

# Онкологічні аспекти ендометріозу яєчників

О. О. Корчинська, І. І. Хаща, Д. Стрижак

ДВНЗ «Ужгородський національний університет»

Рак яєчників посідає друге місце у світі за кількістю смертей від гінекологічних злоякісних захворювань, а в Україні він є найбільш тяжким видом гінекологічного раку. Ендометріоз яєчників значно збільшують ризик появи раку яєчників, проте їх злоякісна трансформація відбувається приблизно в 1% випадків.

У статті представлено огляд літератури на основі наукометричних баз даних PubMed та Scopus за 2013–2023 рр. про випадки і частоту появи злоякісних пухлин яєчників та тлі ендометріозу яєчників, про канцерогенні мутації, імунологічні та гормональні порушення при ендометріозі яєчників, які можуть спричинити його прогресування у рак яєчників. На підставі проаналізованих наукових праць висвітлено зв'язок між ендометріозом яєчників і раком яєчників та визначено всі можливі патогенетичні шляхи, через які ендометріоз яєчників може призводити до утворення раку яєчників.

За даними наукової літератури, ендометріоз яєчників дійсно може призводити до утворення ендометріоїдної та світлоклітинної карциноми, а також інших підтипів злоякісних пухлин яєчників. Ризик розвитку злоякісних змін у пацієнок з ендометріозом яєчників зростає з віком, при цьому у пацієнок віком понад 50 років спостерігається найвищий ризик. Попри це деякі дослідники вважають, що немає жодних часових меж у виникненні злоякісної трансформації ендометріоїдних кіст яєчників.

Сьогодні вважається, що саме атипичний ендометріоз яєчників, який характеризується цитологічною атипією та архітектурною проліферацією, є попередником раку яєчників, і саме при ньому спостерігається найбільший ризик розвитку злоякісного процесу. В ендометріозах яєчників міститься величезна кількість гемі та вільного заліза, що зумовлює появу надлишку вільного заліза, і внаслідок цього виникають окисно-відновні порушення, які спричинюють канцерогенні мутації та руйнування клітинних структур.

У виникненні злоякісних змін в ендометріозах яєчників задіяні мутації у таких генах, як ARID1A, PIK3CA, AKT1, ERBB2 і PIK3R1, CTNNB1, KRAS, BRAF, PPP2R1A і зрідка – TP53. Однакові мутації виявляють в ендометріоїдних вогнищах яєчників і в ендометріоїдних та світлоклітинних карциномах, що підтверджує виникнення раку внаслідок ендометріозу. Порушення в імунній системі при ендометріоїдному ураженні яєчників відіграють значну роль у можливій злоякісній трансформації. Посилюється продукування фактора некрозу пухлин, інтерлейкіну-1 $\beta$ , інтерлейкіну-6, знижується функція натуральних кілерів, посилюється імуносупресія.

Відбувається надмірна експресія естрадіолу за наявності ендометріоїдних кіст яєчників, оскільки у них збільшена кількість ферменту ароматази та відсутній фермент 17 $\beta$ -гідроксистероїддегідрогеназа II типу, який потрібен для перетворення естрадіолу в естрон. Такі зміни призводять до посилення проліферативних процесів, що також можуть зумовлювати активацію онкогенних мутацій.

Отже, ендометріоз яєчників значно збільшує ризик розвитку раку яєчників, особливо появу ендометріоїдних та світлоклітинних карцином. Механізм злоякісної трансформації відбувається саме за появи атипичного ендометріозу яєчників. Основні патогенетичні шляхи, через які в ендометріозах яєчників може розвинути злоякісний процес, включають в себе: окисно-відновний дисбаланс, який запускає цілий спектр онкогенних мутацій, а також імунні порушення та вплив високих рівнів естрогенів. Але якщо дотримуватися правильного ведення пацієнок з ендометріозом яєчників, то ймовірність виникнення раку яєчників є низькою.

**Ключові слова:** ендометріоз яєчників, атипичний ендометріоз, рак яєчників, мутації, патогенез.

## Oncological aspects of ovarian endometriosis

О. О. Korchyńska, I. I. Khashcha, D. Stryzhak

Ovarian cancer is the second most common cause of death from gynaecological malignancies in the world, and in Ukraine it is the most serious type of gynecological cancer. Ovarian endometriomas significantly increase the risk of ovarian cancer, but their malignant transformation occurs in approximately 1% of cases.

