

К ВОПРОСУ О РИСКАХ МАЛИГНИЗАЦИИ ЭНДОМЕТРИОМ ЯИЧНИКА

ГАБИДУЛЛИНА РУШАНЯ ИСМАГИЛОВНА, ORCID ID: 0000-0002-7567-6043; Scopus AU-ID 57215670415, доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии им. проф. В.С. Груздева, Казанский государственный медицинский университет, 420012, Россия, г. Казань, ул. Бултерова, д. 49, тел. +7917289-93-10, e-mail: ru.gabidullina@yandex.ru

МИННУЛЛИНА ФАРИДА ФОАТОВНА, ORCID ID: 0000-0001-8270-085x, Author ID: 384178, к.м.н., доцент, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии Института фундаментальной Медицины и Биологии ФГА-ОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», 420012, Россия, Казань, ул. Карла Маркса, д.74; заведующая отделением гинекологии №2 ГАУЗ «Городская клиническая больница №7», 420103, Россия, Казань, ул. Маршала Чуйкова, д. 54, телефон: +7987233-04-78, e-mail: minnullina_f@mail.ru

АХМЕТОВА ДИНАРА ИЛЬДУСОВНА, ORCID ID: 0009-0000-9612-454X, ассистент кафедры акушерства и гинекологии им. профессора В.С. Груздева ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, 420012, Россия, Казань, ул. Бултерова 49, врач акушер-гинеколог отделения гинекологии №1 ГАУЗ «Городская клиническая больница №7» 420103, РФ, г. Казань, ул. Маршала Чуйкова, д. 54, тел. +7937527-53-55 e-mail: dinara.akhmetova.2496@mail.ru

ЗАРИПОВА АЛИЯ ШАВКАТОВНА, ORCID ID 0000-0002-2701-319X, аспирант кафедры акушерства и гинекологии им. проф. В.С. Груздева КГМУ, 420012, г. Казань, ул. Бултерова, д. 49, тел. +7-917-25-05-070, e-mail: zaripovaash@yandex.ru

ЗИДИХАНОВА КАМИЛЯ ИЛЬШАТОВНА, ORCID ID 0009-0006-3349-1573 ординатор кафедры акушерства и гинекологии им. профессора В.С. Груздева ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, 420012, Россия, Казань, ул. Бултерова 49, e-mail: kamilya.zidihanova@yandex.ru

РООТ ДАРЬЯ АЛЕКСАНДРОВНА, ORCID ID 0009-0001-2214-536, студент медико-биологического факультета ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, 420012, Россия, Казань, ул. Бултерова 49, e-mail: dariyaalexandrovna@mail.ru

Реферат. Введение. Эндометриоз является распространенным гинекологическим заболеванием. В последние несколько лет накапливаются новые данные, подтверждающие, что эндометриоз связан с повышенным риском злокачественных новообразований яичников, эндометрия, молочной железы, щитовидной железы. Наиболее частой формой эндометриоза являются эндометриомы. **Цель исследования:** провести анализ эпидемиологических и генетических исследований рисков неопластической трансформации эндометриом яичников по результатам поиска в электронных ресурсах MEDLINE, EMBASE, Elibrary за период с 2012 по 2023 гг. **Результаты.** Эпидемиологическими и генетическими исследованиями доказано наличие риска малигнизации эндометриом с развитием рака яичников, ассоциированного с эндометриозом. Достоверно установлена связь с двумя гистотипами эпителиального рака яичников таких как светлоклеточный и эндометриоидный рак. Исследование геномных ассоциаций (GWAS) подтвердило наличие риска развития рака эндометрия у женщин с эндометриозом, что было показано ранее эпидемиологически. Поиск генов и путей, лежащих в основе этих сложных заболеваний, является важным шагом на пути к пониманию их патогенеза, разработке более совершенных диагностических и терапевтических инструментов. **Заключение.** В обзоре представлены эпидемиологические и генетические доказательства рисков рака яичников и рака эндометрия у женщин с эндометриозом.

