogenesis: revisited, revised, and expanded. *Am J Pathol* 2016;186(4):733–47. DOI: 10.1016/j.ajpath.2015.11.011
24. Anglesio M.S., Papadopoulos N., Ayhan A. et al. Cancer-associated mutations in endometriosis without cancer. *N Engl J Med* 2017;376(19):1835–48. DOI: 10.1056/NEJMoa1614814
25. Li X., Zhang Y., Zhao L. et al. Whole-exome sequencing of endometriosis identifies frequent alterations in genes involved in cell adhesion and chromatin-remodeling complexes. *Hum Mol Genet* 2014;23(22):6008–21. DOI: 10.1093/hmg/ddu330
26. Suda K., Nakaoka H., Yoshihara K. et al. Clonal expansion and diversification of cancer-associated mutations in endometriosis and normal endometrium. *Cell Rep* 2018;24(7):1777–89. DOI: 10.1016/j.celrep.2018.07.037
27. Kim J.J., Kurita T., Bulun S.E. Progesterone action in endometrial cancer, endometriosis, uterine fibroids, and breast cancer. *Endocr Rev* 2013;34(1):130–62. DOI: 10.1210/er.2012-1043
28. Dyson M.T., Kakinuma T., Pavone M.E. et al. Aberrant expression and localization of deoxyribonucleic acid methyltransferase 3B