The article presents a literature review based on the scientific databases PubMed and Scopus for 2013–2023 on the incidence and frequency of ovarian malignant tumors on the background of ovarian endometriosis, carcinogenic mutations, immunological and hormonal disorders in ovarian endometriosis, which can cause its progression to ovarian cancer.

Based on the analyzed scientific data, the connection between ovarian endometriosis and ovarian cancer is presented and all possible pathogenetic pathways through which ovarian endometriosis can lead to the formation of ovarian cancer are determined.

According to the scientific literature, ovarian endometriosis can indeed lead to the formation of endometrioid and clear cell carcinomas, as well as other subtypes of malignant ovarian tumors. The risk of malignant changes in patients with ovarian endometriomas increases with age, the highest risk is observed in patients over 50 years of age. Despite this, some researchers believe that there are no time limits in the occurrence of malignant transformation of endometrioid ovarian cysts.

Today, it is believed that atypical ovarian endometriosis, which is characterized by cytological atypia and architectural proliferation, is a precursor to ovarian cancer, and this condition that has the greatest risk for malignant process development is observed. Ovarian endometriomas contain a huge amount of heme and free iron, which leads to the appearance of an excess of free iron, and as a result, redox disorders occur, which cause carcinogenic mutations and destruction of cellular structures.

Mutations in such genes as ARID1A, PIK3CA, AKT1, ERBB2 and PIK3R1, CTNNB1, KRAS, BRAF, PPP2R1A and occasionally in TP53 gene are involved in the occurrence of malignant changes in ovarian endometriomas. The same mutations are found in endometrioid foci of the ovaries and in endometrioid and clear cell carcinomas, which confirms the cancer development due to endometriosis. Disorders in the immune system in endometrioid lesions of the ovaries play a significant role in possible malignant transformation. The production of tumor necrosis factor, interleukin-1 $\beta$ , interleukin-6 increases, the function of natural killers decreases, and immunosuppression increases.

Ovarian endometrioid cysts overexpress estradiol because they have increased amounts of the enzyme aromatase and lack the enzyme 17 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase type II, which is required to convert estradiol to estrone. Such changes lead to increased proliferative processes, which can also lead to the activation of oncogenic mutations.

Thus, ovarian endometriosis significantly increases the risk of developing ovarian cancer, especially endometrioid and clear cell carcinomas. The mechanism of malignant transformation occurs precisely with the appearance of atypical endometriosis of the ovaries. The main pathogenetic pathways through which a malignant process can develop in ovarian endometriomas include: redox imbalance, which triggers a whole spectrum of oncogenic mutations, as well as immune disorders and exposure to high levels of estrogens. However, if patients with ovarian endometriomas are properly managed, the likelihood of ovarian cancer development is low.

**Keywords:** *ovarian endometriosis, atypical endometriosis, ovarian cancer, mutations, pathogenesis.*

Рак яєчників посідає друге місце за поширеністю серед усіх гінекологічних злоякісних захворювань [1, 2]. В Україні на рак яєчників припадає найбільша кількість смертельних випадків, ніж від інших злоякісних новоутворень статевої системи, що робить його найбільш тяжким видом гінекологічного раку. У 2021 р. загальна кількість випадків захворювання на рак яєчників у нашій країні становила 3172, а загальна кількість померлих пацієнток – 1555 [3].

За даними світової статистики рак яєчників є другим злоякісним захворюванням за кількістю смертельних випадків у сфері онкогінекології, поступаючись лише раку шийки матки. У 2020 р. кількість смертей у світі від раку яєчників становила 207 252 випадки [1, 4]. Повідомляють, що п'ятирічна виживаність пацієнток із раком яєчників становить приблизно 47% [4].

Надважливо завжди звертати увагу на виявлення факторів ризику розвитку раку яєчників, щоб бути обачними та запобігти появі цього агресивного виду раку. Ендометріоз – один із факторів ризику виникнення раку яєчників. Оскільки, досить часто спостерігається безсимптомний перебіг ендометріозу, остаточно поширеність цього хронічного захворювання залишається невідомою.

Але припускають, що у пацієнток з ендометріозом у 17–44% випадків наявний саме ендометріоз яєчників [5]. Приблизно у 1% випадків ендометріоз асоціюється зі злоякісним ураженням яєчників [6]. І хоча таке явище, як трансформація ендометріозу у злоякісний процес відбувається нечасто, це потрібно брати до уваги [7].