Ключевые слова: эндометриоз, эндометриома, рак яичников, рак эндометрия, генетическая ассоциация.

Для ссылки: Габидуллина Р.И., Миннуллина Ф.Ф., Ахметова Д.И., и др. К вопросу о рисках малигнизации эндометриом яичника // Вестник современной клинической медицины. – 2023. – Т.16, вып.4. – С.78-82. DOI: 10.20969/VSKM.2023.16(4).78-82.

ON THE RISKS OF MALIGNISATION OF OVARIAN ENDOMETRIOMAS

GABIDULLINA RUSHANIA I., ORCID ID: 0000-0002-7567-6043; Scopus AU-ID 57215670415, D. Sci (Med.), D. Med. Sci, Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology named after prof. V.S. Gruzdev, Kazan State Medical University, Russia, 420012, Kazan, Butlerov str., 49, tel. +7-917-28-99-310, e-mail: ru.gabidullina@yandex.ru

MINNULLINA FARIDA F., ORCID ID: 0000-0001-8270-085x, C. Med. Sci, associate professor of the department of obstetrics and gynecology of Institute of Biology and Fundamental Medicine of Kazan Federal University, Russia, 420012, Kazan, Karl Marx Str., 74, head of the gynecological department of the State Clinical Hospital No. 7, Russia, 420103, Kazan, Marshal Chuikov street, 54, tel.: +7(987)233-04-78, e-mail: minnullina_f@mail.ru

AKHMETOVA DINARA I., ORCID ID: 0009-0000-9612-454X, assistant professor of the Department of Obstetrics and gynecology named after prof. V.S. Gruzdev, Kazan State Medical University, 420012 Russia, Kazan, Butlerova Str., 49, obstetrician-gynecologist of the State Clinical Hospital No. 7, Russia, 420103, Kazan, Marshal Chuikov street, 54tel. +79172531578, e-mail: dinara.akhmetova.2496@mail.ru

ZARIPOVA ALIYA SH., ORCID ID 0000-0002-2701-319X, postgraduate student of the Department of Obstetrics and Gynecology named after V.S. Gruzdev, Kazan State Medical University, 420012 Russia, Kazan, Butlerova Str., 49, tel. +7-917-25-05-070, e-mail: zaripovaash@yandex.ru

ZIDIHANOVA KAMILIYA I. ORCID ID 0009-0006-3349-1573 resident of the Department of Obstetrics and gynecology named after prof.V.S. Gruzdev, Kazan State Medical University, 420012 Russia, Kazan, Butlerova Str., 49, e-mail: kamilya.zidihanova@yandex.ru

ROOT DARYA A., ORCID ID 0009-0001-2214-536 student of the faculty of Medicine and Biology, Kazan State Medical University, 420012 Russia, Kazan, Butlerova Str., 49, e-mail: dariyaalexandrovna@mail.ru

Abstract. Introduction. Endometriosis is a widespread gynecological disease. In the last few years, new data have been accumulating confirming that endometriosis leads to an increased risk of malignant neoplasms of the ovaries, endometrium, breast and thyroid gland. The most commonly found form of endometriosis is endometrioma. **Objective:** to analyze epidemiological and genetic studies of the risks of neoplastic transformation of ovarian endometriomas based on search results in electronic resources MEDLINE, EMBASE, Elibrary from 2012 to 2023. **Results.** Epidemiological and genetic studies have proven the risk of malignancy of endometriosis with the development of ovarian cancer related to endometriosis. Studies confirmed, that two histotypes of epithelial ovarian cancer, such as clear-cell and endometrioid cancer, most closely related to endometriosis. Genome-wide association studies (GWAS) have confirmed the risk of endometrial cancer in women with endometriosis, which was shown earlier than epidemiological studies. Finding the genes and pathways underlying these complex diseases is an essential step toward developing better diagnostic and therapeutic tools. **Conclusion.** The review presents epidemiological and genetic evidence of the risks of ovarian cancer and endometrial cancer in women with endometriosis.