- in endometriotic stromal cells. *Fertil Steril* 2015;104(4):953–963. e2. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2015.06.046
29. Bulun S.E., Monsivais D., Kakinuma T. et al. Molecular biology of endometriosis: from aromatase to genomic abnormalities. *Semin Reprod Med* 2015;33(3):220–4. DOI: 10.1055/s-0035-1554053
  30. Attia G.R., Zeitoun K., Edwards D. et al. Progesterone receptor isoform A but not B is expressed in endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85(8):2897–902. DOI: 10.1210/jcem.85.8.6739
  31. Biegel J.A., Busse T.M., Weissman B.E. SWI/SNF chromatin remodeling complexes and cancer. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2014;166C(3):350–66. DOI: 10.1002/ajmg.c.31410
  32. Ayhan A., Mao T.L., Seckin T. 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;22(8):1310–5. DOI: 10.1097/IGC.0b013e31826b5dce
  33. Jones S., Wang T.L., Shih I.M. et al. Frequent mutations of chromatin remodeling gene *ARID1A* in ovarian clear cell carcinoma. *Science* 2010;330(6001):228–31. DOI: 10.1126/science.1196333
  34. Mao T.L., Shih I.M. The roles of ARID1A in gynecologic cancer. *J Gynecol Oncol* 2013;24(4):376–81. DOI: 10.3802/jgo.2013.24.4.376
  35. Nishikimi K., Kiyokawa T., Tate S. et al. ARID1A expression in ovarian clear cell carcinoma with an adenofibromatous component. *Histopathology* 2015;67(6):866–71. DOI: 10.1111/his.12721
  36. 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;26(9):1470–73. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-17-0367
  37. Chandler R.L., Damrauer J.S., Raab J.R. et al. Coexistent ARID1A–PIK3CA mutations promote ovarian clear-cell tumorigenesis through pro-tumorigenic inflammatory cytokine signalling. *Nat Commun* 2015;6:6118. DOI: 10.1038/ncomms7118
  38. Husseinzadeh N., Husseinzadeh H.D. mTOR inhibitors and their clinical application in cervical, endometrial and ovarian cancers: a critical review. *Gynecol Oncol* 2014;133(2):375–81. DOI: 10.1016/j.ygyno.2014.02.017
  39. Kuo K.T., Mao T.L., Jones S. et al. Frequent activating mutations of *PIK3CA* in ovarian clear cell carcinoma. *Am J Pathol* 2009;174(5):1597–601. DOI: 10.2353/ajpath.2009.081000
  40. De Melo A.C., Paulino E., Garces Á.H.I. A review of mTOR Pathway inhibitors in gynecologic cancer. *Oxid Med Cell Longev* 2017;2017:4809751. DOI: 10.1155/2017/4809751
  41. Ishikawa M., Nakayama K., Nakamura K. et al. Affinity-purified DNA-based mutation profiles of endometriosis-related ovarian neoplasms in Japanese patients. *Oncotarget* 2018;9(19):14754–63. DOI: 10.18632/oncotarget.24546
  42. 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(24):7052–6.
  43. Martínez-Salgado C., Rodríguez-Peña A.B., López-Novoa J.M. Involvement of small Ras GTPases and their effectors in chronic renal disease. *Cell Mol Life Sci* 2008;65(3):477–92. DOI: 10.1007/s00018-007-7260-2
  44. Králíková M., Laganà A.S., Ghezzi F., Větvicka V. Endometriosis and risk of ovarian cancer: what do we know? *Arch Gynecol Obstet* 2020;301(1):1–10. DOI: 10.1007/s00404-019-05358-8
  45. Farahani M.S., Shahbazi S., Moghaddam S.A., Mahdian R. Evaluation of *KRAS* gene expression and LCS6 variant in genomic and cell-free DNA of Iranian women with endometriosis. *Reprod Sci* 2015;22(6):679–84. DOI: 10.1177/1933719114556478
  46. Shahrabi-Farahani M., Shahbazi S., Mahdian R., Amini-Moghaddam S. K-Ras 4A transcript variant is up-regulated in eutopic endometrium of endometriosis patients during proliferative phase of menstrual cycle. *Arch Gynecol Obstet* 2015;292(1):225–9. DOI: 10.1007/s00404-014-3596-7
  47. Stewart C.J.R., Leung Y., Walsh M.D. et al. *KRAS* mutations in ovarian low-grade endometrioid adenocarcinoma: association with concurrent endometriosis. *Hum Pathol* 2012;43(8):1177–83. DOI: 10.1016/j.humpath.2011.10.009
  48. WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs. 4th edn. Available at: <https://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Who-Classification-Of-Tumours/WHO-Classification-Of-Tumours-Of-Female-Reproductive-Organs-2014>
  49. Gras E., Catusus L., Argüelles R. et al. Microsatellite instability, MLH-1 promoter hypermethylation, and frameshift mutations at coding mononucleotide repeat microsatellites in ovarian tumors. *Cancer* 2001;92(11):2829–36. DOI: 10.1002/1097-0142(20011201)92:11<2829::aid-cnrc10094>3.0.co;2-3
  50. Zhao C., Li S., Zhao M. et al. Prognostic values of DNA mismatch repair genes in ovarian cancer patients treated with platinum-based chemotherapy. *Arch Gynecol Obstet* 2018;297(1):153–9. DOI: 10.1007/s00404-017-4563-x
  51. Grassi T., Calcagno A., Marzinotto S. et al. Mismatch repair system in endometriotic tissue and eutopic endometrium of unaffected women. *Int J Clin Exp Pathol* 2015;8(2):1867–77.
  52. Василец Ю.Д., Арноцкая Н.Е., Кудрявцев И.А., Шевченко Е.В. Wnt-сигнальный каскад в патогенезе мультиформной глиобластомы. Успехи молекулярной онкологии 2018;5(4):94–103. Vasilits Yu.D., Arnotskaya N.E., Kudryavtsev I.A., Shevchenko E.V. Wnt signaling cascade in the pathogenesis of glioblastoma multiforme. *Uspekhi molekularnoy onkologii = Advances in Molecular Oncology* 2018;5(4):94–103. (In Russ.)
  53. Maeda D., Shih I.M. Pathogenesis and the role of *ARID1A* mutation in endometriosis-related ovarian neoplasms. *Adv Anat Pathol* 2013;20(1):45–52. DOI: 10.1097/PAP.0b013e31827b2c4d
  54. Shivanna S., Harrold I., Shashar M. et al. The c-Cbl ubiquitin ligase regulates nuclear  $\beta$ -catenin and angiogenesis by its tyrosine phosphorylation mediated through the Wnt signaling pathway. *J Biol Chem* 2015;290(20):12537–46. DOI: 10.1074/jbc.M114.616623
  55. Del Carmen M.G., Smith Sehdev A.E., Fader A.N. et al. Endometriosis-associated ovarian carcinoma: differential expression of vascular endothelial growth factor and estrogen/progesterone receptors. *Cancer* 2003;98(8):1658–63. DOI: 10.1002/cncr.11714
  56. Modesitt S.C., Tortolero-Luna G., Robinson J.B. et al. Ovarian and extraovarian endometriosis-associated cancer. *Obstet Gynecol* 2002;100(4):788–95. DOI: 10.1016/s0002-7844(02)0149-x
  57. Benoit L., Arnould L., Cheynel N. et al. Malignant extraovarian endometriosis: a review. *Eur J Surg Oncol* 2006;32(1):6–11. DOI: 10.1016/j.ejso.2005.08.011
  58. Mostoufizadeh M., Scully R.E. Malignant tumors arising in endometriosis. *Clin Obstet Gynecol* 1980;23(3):951–63.
  59. Ferrandina G., Palluzzi E., Fanfani F. et al. Endometriosis-associated clear cell carcinoma arising in caesarean section scar: a case report and review of the literature. *World J Surg Oncol* 2016;14(1):300. DOI: 10.1186/s12957-016-1054-7
  60. Han L., Zheng A., Wang H. Clear cell carcinoma arising in previous episiotomy scar: a case report and review of the literature. *J Ovarian Res* 2016;9:1. DOI: 10.1186/s13048-016-0211-5
  61. Tsuruga T., Hirata T., Akiyama I. et al. Mixed endometrioid and clear cell carcinoma arising from laparoscopic trocar site endometriosis. *J Obstet Gynaecol Res* 2019;45(8):1613–8. DOI: 10.1111/jog.14014
  62. Пучков К.В., Попов А.А., Федоров А.А., Федотова И.С. Эндометриоз-ассоциированные злокачественные опухоли, связанные с глубоким инфильтративным эндометриозом: обзор литературы и клинические наблюдения. Российский вестник акушера-гинеколога 2019;19(4):42–6.