**Мета роботи:** на основі аналізу наукових праць висвітлення зв'язку між ендометріозом яєчників і раком яєчників та визначення усіх можливих патогенетичних шляхів, через які ендометріоз яєчників може призводити до утворення раку яєчників.

Здійснено огляд літератури у наукометричних базах даних PubMed та Scopus за 2013–2023 рр. про випадки і частоту появи злоякісних пухлин яєчників на тлі ендометріозу яєчників, про канцерогенні мутації, імунологічні та гормональні порушення при ендометріозі яєчників, які можуть спричиняти його прогресування у рак яєчників.

На сьогодні встановлено тісний причинно-наслідковий зв'язок між ендометріюідним ураженням яєчників та появою епітеліального типу раку яєчників, а

саме – ендометріюідної карциноми та світлоклітинної карциноми [8–14]. Ендометріюідну та світлоклітинну карциноми прийнято об'єднувати у термін «ендометріоз-асоційований рак яєчників», бо ендометріоз є їхнім попередником [7, 15]. M. Hermens et al. зазначають, що при ендометріозі яєчників існує ризик появи не тільки ендометріюідних та світлоклітинних карцином, а взагалі всіх підтипів злоякісного ураження яєчників [10].

Щодо частоти прогресування ендометріозу яєчників у рак яєчників, думки дослідників розходяться. В одних випадках повідомляють, що у 5–10% випадків при ендометріюідному ураженні яєчників виникає рак яєчників, в інших зазначають, що ця межа коливається від 0,7 до 1,6% [8]. У пацієнток з ендометріозом зі збільшенням віку зростає ризик розвитку епітеліального раку яєчників, особливо найбільший ризик у жінок віком понад 50 років. Чим старша пацієнтка із супутнім ендометріозом, тим більший ризик.

Інші вчені зазначають, що у пацієнток ризик виникнення раку яєчників виникає вже через 5–10 років з моменту клінічно діагностованого ендометріозу. Проте тайванське дослідження не засвідчило, що є якийсь певний часовий проміжок між наявністю ендометріозу і загрозою виникнення раку яєчників. Пацієнтки з ендометріозом, які не народжували, мають у 3 рази вищий ризик розвитку раку яєчників порівняно з тими пацієнтками з ендометріозом, які народжували [16].

Ендометріюіми яєчників найчастіше можуть призводити до появи ендометріоз-асоційованого раку яєчників [16–19]. Вважають, що цей канцерогенез відбувається внаслідок трансформації ендометріозу до атипових змін [20, 21]. Саме атиповому ендометріозу надають увагу як попереднику раку яєчників. Під терміном «атиповий ендометріоз» слід розуміти наявність цитологічної атипії та/або появи скупчення залоз, що нагадують інтраепітеліальну неоплазію [22].

Ризик розвитку злоякісного процесу набагато більше зростає на тлі попереднього атипового ендометріозу яєчників [5]. Повідомляють, що цитологічна атипія та архітектурна проліферація, якими характеризується атиповий ендометріоз, є проміжним станом між доброякісним та злоякісним процесом в ендометріюідах яєчників, і саме в ньому відбуваються всі ті тригерні механізми, внаслідок яких виникає рак яєчників [23]. Рецидив ендометріюіду яєчників та розмір їх понад 7 см

становить значний ризик розвитку їхньої клітинної атипії [24].

Патогенез злоякісної трансформації ендометріом яєчників є складним процесом. Найкоротший шлях до виникнення раку яєчників спостерігається саме при ендометріомах яєчників, тому що в них відбувається безперервний окисно-відновний дисбаланс [19, 25, 26]. Ендометріоми яєчників багаті на гем та вільне залізо, внаслідок цього утворюються активні форми кисню. В ендометріюїдних кістах яєчників активних форм кисню і вільного заліза знаходиться значно більше, ніж у кістах яєчників іншого генезу.

Оскільки антиоксидантні механізми не можуть упоратися з їхнім надлишком, виникає окисно-відновний дисбаланс, який призводить до пошкодження структурних компонентів клітини, особливо дезоксирибонуклеїнової кислоти (ДНК), а також до активації генних мутацій [27]. Як зазначають, структура яєчника є більш сприятливою для прогресування мутацій в ектопічному ендометрії, який туди потрапив завдяки ретроградному ендометріальному рефлюксу [19].