Keywords: endometriosis, endometrioma, ovarian cancer, endometrial cancer, genetic association.

For reference: Gabidullina RI, Minnullina FF, Akhmetova DI, et al. On the risks of malignisation of ovarian endometriomas. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2023; 16(4): 78-82. **DOI:** 10.20969/VSKM.2023.16(4).78-82.

Введение. Эндометриоз является распространенным гинекологическим заболеванием. Встречается с частотой 6 - 10% у женщин репродуктивного возраста, но при бесплодии достигает 20-50%, а при хронической тазовой боли - 40–60% [1]. Выделяют три клинические формы эндометриоза, которые могут сочетаться друг с другом: 1) поверхностный перитонеальный эндометриоз, 2) эндометриодные кисты яичников (эндометриома) и глубокий инфильтративный эндометриоз [2]. Наиболее частой формой эндометриоза являются эндометриомы, частота которых среди женщин с установленным диагнозом эндометриоза составляет 55% [3, 4].

Несмотря на то, что эндометриоз считается доброкачественным эстрогензависимым заболеванием, имеется ряд патогенетических особенностей, присущих раку, таких как хроническое воспаление, высокая частота рецидивов, активный ангиогенез и резистентность к апоптозу, способность к инвазии в другие ткани и метастазированию [1, 5]. В отличие от рака при эндометриозе эктопически расположенная ткань морфологически напоминает нормальный эндометрий. Тем не менее, в последние несколько лет накапливаются новые данные, подтверждающие, что эндометриоз связан с повышенным риском злокачественных новообразований яичников, эндометрия, молочной железы, щитовидной железы [6].

Цель исследования: провести анализ эпидемиологических и генетических исследований рисков неопластической трансформации эндометриом яичников по результатам поиска в электронных ресурсах MEDLINE, EMBASE, Elibrary за период с 2012 по 2023 гг.

Результаты. В настоящее время не вызывает сомнений наличие риска малигнизации эндометриом с развитием рака яичников, ассоциированного с эндометриозом. Достоверно установлена связь с двумя гистотипами эпителиального рака яичников таких как светлоклеточный рак яичников (СРЯ) и эндометриодный рак яичников (ЭНРЯ). Эта связь была подтверждена на молекулярном уровне благодаря обнаружению общих локусов и мутаций в генах, связанных с эндометриозом и раком яичников [7, 8].

Впервые еще J. Sampson описал ассоциированную с эндометриозом эндометриодную кар-

циному яичников в 1925 г. [9]. С тех пор проведено большое количество исследований в этом направлении. Установлено, что пожизненный риск развития рака яичников (РЯ) у женщин с эндометриозом низок и составляет примерно 1,9% (по сравнению с 1,4% популяционного риска). Однако наличие эндометриоза на 50% повышает риск развития РЯ у женщин, особенно светлоклеточного (СРЯ) или эндометриодного (ЭНРЯ) гистотипов, при которых риск соответственно утраивается или удваивается [10]. В объединенном метаанализе 13 исследований, включавшем 7 911 женщин с раком яичников и 13 226 женщин контрольной группы, частота самоотчетов об эндометриозе была значительно выше среди женщин с РЯ. После поправки на продолжительность использования оральных контрацептивов, паритета, стратификации по возрасту и этническому происхождению риск был значительно повышен для СРЯ (отношение шансов (ОШ) 3,05, 95% доверительный интервал (ДИ): 2,43–3,84, $p < 0,0001$), для ЭНРЯ (ОШ 2,04, 95% ДИ: 1,67–2,48, $p < 0,0001$) и серозной карциноме низкой степени злокачественности (ОШ 2,11, 95% ДИ: 1,39–3,20, $p < 0,0001$) [11]. M. Hermens и соавт. в популяционном когортном исследовании ENOCA с использованием голландского общенационального регистра гистопатологии и цитопатологии, включавшем 131 450 женщин с гистологически подтвержденным эндометриозом и 132 654 женщины группы контроля того же возраста определили коэффициент заболеваемости РЯ 7,18 (95% ДИ: 6,17–8,46). При этом была установлена сильная связь с двумя подтипами: коэффициент заболеваемости составил для светлоклеточного 21,34 (95% ДИ: 14,01–32,51) и эндометриодного рака яичников - 29,06 (95% ДИ: 20,66–40,87). При этом, важно отметить, что рак яичников у женщин с эндометриозом развивался раньше - в 56 лет (межквартильный интервал 49–63) в сопоставлении с 60 годами в контрольной группе (межквартильный интервал 53–67). Другим важным выводом этого исследования является то, что женщины, страдавшие эндометриозом в репродуктивном возрасте, имеют повышенный риск развития рака яичников в постменопаузе несмотря на то, что симптомы эндометриоза обычно нивелируются в этот период [12].