- Puchkov K.V., Popov A.A., Fedorov A.A., Fedotova I.S. Endometriosis-associated malignancies associated with deep infiltrative endometriosis: a review of the literature and clinical observations. *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa = Russian Bulletin of an Obstetrician-Gynecologist* 2019;19(4):42–6. (In Russ.)
63. Yantiss R.K., Clement P.B., Young R.H. Neoplastic and pre-neoplastic changes in gastrointestinal endometriosis: a study of 17 cases. *Am J Surg Pathol* 2000;24(4):513–24.
  64. Poon C., Rome R. Malignant extra-ovarian endometriosis: a case series of ten patients and review of the literature. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2020;60(4):585–91. DOI: 10.1111/ajo.13178
  65. Tarumi Y., Mori T., Kusuki I. et al. Endometrioid adenocarcinoma arising from deep infiltrating endometriosis involving the bladder: a case report and review of the literature. *Gynecol Oncol Rep* 2015;13:68–70. DOI: 10.1016/j.gore.2015.07.003
  66. Kawate S., Takeyoshi I., Ikota H. et al. Endometrioid adenocarcinoma arising from endometriosis of the mesenterium of the sigmoid colon. *Jpn J Clin Oncol* 2005;35(3):154–7. DOI: 10.1093/jjco/hyi037
  67. Jones K.D., Owen E., Berresford A., Sutton C. Endometrial adenocarcinoma arising from endometriosis of the rectosigmoid colon. *Gynecol Oncol* 2002;86(2):220–2. DOI: 10.1006/gyno.2002.6643
  68. Palla V.V., Karaolanis G., Bliona T. et al. Endometrioid adenocarcinoma arising from colon endometriosis. *SAGE Open Med Case Rep* 2017;5:2050313X17745204. DOI: 10.1177/2050313X17745204
  69. Song L., Xing A., Li Q., Wang G. High-grade serous carcinoma resulting from rectal endometriosis and complicated with ovarian cancer. *Front Oncol* 2019;9:1252. DOI: 10.3389/fonc.2019.01252
  70. Pokieser W., Schmerker R., Kisser M. et al. Clear cell carcinoma arising in endometriosis of the rectum following progestin therapy. *Pathol Res Pract* 2002;198(2):121–4. DOI: 10.1078/0344-0338-00198
  71. Ulrich U., Rhiem K., Kaminski M. et al. Parametrial and rectovaginal adenocarcinoma arising from endometriosis. *Int J Gynecol Cancer* 2005;15(6):1206–9. DOI: 10.1111/j.1525-1438.2005.00184.x
  72. Gadducci A., Zannoni G.F. Endometriosis-associated extraovarian malignancies: a challenging question for the clinician and the pathologist. *Anticancer Res* 2020;40(5):2429–38. DOI: 10.21873/anticancer.14212
  73. Marchena-Gomez J., Conde-Martel A., Hemmersbach-Miller M., Alonso-Fernandez A. Metachronic malignant transformation of small bowel and rectal endometriosis in the same patient. *World J Surg Oncol* 2006;4(93).
  74. Barra F., Scala C., Biscaldi E. et al. Ureteral endometriosis: a systematic review of epidemiology, pathogenesis, diagnosis, treatment, risk of malignant transformation and fertility. *Hum Reprod Update* 2018;24(6):710–30. DOI: 10.1093/humupd/dmy027
  75. Li M., Tan J., Zhang Y. et al. Assessing CT imaging features combined with CEA and CA125 levels to identify endometriosis-associated ovarian cancer. *Abdom Radiol (NY)* 2021;46(6):2367–75. DOI: 10.1007/s00261-020-02571-x
  76. Udomsinklul P., Tiratanachart S., Oranratanaphan S. Risk factors for endometriotic-cyst associated ovarian cancer: A case controlled study. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2020;59(2):269–74. DOI: 10.1016/j.tjog.2020.01.016
  77. Magalhães J., Jammal M.P., Crispim P.C.A. et al. Role of biomarkers CA-125, CA-15.3 and CA-19.9 in the distinction between endometriomas and ovarian neoplasms. *Biomarkers* 2021;26(3):268–74. DOI: 10.1080/1354750X.2021.1885490
  78. Sarbazi F., Akbari E., Karimi A. et al. The clinical outcome of laparoscopic surgery for endometriosis on pain, ovarian reserve, and cancer antigen 125 (CA-125): a cohort study. *Int J Fertil Steril* 2021;15(4):275–9. DOI: 10.22074/IJFS.2021.137035.1018