Мутації, які відбуваються в ендометріюїдних вогнищах, відіграють вагомую роль у виникненні злоякісних змін [7]. Стверджують, що мутації спостерігаються як при ендометріомах яєчників без атипових змін, так і при атиповому ураженні [16]. Але за появи атипового ендометріозу яєчників значно посилюються онкогенні мутації [5, 28, 29].

Щоб краще зрозуміти мутаційні зміни, які призводять до утворення карцином при ендометріозі, у першу чергу слід зазначити, що у жінок з ендометріозом наявні мутації у таких генах, як PIK3CA, AKT1, ERBB2 і PIK3R1 [18, 30, 31]. За виникнення ендометріюїдних вогнищ у яєчниках у них утворюються додаткові мутації у PIK3CA та PTEN, активуються мутації в ARID1A, що відповідальні за появу ранніх канцерогенних змін [28].

Основну увагу приділяють саме мутації гена-супресора пухлини ARID1A [5, 28, 29, 32, 33]. Мутація ARID1A спостерігається у 80% випадків при ендометріозі без атипії та у всіх випадках атипового ендометріозу яєчників [18]. Зміни у генах CTNNB1, KRAS, BRAF, PPP2R1A і зрідка – у TP53 також можуть спричинити злоякісну трансформацію ендометріозу [5, 34].

Припускають, що між мутаціями відбувається синергізм, а також поява одних мутацій зумовлює появу інших [18]. Позаяк наявність ідентичних мутацій при ендометріозі яєчників та у ендометріюїдних і світлоклітинних карциномах дає можливість вважати, що ендометріоз є їхнім попередником. Спостерігається ще більше підвищення частоти онкогенних мутацій в ендометріюїдному вогнищі, яке межує з новоутвореннями. Деякі автори повідомляють, що ендометріоз ніяк не впливає на прогноз злоякісного захворювання [5].

Крім мутацій, іншими рушійними силами, які відіграють величезну роль у злоякісній трансформації ендометріозу яєчників, є імунологічні та гормональні порушення [6]. При ендометріомах яєчників збільшуються рівні фактора некрозу пухлини, інтерлейкіну-1 $\beta$ , інтерлейкіну-6, відбувається посилення імуносупресії, знижується функція натуральних кілерів. Усе це запускає канцерогенні механізми, що у подальшому

призводять до появи ендометріоз-асоційованого раку яєчників [6].

Інтерлейкін-6 разом із мутацією ARID1A та посиленням активації PIK3CA задіяний у канцерогенезі ендометріюїдних та світлоклітинних карцином [18]. Як відомо, ендометріюїдні вогнища містять величезну кількість фермента ароматази, під впливом якого здійснюється синтез естрогенів із андрогенів. У цих самих вогнищах відсутня 17 $\beta$ -гідроксистероїддегідрогеназа II типу, яка потрібна для перетворення естрадіолу в естрон, внаслідок чого також буде відбуватися збільшення рівнів естрадіолу.

Своєю чергою надлишок естрадіолу призводить до утворення інтерлейкіну-8, а також простагландину E2, що стимулює активність ароматази, яка каталізує процес синтезу естрогенів. Тому за такої посиленої експресії естрадіолу відбуваються гіперпроліферативні процеси в ендометріомах яєчників, що робить більш ймовірним виникнення канцерогенних мутацій і руйнування структури ДНК [27].

Попередні дослідження підтверджують, що у пацієнток з ендометріюїдною і світлоклітинною карциномами був наявний ендометріоз яєчників, який і зумовив їхнє утворення [8–14, 35]. Вважають, що приблизно 60–80% ендометріоз-асоційованих карцином яєчників виникає на тлі попереднього ендометріозу яєчників [36]. Існують певні критерії для встановлення діагнозу ендометріоз-асоційованого раку яєчників:

- 1) ознаки ендометріозу визначають одразу біля пухлини, тобто яєчник уражений одночасно ендометріозом і раком,
- 2) гістологічно злоякісна пухлина повинна мати такі ознаки, за якими було б точно визначити її походження від ендометріозу,
- 3) не має бути іншого первинного місця злоякісного процесу [37].

Не завжди беруть до уваги всі критерії виявлення злоякісних пухлин яєчників на тлі попереднього ендометріюїдного ураження яєчників, тому через це можуть помилково вважати, що дуже рідко ендометріоз призводить до раку [23].