Возникновение РЯ у женщин с эндометриозами ставит ряд вопросов в клинической практике. Необходимо учитывать, что ассоциированный с эндометриозом РЯ может развиваться у женщин в 35-55 лет. Сонографическая диагностика РЯ на ранней стадии затруднена, поскольку злокачественная трансформация может затронуть небольшой участок на внутренней поверхности эндометриомы. При этом если ЭНРЯ встречается как низкой, так и высокой степени злокачественности, то СРЯ является карциномой высокой степени злокачественности и имеет плохой прогноз на поздних стадиях вследствие рано развивающейся резистентности к препаратам платины [13]. Сонографическая картина типичной эндометриомы в большинстве случаев представляет собой однокамерную (или многокамерную с числом до четырех очагов) кисту, содержащую однородную эхогенность «матового стекла» без определяемых солидных или васкуляризованных папиллярных частей. Пограничные опухоли и карциномы, возникающие из эндометриомы, обычно включают васкуляризованный солидный компонент. В исследованиях установлено, что возраст женщин старше 45 лет и большой размер эндометриомы (≥ 8 см) являются независимыми предикторами злокачественной трансформации при эндометриозе [2, 14].

Кроме диагностики, вероятность развития неопластического процесса создает проблему и в лечении этих пациенток. У женщин с эндометриозами обычно проводят хирургическое вмешательство с сохранением яичника, либо путем иссечения кисты, либо, в случаях, когда необходимо сохранить максимум ткани яичника для поддержания фертильности, путем фенестрации и лазерной абляции внутренней части эндометриомы, а также этанольной склеротерапии [1, 4]. Совершенно другие подходы предусматривает установленный диагноз РЯ. Лечение проводят онкологи и вмешательство предусматривает удаление яичников без вскрытия брюшной полости для исключения инсеминации брюшной полости. Объем хирургического вмешательства часто включает резекцию опухолевых масс, гистерэктомию, двустороннюю сальпингофорэктомию, оментэктомию и адекватную оценку тазовых и парааортальных лимфатических узлов [15]. Поэтому диагноз должен быть верифицирован до операции, что требует высокого качества трансвагинальной сонографии. Магнитно-резонансная томография хотя и дает дополнительную информацию, но не является стандартным методом предоперационной оценки эндометриом. Определение онкомаркера СА-125 имеет низкую специфичность для РЯ, поскольку может быть повышен при эндометриозе. Поиску чувствительного и высокоспецифичного биомаркера посвящено большое количество исследований, однако проблема остается нерешенной [16].