  79. Huhtinen K., Suvitie P., Hiissa J. et al. Serum HE4 concentration differentiates malignant ovarian tumours from ovarian endometriotic cysts. *Br J Cancer* 2009;100(8):1315–9. DOI: 10.1038/sj.bjc.6605011
  80. Yang B., Wang D., Chen H., Yang F. The association between endometriosis and survival outcomes of ovarian cancer: evidence-based on a meta-analysis. *Niger J Clin Pract* 2015;18(5):577–83. DOI: 10.4103/1119-3077.158941
  81. De Leo A., Santini D., Ceccarelli C. et al. What is new on ovarian carcinoma: integrated morphologic and molecular analysis following the New 2020 World Health Organization Classification of Female Genital Tumors. *Diagnostics (Basel)* 2021;11(4):697. DOI: 10.3390/diagnostics11040697
  82. Cannistra S.A. Cancer of the ovary. *N Engl J Med* 2004;351(24):2519–29. DOI: 10.1056/NEJMra041842
  83. Mikhaleva L.M., Davydov A.I., Patsap O.I. et al. Malignant transformation and associated biomarkers of ovarian endometriosis: a narrative review. *Adv Ther* 2020;37(6):2580–603. DOI: 10.1007/s12325-020-01363-5
  84. Wiegand K.C., Shah S.P., Al-Agha O.M. et al. *ARID1A* mutations in endometriosis-associated ovarian carcinomas. *N Engl J Med* 2010;363(16):1532–43. DOI: 10.1056/NEJMoa1008433
  85. Cybulska P., Paula A., Tseng J. et al. Molecular profiling and molecular classification of endometrioid ovarian carcinomas. *Gynecol Oncol* 2019;154(3):516–23. DOI: 10.1016/j.ygyno.2019.07.012
  86. Lee C.H., Nucci M.R. Endometrial stromal sarcoma – the new genetic paradigm. *Histopathology* 2015;67(1):1–19. DOI: 10.1111/his.12594
  87. Тюляндина А.С., Коломиец Л.А., Нечушкина В.М. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака яичников, первичного рака брюшины и рака маточных труб. Практические рекомендации RUSSCO #3s2 2021;11(10):158–71. Tjulandina A.S., Kolomiets L.A., Nechushkina V.M. et al. Practical guidelines for drug treatment of ovarian cancer, primary peritoneal cancer, and cancer of the fallopian tubes. *Prakticheskie rekomendatsii RUSSCO #3s2 = Practice Guidelines RUSSCO #3s2 2021;11(10):158–71.* (In Russ.)
  88. Ovarian Cancer/Fallopian Tube Cancer/Primary Peritoneal Cancer. *NCCN Guidelines v. 22.* Available at: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1453>
  89. Jiang X., Yang J., Yu M. et al. Oncofertility in patients with stage I epithelial ovarian cancer: fertility-sparing surgery in young women of reproductive age. *World J Surg Oncol* 2017;15(1):154. DOI: 10.1186/s12957-017-1222-4
  90. Yoshihara M., Kajiya H., Tamauchi S. et al. Prognostic factors and effects of fertility-sparing surgery in women of reproductive age with ovarian clear-cell carcinoma: a propensity score analysis. *J Gynecol Oncol* 2019;30(6):e102. DOI: 10.3802/jgo.2019.30.e102
  91. Nasioudis D., Mulugeta-Gordon L., McMinn E. et al. Fertility sparing surgery for patients with FIGO stage I clear cell ovarian carcinoma: a database analysis and systematic review of the literature. *Int J Gynecol Cancer* 2020;30(9):1372–7. DOI: 10.1136/ijgc-2020-001716
  92. Mullen J., Kato S., Sicklick J.K., Kurzrock R. Targeting *ARID1A* mutations in cancer. *Cancer Treat Rev* 2021;100:102287. DOI: 10.1016/j.ctrv.2021.102287
  93. Kuroda T., Ogiwara H., Sasaki M. et al. Therapeutic preferability of gemcitabine for *ARID1A*-deficient ovarian clear cell carcinoma. *Gynecol Oncol* 2019;155(3):489–98. DOI: 10.1016/j.ygyno.2019.10.002
  94. Parra-Herran C., Lerner-Ellis J., Xu B. et al. Molecular-based classification algorithm for endometrial carcinoma categorizes ovarian endometrioid carcinoma into prognostically significant groups. *Mod Pathol* 2017;30(12):1748–59. DOI: 10.1038/modpathol.2017.81
  95. García-Marín J.A., Pellicer-Franco E.M., Soria-Aledo V. et al. Malignant degeneration of rectal endometriosis. *Rev Esp Enferm Dig* 2015;107(12):761–3. DOI: 10.17235/reed.2015.3648/2014
  96. Li N., Zhou W., Zhao L., Zhou J. Endometriosis-associated recto-sigmoid cancer: a case report. *BMC Cancer* 2018;18(1):905. DOI: 10.1186/s12885-018-4797-4