Припускають, що 1 жінка з 76 протягом життя за наявності ендометріозу яєчників може мати рак яєчників [35]. Тому потрібно уникати такої дії, як проведення необґрунтованого скринінгу на рак яєчників тільки через можливе занепокоєння та виконання двобічної сальпінгоофоректомії тільки через можливий страх пацієнтки захворіти на рак [35].

Визначення рівнів заліза у вмісті ендометріюїдних кіст яєчників за допомогою імуногістохімічного методу є чутливим на 90,9% для диференціальної діагностики доброякісного стану від злоякісного, а специфічність становить 100%. Рівень заліза набагато вищий при ендометріомах яєчників, ніж при ендометріюїдних та світлоклітинних карциномах [7, 38].

Добре зарекомендував себе такий новий неінвазивний метод, як магнітно-резонансна релаксометрія (МР-релаксометрія), яка дозволяє визначати концентрацію заліза у рідині ендометріюїдних кіст яєчників [7, 39, 40]. МР-релаксометрія є аналітичним методом для кількісного визначення метаболітів і хімічного складу тканин та рідин організму.

Під час МР-релаксометрії визначають швидкість поперечної релаксації – R2 за допомогою одновоксельної мультиехо-магнітно-резонансної послідовності з використанням пристрою MR-system у 3 Tesla. Визначені за допомогою МР-релаксометрії рівні заліза у рідині ендометрію яєчників без злоякісних змін будуть значно вищі, а за наявності злоякісних змін концентрація заліза буде меншою [39].

Чутливість даного методу для диференціальної діагностики ендометріодних кіст яєчників від ендометріоз-асоційованих карцином яєчників становить 86%, а специфічність коливається у межах 94%. Але попри це рутинно МР-релаксометрію не застосовують у клінічній практиці, а тільки для наукових досліджень [7]. Вважають, що МР-релаксометрія у майбутньому може слугувати новим методом для ранньої діагностики злоякісної трансформації ендометрію яєчників [39].

Визначення сироваткового онкомаркера СА-125 є низькочутливим методом для діагностики ранніх злоякісних змін при ендометріозі яєчників. Кращим варіантом є визначення онкомаркера HE4, який є більш чутливим, ніж СА-125, оскільки його рівень не збільшується у крові при ендометріозі, як це відбувається при визначенні СА-125, що дає хибнопозитивні результати [7].

Також повідомляють, що HE4 виявляють саме при світлоклітинних карциномах на тлі ендометріозу. Та навіть попри це визначення HE4 набагато частіше дає позитивні результати при типах раку яєчників, не пов'язаних з ендометріозом, а саме – серозної кар-

циноми високого ступеня злоякісності. Визначення рівнів інгібітора тканинного шляху 2 – TFPI2 є також більш доцільним варіантом, ніж визначення СА-125 для ранньої діагностики ендометріоз-асоційованих світлоклітинних карцином [7].

Візуалізаційні методи дослідження дуже часто не виявляють жодних змін на ранніх стадіях раку яєчників. За допомогою трансвагінального УЗД запідозрити злоякісну трансформацію ендометріозу на ранніх етапах можна за такими ехо-ознаками ендометрію яєчників: наявність пристінкових вузликів, розмір ендометрію більше 7–8 см, швидке збільшення розмірів кісти у динаміці, потовщена стінка [41].

## ВИСНОВКИ

Отже, ендометріоз яєчників значно збільшує ризик розвитку раку яєчників, особливо появу ендометріодних та світлоклітинних карцином. Механізм злоякісної трансформації відбувається саме за появи атипового ендометріозу яєчників. Основні патогенетичні шляхи, через які в ендометріомах яєчників може відбутися злоякісний процес, включають: окисно-відновний дисбаланс, який запускає цілий спектр онкогенних мутацій, а також імунні порушення та вплив високих рівнів естрогенів. Але якщо дотримуватися правильного ведення пацієток з ендометріомами яєчників, то ймовірність виникнення раку яєчників є низькою.