Механизм канцерогенеза до настоящего времени не известен. Опубликованы результаты исследования геномных ассоциаций (GWAS), убедительно доказывающих генетический вклад в риск развития

как эндометриоза, так и РЯ. В настоящее время установлены в общей сложности 19 однонуклеотидных полиморфизмов (SNP), ассоциированных с риском эндометриоза и 34 – с раком яичника. Выявлены генетические совпадения между этими заболеваниями у женщин, то есть выявлена общая наследственная предрасположенность [17]. Mortlock S. и соавт., используя перекрестный метаанализ, определили 28 общих локусов, способствующих риску как эндометриоза, так и рака, из которых 19 имеют общегеномное значение [18]. В предшествующем исследовании Lu Y. и соавт. наиболее сильные генетические корреляции (rg) эндометриоза наблюдались со светлоклеточным РЯ (rg = 0,51, 95% ДИ = 0,18–0,84), а также с эндометриодным РЯ (rg = 0,48, 95% ДИ = 0,07–0,89). Установлена связь с серозным РЯ низкой степени злокачественности (rg = 0,40, 95% ДИ = 0,05–0,75) [17]. В более позднем и более крупном исследовании генетическая корреляция между эндометриозом и светлоклеточным РЯ составила 0,71, эндометриодным - 0,48 [18]. Полученные результаты полностью подтверждают установленные эпидемиологические связи между эндометриозом и этими гистотипами РЯ [17, 18].

Дальнейшие исследования позволили выявить различные генетические варианты, гены и пути, которые задействованы в канцерогенезе, такие как FSHB, VETZ, WNT4, GREB1, KDR, GDAP1, HNF1B. Не останавливаясь на перечислении всех генов, следует отметить, что это гены, ответственные за гормональную регуляцию, клеточную адгезию, сигнальные пути, а также факторы транскрипции, гены-супрессоры опухоли и т.д. Выявление генов, участвующих в модуляции клеточного цикла, апоптозе, реакции на окислительный стресс и эпителиально-мезенхимальном переходе, а также нарушение регуляции этих путей может свидетельствовать о роли микроокружения в развитии опухоли. Эти результаты не только вносят вклад в понимание патогенеза заболеваний, но и определяют геномные мишени для фармакологического воздействия, а также могут способствовать целенаправленному скринингу РЯ у женщин с эндометриозом [2, 7].

Безусловно общая генетика лишь частично объясняет наблюдаемую связь между эндометриозом и раком яичников. В патогенезе неопластической трансформации при эндометриозе особое значение придается аномальному иммунному ответу и измененной гормональной среде [19]. Считается, что активные формы кислорода в присутствии свободного гема и каталитического железа в составе «шоколадных» кист, могут привести к усилению окислительного стресса и повреждению ДНК в эпителиальном слое эндометриом. Таким образом, окислительный стресс и хроническое воспаление, вызывая мутации в соматических клетках могут способствовать развитию и прогрессированию злокачественных новообразований яичников, ассоциированных с эндометриозом. Активно продолжают исследования комплекса SWI/SNF и его субъединицы ARID1A. Известно, что ARID1A защищает от онкогенеза, вызванного воспалением. Сочетание

мутации, приводящей к инактивации ARID1A и мутаций, активирующих PIK3CA, необходимы для инициации развития рака [20]. Полученные знания важны не только для понимания механизмов канцерогенеза, но и для таргетной терапии злокачественных опухолей [21, 22, 23, 24]. Так например, ингибиторы семейства белков BET (бромдомен и дополнительный терминальный домен) ингибируют пролиферацию линий раковых клеток с мутацией ARID1A *in vitro*, а также в моделях ксенотрансплантатов, полученных от пациентов. Несколько ингибиторов BET, таких как iBET-762, в настоящее время проходят испытания фазы I-II [21].

Эндометриоз и рак эндометрия имеют многочисленные общие факторы риска. Риск развития рака эндометрия (РЭ) у женщин с эндометриозом совсем недавно был убедительно продемонстрирован эпидемиологическими исследованиями [25, 26]. Большое популяционное исследование в Дании, включавшее 45 790 женщин с клиническим диагнозом эндометриоза, выявило повышенный риск развития рака эндометрия. Стандартизированный коэффициент заболеваемости (СКЗ) РЭ через год после диагностики эндометриоза составил 1,43 (95% ДИ: 1,13–1,79), через 10 лет 1,51 (95 % ДИ: 1,15–1,95) [25]. Другое исследование, включавшее 15 488 тайваньских женщин, позволило выявить аналогичную связь. Для женщин с диагнозом эндометриоз в возрасте старше 40 лет СКЗ РЭ составил 7,08 (95% ДИ: 2,33–21,55) [26].