97. Kondo E., Maki S., Nii M. et al. Long-term survival of a patient with malignant transformation of extragonadal endometriosis treated solely with chemotherapy: A case report. *J Obstet Gynaecol Res* 2018;44(12):2186–9. DOI: 10.1111/jog.13773
98. Loizzi V., Cormio G., Leone L. et al. A rare case of primary clear-cell adenocarcinoma of the bladder arising from bladder endometriosis. *J Obstet Gynaecol* 2015;35(7):758–60. DOI: 10.3109/01443615.2015.1004526
99. Kim H.S., Kim M.A., Lee M. et al. Effect of endometriosis on the prognosis of ovarian clear cell carcinoma: a two-center cohort study and meta-analysis. *Ann Surg Oncol* 2015;22(8):2738–45. DOI: 10.1245/s10434-014-4319-9
100. Paik E.S., Kim T.J., Choi C.H. et al. Clinical outcomes of patients with clear cell and endometrioid ovarian cancer arising from endometriosis. *J Gynecol Oncol* 2018;29(2):e18. DOI: 10.3802/jgo.2018.29.e18
101. Chen P., Zhang C.Y. Association between endometriosis and prognosis of ovarian cancer: an updated meta-analysis. *Front Oncol* 2022;12:732322. DOI: 10.3389/fonc.2022.732322
102. Bassiouny D., El-Baz M.A., Gamil T.M. et al. Endometriosis-associated ovarian cancer is a subset with a more favorable outcome and distinct clinical-pathologic characteristics. *Int J Gynecol Pathol* 2019;38(5):435–42. DOI: 10.1097/PGP.0000000000000533
103. Buys S.S., Partridge E., Black A. et al. Effect of screening on ovarian cancer mortality: the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2011;305(22):2295–303. DOI: 10.1001/jama.2011.766

**Вклад авторов**

Х.Б. Котив: дизайн статьи, разработка концепции научной работы, составление черновика рукописи;  
 Т.В. Городнова, О.Е. Лавринович: разработка концепции научной работы, чистовой вариант рукописи;  
 И.В. Берлев: критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

**Authors' contributions**

Kh.B. Kotiv: study design, development of study conception, drafting of the article;  
 T.V. Gorodnova, O.E. Lavrinovich: development of study conception, final version of the article;  
 I.V. Berlev: critical revision of the article for important intellectual content.

**ORCID авторов / ORCID of authors**

Х.Б. Котив / Kh.B. Kotiv: <https://orcid.org/0000-0002-0486-2404>  
 Т.В. Городнова / T.V. Gorodnova: <https://orcid.org/0000-0003-1719-7498>  
 О.Е. Лавринович / O.E. Lavrinovich: <https://orcid.org/0000-0002-1886-3993>  
 И.В. Берлев / I.V. Berlev: <https://orcid.org/0000-0001-6937-2740>

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Финансирование.** Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ № 19-75-10062.

**Funding.** The study was supported by the Russian Science Foundation grant No. 19-75-10062.