**Конфлікт інтересів.** Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

## Відомості про авторів

**Корчинська Оксана Олександрівна** – д-р мед. наук, проф., кафедра акушерства та гінекології, медичний факультет, ДВНЗ «Ужгородський національний університет»; тел.: (050) 290-97-58. *E-mail: xena.0474@gmail.com*  
ORCID: 0000-0001-7265-4829

**Хаша Іван Іванович** – д-р мед. наук, проф., кафедра акушерства та гінекології, медичний факультет, ДВНЗ «Ужгородський національний університет»; тел.: (050) 516-64-46. *E-mail: ivan.khascha@uzhnu.edu.ua*  
ORCID: 0009-0005-5588-6253

**Стрижак Діана** – лікар-інтерн, фах «Загальна практика–сімейна медицина», факультет післядипломної освіти та доуніверситетської підготовки, ДВНЗ «Ужгородський національний університет»; тел.: (066) 504-90-56. *E-mail: diana.strizhak.79@ukr.net*

ORCID: 0000-0002-3210-0853

## Information about the authors

**Korchynska Oksana O.** – MD, PhD, DSc, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Medical Faculty, SHEI «Uzhhorod National University»; tel.: (050) 290-97-58. *E-mail: xena.0474@gmail.com*  
ORCID: 0000-0001-7265-4829

**Khashcha Ivan I.** – MD, PhD, DSc, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Medical Faculty, SHEI «Uzhhorod National University»; tel.: (050) 516-64-46. *E-mail: ivan.khascha@uzhnu.edu.ua*  
ORCID: 0009-0005-5588-6253

**Strizhak Diana** – Clinical Resident, Specialty “General practice–family medicine”, Faculty of Postgraduate Education and Pre-University Training, SHEI «Uzhhorod National University»; tel.: (066) 504-90-56. *Email: diana.strizhak.79@ukr.net*  
ORCID: 0000-0002-3210-0853

## ПОСИЛАННЯ

1. International Agency for Research on Cancer. Global Cancer Observatory: Cancer Today [Internet]. 2020. Available from: <https://gco.iarc.fr/today/home>.
2. Kuroki L, Guntupalli SR. Treatment of epithelial ovarian cancer. *BMJ*. 2020;371:m3773. doi:10.1136/bmj.m3773.
3. National Cancer Institute. Cancer in Ukraine 2021–2022. Morbidity, mortality, performance indicators of the oncology service [Internet]. Bulletin of the National Cancer Registry of Ukraine No. 24. Kyiv: National Cancer Institute; 2023. Available from: [http://www.ncru.inf.ua/publications/BULL\\_24/index.htm](http://www.ncru.inf.ua/publications/BULL_24/index.htm).
4. Yang C, Xia BR, Zhang ZC, Zhang YJ, Lou G, Jin WL. Immunotherapy for Ovarian Cancer: Adjuvant, Combination, and Neoadjuvant. *Front Immunol*. 2020;11:577869. doi:10.3389/fimmu.2020.577869.
5. Gaia-Oltean AI, Braicu C, Gulei D, Ciortea R, Miha D, Roman H, et al. Ovarian endometriosis, a precursor of ovarian cancer: Histological aspects, gene expression and microRNA alterations (Review). *Exp Ther Med*. 2021;21(3):243. doi: 10.3892/etm.2021.9674.
6. Suryawanshi S, Huang X, Elishaev E, Budiu RA, Zhang L, Kim S, et al. Complement pathway is frequently altered in endometriosis and endometriosis-