Полученные эпидемиологические данные были подтверждены исследованием геномных ассоциаций. Генетический корреляционный анализ выявил умеренную, но значимую генетическую корреляцию ($r_g = 0,23$, $p = 9,3 \times 10^{-3}$). Мета-анализ GWAS идентифицировал 13 общих локусов, связанных как с эндометриозом, так и с раком эндометрия. При этом один однонуклеотидный полиморфизм rs2475335) гена RTPRD показал значимость на общегеномном уровне (ОШ = 1,11, 95% ДИ = 1,07–1,15, $p = 4,9 \times 10^{-8}$). RTPRD является членом семейства рецепторных белков тирозинфосфатаз (РТР), некоторые из которых, функционируют либо как супрессоры опухолей, либо как онкогены [27]. Таким образом, в настоящее время подтверждено, что часть случаев рака эндометрия имеет общие факторы генетической предрасположенности с эндометриозом. Поиск генов и путей, лежащих в основе этих сложных заболеваний, является важным шагом на пути к разработке более совершенных диагностических и терапевтических инструментов для обоих заболеваний [28, 29].

Наличие убедительных доказательств связи эндометриоза и онкологических заболеваний вызывает опасения и, возможно, потребует разработки стратегии долгосрочного ведения пациенток с эндометриозом на протяжении всей жизни от полового созревания до постменопаузы [30].

Заключение. Наиболее частой формой эндометриоза являются эндометриомы. Эпидемиологическими исследованиями доказано наличие риска малигнизации эндометриом с развитием рака

яичников, ассоциированного с эндометриозом. Опубликованы результаты исследования геномных ассоциаций (GWAS) убедительно доказывающие генетический вклад в риск развития как эндометриоза, так и рака яичников. В настоящее время установлены 19 общих однонуклеотидных полиморфизмов (SNP), имеющих общегеномное значение. Общая наследственная предрасположенность не объясняет все случаи неопластической трансформации эндометриом. Мутации в соматических клетках и эпигенетические нарушения могут способствовать развитию и прогрессированию злокачественных новообразований яичников, ассоциированных с эндометриозом. Поиск полногеномных ассоциаций позволил выявить общие локусы при эндометриозе и раке эндометрия, что подтверждает результаты эпидемиологических исследований, свидетельствующих о связи этих заболеваний. Поиск генов и путей, лежащих в основе этих сложных заболеваний, является важным шагом на пути к пониманию их патогенеза, разработке более совершенных диагностических и терапевтических инструментов.

Прозрачность исследования. Исследование проведено в рамках гранта ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России 30-020-2022. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях. Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Younis JS. Endometriosis-Associated Ovarian Cancer: What Are the Implications for Women with Intact Endometrioma Planning for a Future Pregnancy? A Reproductive Clinical Outlook. *Biomolecules*. 2022;12(11):1721. DOI: 10.3390/biom12111721
2. Samartzis EP, Labidi-Galy SI, Moschetta M, et al. Endometriosis-associated ovarian carcinomas: insights into pathogenesis, diagnostics, and therapeutic targets—a narrative review. *Ann Transl Med*. 2020;8(24):1712. DOI: 10.21037/atm-20-3022a
3. Гаспарян С.А., Василенко И.А., Попова О.С., Лифенко Р.А. Эндометриома: новая парадигма диагностики и лечебной тактики // Проблемы репродукции. - 2019. - No25(6). - С.78-85. [Gasparyan SA, Vasilenko IA, Popova OS, Lifenko RA. Endometrioma: novaya paradigma diagnostiki i lechebnoj taktiki [Endometrioma: a new paradigm of diagnostics and therapeutic tactics]. *Problemy Reprodukcii* [Russian Journal of Human Reproduction]. 2019;25(6):78-85. (In Russian)]. DOI: 10.17116/repro20192506178
4. Давыдов А.И., Михалёва Л.М., Хабарова М.Б., и др. Эндометриоидная цистаденома – глубокий яичниковый эндометриоз // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. - 2022. - No21(3). - С.130–137. [Davydov AI, Mikhaleva LM, Khabarova MB, et al. Endometrioidnaya cistadenoma – glubokij yaichnikovyj endometrioz [Endometrioid cystadenoma – deep ovarian endometriosis]. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii* [Gynecology, Obstetrics and