- associated ovarian cancer. *Clin Cancer Res.* 2014;20(23):6163-74. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-14-1338.
7. Kobayashi H. Clinicopathological characteristics, molecular features and novel diagnostic strategies for the detection of malignant transformation of endometriosis (Review). *Exp Ther Med.* 2023;25(6):279. doi:10.3892/etm.2023.11978.
8. Brilhante AV, Augusto KL, Portela MC, Sucupira LC, Oliveira LA, Pouchaim AJ, et al. Endometriosis and Ovarian Cancer: an Integrative Review (Endometriosis and Ovarian Cancer). *Asian Pac J Cancer Prev.* 2017;18(1):11-6. doi: 10.22034/APJCP.2017.18.1.11.
9. Hermens M, van Altena AM, Bulten J, van Vliet HAAM, Siebers AG, Bekkers RLM. Increased incidence of ovarian cancer in both endometriosis and adenomyosis. *Gynecol Oncol.* 2021;162(3):735-40. doi: 10.1016/j.ygyno.2021.07.006.
10. Hermens M, van Altena AM, Nieboer TE, Schoot BC, van Vliet HAAM, Siebers AG, 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(1):107.e1-107.e11. doi: 10.1016/j.ajog.2020.01.041.
11. Bas-Estevé E, Pérez-Arguedas M, Guarda-Muratori GA, Acién M, Acién P. Endometriosis and ovarian cancer: Their association and relationship. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol X.* 2019;3:100053. doi: 10.1016/j.eurox.2019.100053.
12. Li Q, Sun Y, Zhang X, Wang L, Wu W, Wu M, et al. Endometriosis-associated ovarian cancer is a single entity with distinct clinicopathological characteristics. *Cancer Biol Ther.* 2019;20(7):1029-34. doi: 10.1080/15384047.2019.1595278.
13. Trifan C, Pasat S, Hutanu D, Timovanu SD, Mucilenita C, Timovanu MC, et al. P151 Endometriosis and the risk for ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer.* 2019;29:A149.
14. Wang L, Li X, Wang Y, Li G, Dai S, Cao M, Meng Z, Ren S. Endometriosis and epithelial ovarian cancer: a two-sample Mendelian randomization analysis. *Sci Rep.* 2023;13(1):21992. doi: 10.1038/s41598-023-49276-x.
15. Yachida N, Yoshihara K, Yamaguchi M, Suda K, Tamura R, Enomoto T. How Does Endometriosis Lead to Ovarian Cancer? The Molecular Mechanism of Endometriosis-Associated Ovarian Cancer Development. *Cancers (Basel).* 2021;13(6):1439. doi: 10.3390/cancers13061439.
16. Torng PL. Clinical implication for endometriosis associated with ovarian cancer. *Gynecol Minim Invasive Ther.* 2017;6(4):152-6. doi: 10.1016/j.gmit.2017.08.003.
17. Murakami K, Kotani Y, Shiro R, Takaya H, Nakai H, Matsumura N. Endometriosis-associated ovarian cancer occurs early during follow-up of endometrial cysts. *Int J Clin Oncol.* 2020;25(1):51-8. doi: 10.1007/s10147-019-01536-5.
18. Driva TS, Schatz C, Haybaeck J. Endometriosis-Associated Ovarian Carcinomas: How PI3K/AKT/mTOR Pathway Affects Their Pathogenesis. *Biomolecules.* 2023;13(8):1253. doi: 10.3390/biom13081253.
19. Varga J, Reviczka A, Hakova H, Svajdl P, Rabajdova M, Ostro A. Predictive factors of endometriosis progression into ovarian cancer. *J Ovarian Res.* 2022;15(1):5. doi: 10.1186/s13048-021-00940-8.
20. Tanase Y, Kawaguchi R, Uchiyama T, Kobayashi H. Long-Term Follow-Up after Surgical Management for Atypical Endometriosis: A Series of Nine Cases. *Case Rep Oncol.* 2019;12(1):76-83. doi: 10.1159/000496178.
21. So KA, Hong SR, Kim NR, Yang EJ, Shim SH, Lee SJ, et al. Association between atypical endometriosis and ovarian malignancies in the real world. *J Ovarian Res.* 2021;14(1):110. doi: 10.1186/s13048-021-00865-2.
22. Wepy C, Nucci MR, Parra-Herran C. Atypical Endometriosis: Comprehensive Characterization of Clinicopathologic, Immunohistochemical, and Molecular Features. *Int J Gynecol Pathol.* 2024;43(1):70-7. doi: 10.1097/GGP.0000000000000952.
23. Kajiyama H, Suzuki S, Yoshihara M, Tamauchi S, Yoshikawa N, Niimi K, et al. Endometriosis and cancer. *Free Radic Biol Med.* 2019;133:186-92. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2018.12.015.
24. Maier IM, Maier AC, Crişan A, Puscasu L. Clinical and Pathological Significance of Cellular Atypia in Endometriosis. *Medicina (Kaunas).* 2021;57(5):453. doi: 10.3390/medicina57050453.
25. Murakami K, Kotani Y, Nakai H, Matsumura N. Endometriosis-Associated Ovarian Cancer: The Origin and Targeted Therapy. *Cancers (Basel).* 2020;12(6):1676. doi: 10.3390/cancers12061676.
26. Ruderman R, Pavone ME. Ovarian cancer in endometriosis: an update on the clinical and molecular aspects. *Minerva Ginecol.* 2017;69(3):286-94. doi: 10.23736/S0026-4784.17.04042-4.
27. Worley MJ, Welch WR, Berkowitz RS, Ng SW. Endometriosis-associated ovarian cancer: a review of pathogenesis. *Int J Mol Sci.* 2013;14(3):5367-79. doi: 10.3390/ijms14035367.
28. Anglesio MS, Bashashati A, Wang YK, Senz J, Ha G, Yang W, et al. Multifocal endometriotic lesions associated with cancer are clonal and carry a high mutation burden. *J Pathol.* 2015;236(2):201-9. doi: 10.1002/path.4516.
29. Yachida N, Yoshihara K, Suda K, Nakaoka H, Ueda H, Sugino K, et al. ARID1A protein expression is retained in ovarian endometriosis with ARID1A loss-of-function mutations: implication for the two-hit hypothesis. *Sci Rep.* 2020;10(1):14260. doi: 10.1038/s41598-020-71273-7.
30. Moore L, Leongamornlert D, Coorens THH, Sanders MA, Ellis P, Dentro SC, et al. The mutational landscape of normal human endometrial epithelium. *Nature.* 2020;580(7805):640-6. doi: 10.1038/s41586-020-2214-z.
31. Suda K, Nakaoka H, Yoshihara K, Ishiguro T, Tamura R, Mori Y, 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.
32. Anglesio MS, Papadopoulos N, Ayhan A, Nazeran TM, No M, Horlings HM, et al. Cancer-Associated Mutations in Endometriosis without Cancer. *N Engl J Med.* 2017;376(19):1835-48. doi: 10.1056/NEJMoa1614814.
33. Lac V, Verhoef L, Aguirre-Hernandez R, Nazeran TM, Tessier-Cloutier B, Praetorius T, et al. Iatrogenic endometriosis harbors somatic cancer-driver mutations. *Hum Reprod.* 2019;34(1):69-78. doi: 10.1093/humrep/dey332.
34. Krawczyk N, Banys-Paluchowski M, Schmidt D, Ulrich U, Fehm T. Endometriosis-associated Malignancy. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2016;76(2):176-81. doi: 10.1055/s-0035-1558239.
35. Kvaskoff M, Horne AW, Missmer SA. Informing women with endometriosis about ovarian cancer risk. *Lancet.* 2017;390(10111):2433-34. doi: 10.1016/S0140-6736(17)33049-0.
36. Suryawanshi S, Vlad AM, Lin HM, Mantia-Smaldone G, Laskey R, Lee M, et al. Plasma microRNAs as novel biomarkers for endometriosis and endometriosis-associated ovarian cancer. *Clin Cancer Res.* 2013;19(5):1213-24. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-12-2726.
37. Kuo HH, Huang CY, Ueng SH, Huang KG, Lee CL, Yen CF. Unexpected epithelial ovarian cancers arising from presumed endometrioma: A 10-year retrospective analysis. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2017;56(1):55-61. doi: 10.1016/j.tjog.2015.09.009.
38. Akashi K, Nagashima Y, Tabata T, Oda H. Immunohistochemical analysis of iron transporters and M2 macrophages in ovarian endometrioma and clear cell adenocarcinoma. *Mol Clin Oncol.* 2021;15(2):159. doi: 10.3892/mco.2021.2321.
39. Yoshimoto C, Takahama J, Iwabuchi T, Uchikoshi M, Shigetomi H, Kobayashi H. Transverse Relaxation Rate of Cyst Fluid Can Predict Malignant Transformation of Ovarian Endometriosis. *Magn Reson Med Sci.* 2017;16(2):137-45. doi: 10.2463/mrms.mp.2016-0028.
40. Kawahara N, Miyake R, Yamanaka S, Kobayashi H. A Novel Predictive Tool for Discriminating Endometriosis Associated Ovarian Cancer from Ovarian Endometrioma: The R2 Predictive Index. *Cancers (Basel).* 2021;13(15):3829. doi: 10.3390/cancers13153829.
41. Kobayashi H, Yamada Y, Kawahara N, Ogawa K, Yoshimoto C. Modern approaches to noninvasive diagnosis of malignant transformation of endometriosis. *Oncol Lett.* 2019;17(1):1196-02. doi: 10.3892/ol.2018.9721.

Стаття надійшла до редакції 11.12.2023. – Дата першого рішення 14.12.2023. – Стаття подана до друку 19.01.2024