- Perinatology]. 2022; 21(3): 130–137. (In Russian)]. DOI: 10.20953/1726-1678-2022-3-130-137
5. Ярмолинская М.И., Ревенко А.С., Денисова А.С. Наружный генитальный эндометриоз и риски малигнизации // Эффективная фармакотерапия. - 2022. - No18(24).-С.30–37. [Yarmolinskaya MI, Revenko AS, Denisova AS. Naruzhnyj genital'nyj endometrioz i riski malignizacii [Malignancy Risk Associated with Genital Endometriosis]. Эффективная фармакотерапия [Effektivnaya farmakoterapiya]. 2022; 18 (24): 30–37. (In Russian)]. DOI: 10.33978/2307-3586-2022-18-24-30-37
 6. Chen LH, Lo W, Huang HY, Wu HM. A Lifelong Impact on Endometriosis: Pathophysiology and Pharmacological Treatment. *Int J Mol Sci.* 2023; 24(8): 7503. DOI: 10.3390/ijms24087503
 7. Адамян Л.В., Мартиросян Я.О., Асатурова А.В. Эндометриоз и канцерогенез яичников (обзор литературы) // Проблемы репродукции. - 2018. – No24(4). - С.7-12. [Adamyan LV, Martirosyan YO, Asaturova AV. Endometrioz i kancerogenez yaichnikov (obzor literatury) [Endometriosis and cancerogenesis of the ovaries (a review)]. Problemy reprodukcii [Russian Journal of Human Reproduction]. 2018;24(4):7-12. (In Russian)]. DOI: 10.17116/repro2018240417
 8. Kvaskoff M., Mahamat-Saleh Y., Farland L.V. et al. Endometriosis and cancer: A systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2021;27(2):393-420. DOI: 10.1093/humupd/dmaa045.
 9. Sampson JA. Endometrial carcinoma of the ovary, arising in endometrial tissue in that organ. *Arch Surg* 1925;10:1-72. DOI: 10.1001/archsurg.1925.01120100007001
 10. Vercellini P, Vigano 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
 11. Pearce CL, Templeman C, Rossing MA, 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. DOI: 10.1016/S1470-2045(11)70404-1.
 12. Hermens M, vanAltena AM, Nieboer TE et al. Incidence of endometrioid and clear-cell ovarian cancer in histological proven endometriosis. The ENOCA population-based cohort study. *Am J Obstet Gynecol* 2020;223:107.e1-107.e11. DOI: 10.1016/j.ajog.2020.01.041
 13. Park HK, Ruterbusch JJ, Cote ML. Recent Trends in Ovarian Cancer Incidence and Relative Survival in the United States by Race/Ethnicity and Histologic Subtypes. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2017;26:1511-8. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-17-0290
 14. Thomsen LH, Schnack TH, Buchardi K. et al. Risk factors of epithelial ovarian carcinomas among women with endometriosis: a systematic review. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2017;96:761-78. DOI:10.1111/aogs.13010
 15. Lheureux S, Gourley C, Vergote I, et al. Epithelial ovarian cancer. *Lancet* 2019;393:1240-53. DOI:10.1016/S0140-6736(18)32552-2
 16. Shinmura H., Yoneyama K., Harigane E. et al. Use of tumor markers to distinguish endometriosis-related ovarian neoplasms from ovarian endometrioma. *Int. J. Gynecol Cancer* 2020;30(6):831-836. DOI: 10.1136/ijgc-2020-001210.
 17. Lu Y, Cuellar-Partida G, Painter JN, Shared genetics underlying epidemiological association between endometriosis and ovarian cancer. *Hum Mol Genet.* 2015 Oct 15;24(20):5955-64. DOI: 10.1093/hmg/ddv306.
 18. Mortlock S, Corona RI, Kho PF et al. A multi-level investigation of the genetic relationship between endometriosis and ovarian cancer histotypes. *Cell Rep Med.* 2022;3(3):100542. DOI: 10.1016/j.xcrm.2022.100542.
 19. Zondervan KT, Becker CM, Koga K, et al. Endometriosis. *Nat. Rev. Dis. Primers.* 2018;4:9. DOI: 10.1038/s41572-018-0008-5
 20. Sun Y, Liu G. Endometriosis-associated Ovarian Clear Cell Carcinoma: A Special Entity? *J Cancer.* 2021; 12(22): 6773–6786. DOI: 10.7150/jca.61107
 21. Taylor HS, Kotlyar AM, Flores VA. Endometriosis is a chronic systemic disease: Clinical challenges and novel innovations. *Lancet.* 2021;397:839–852. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00389-5.
 22. Berns K, Caumanns JJ, Hijmans EM, et al. ARID1A mutation sensitizes most ovarian clear cell carcinomas to BET inhibitors. *Oncogene* 2018;37:4611-25. DOI:10.1038/s41388-018-0300-6
 23. Khalique S, Lord CJ, Banerjee S, et al. Translational genomics of ovarian clear cell carcinoma. *Semin Cancer Biol* 2020;61:121-31. DOI:10.1016/j.semcancer.2019.10.025
 24. Taylor SE, Chu T, Elvin JA, et al. Phase II study of everolimus and bevacizumab in recurrent ovarian, peritoneal, and fallopian tube cancer. *Gynecol Oncol* 2020;156:32-7. DOI:10.1016/j.ygyno.2019.10.029
 25. Mogensen JB, Kjaer SK, Mellemkjaer L, and Jensen A. Endometriosis and risks for ovarian, endometrial and breast cancers: a nationwide cohort study. *Gynecol. Oncol.* 2016; 143:87–92. DOI: 10.1016/j.ygyno.2016.07.095
 26. Yu HC, Lin CY, Chang WC, et al. Increased association between endometriosis and endometrial cancer: a nationwide population based retrospective cohort study. *Int. J. Gynecol. Cancer* 2015;25:447–452. DOI: 10.1097/IGC.0000000000000384
 27. Painter JN, O'Mara TA, Morris AP, et al. Genetic overlap between endometriosis and endometrial cancer: Evidence from cross-disease genetic correlation and GWAS meta-analyses. *Cancer Med.* 2018;7:1978–1987. DOI: 10.1002/cam4.1445.
 28. McKinnon BD, Kocbek V, Nirgianakis K, et al. Kinase signalling pathways in endometriosis: potential targets for non-hormonal therapeutics. *Hum. Reprod Update* 2016;22(3):382-403. DOI: 10.1093/humupd/dmv060.
 29. Prather GR, MacLean JA. 2nd, Shi M., Boadu D. K., et al. Niclosamide as a potential nonsteroidal therapy for endometriosis that preserves reproductive function in an experimental mouse model. *Biol. Reprod.* 2016;95(4):76. DOI: 10.1095/biolreprod.116.140236.
 30. Huang KJ, Li YX, Wu CJ, et al. Sonographic features differentiating early-stage ovarian clear cell carcinoma from endometrioma with atypical features. *J. Ovarian Res.* 2022;15:84. DOI: 10.1186/s13048-022-01019-8