

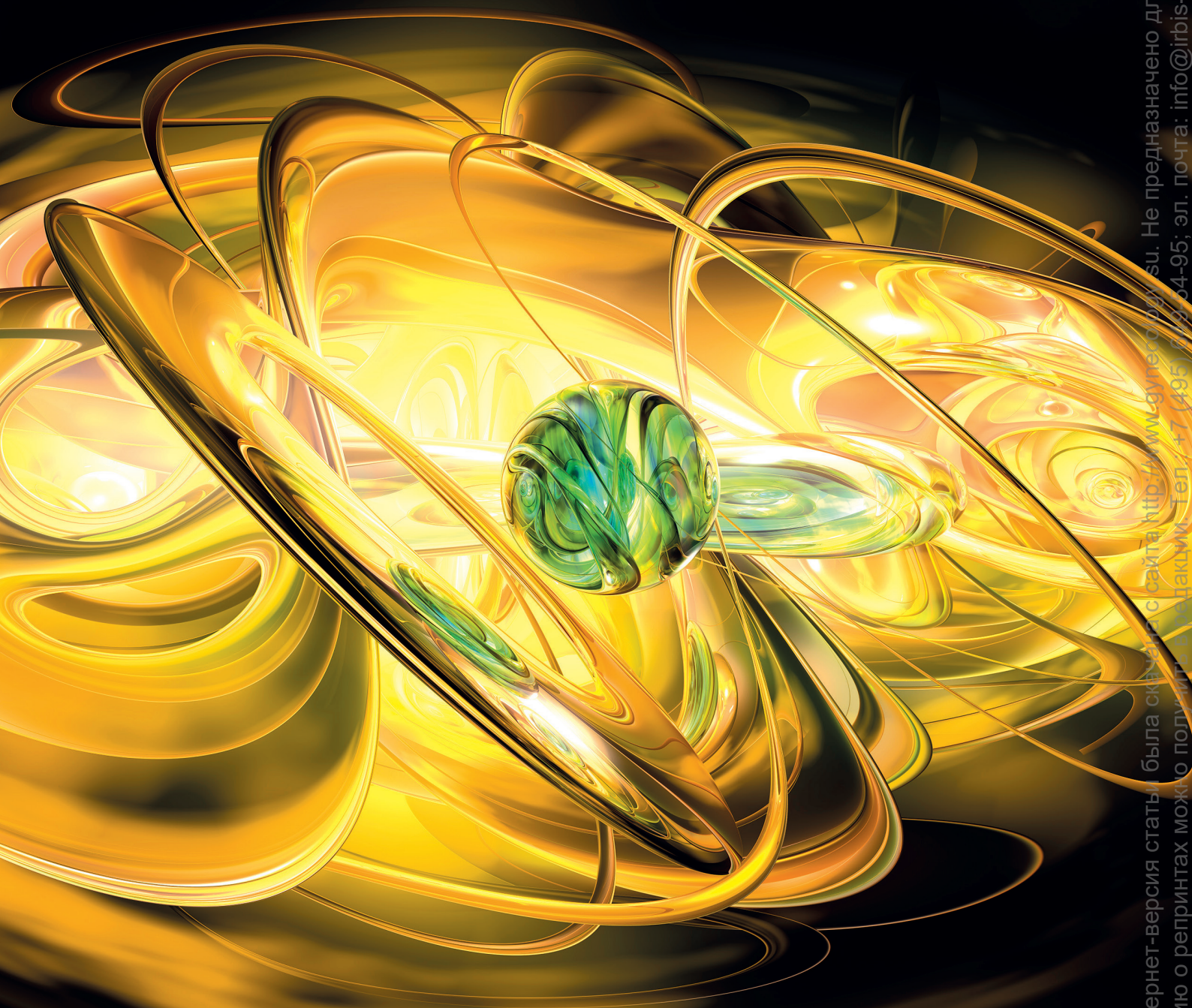
ISSN 2313-7347 (print)

ISSN 2500-3194 (online)

АКУШЕРСТВО ГИНЕКОЛОГИЯ РЕПРОДУКЦИЯ

Включен в перечень ведущих
рецензируемых журналов и изданий ВАК

2021 • том 15 • № 3



OBSTETRICS, GYNECOLOGY AND REPRODUCTION

2021 Vol. 15 No 3

www.gynecology.su

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта <http://www.gynecology.su>. Не предназначено для использования в коммерческих целях. Информацию о репринтах можно получить у редакции. Тел.: +7 (495) 938-64-95; эл. почта: info@irbis-1.ru.



Актуальные вопросы этиопатогенеза, лечения и реабилитации эндометриоз-ассоциированного рака

Ё. Бегович¹, А.Г. Солопова¹, В.О. Бицадзе¹, С.В. Хлопкова², Э.А. Оруджова²

¹ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); Россия, 119991 Москва, ул. Большая Пироговская, д. 2, стр. 4;

²ГБУЗ «Городская клиническая больница № 67 имени Л.А. Ворохобова Департамента здравоохранения города Москвы»; Россия, 123423 Москва, ул. Салыма Адиля, д. 2/44

Для контактов: Антонина Григорьевна Солопова, e-mail: antoninasolopova@yandex.ru

Резюме

Цель исследования: провести анализ современных литературных источников по проблеме эндометриоз-ассоциированного рака (ЭАР) в гинекологии.

Материалы и методы. Поиск публикаций выполнен в международных научных базах данных: научной электронной библиотеке eLibrary, Google Scholar, ScienceDirect, Cochrane Library, PubMed/MEDLINE и в реестрах клинических исследований. Для систематического анализа использовали только полнотекстовые публикации. Оценивали уровень достоверности доказательств и методологическое качество исследований. Представлены данные о современном подходе к терапии и реабилитации женщин с наружным генитальным эндометриозом (НГЭ). Использовали поисковые запросы на русском и английском языках: «эндометриоз», «эндометриоз-ассоциированные новообразования яичников», «онкология», «реабилитация», «endometriosis», «endometriosis-associated ovarian neoplasia», «oncology», «rehabilitation».

Результаты. Несмотря на то что НГЭ считается доброкачественным заболеванием, имеется риск его злокачественной трансформации. Однако патогенез подобных изменений, патоморфологические механизмы и ключевые процессы все еще остаются не до конца изученной частью ЭАР.

Заключение. Активное ведение реабилитационного периода у женщин с НГЭ дает возможность ранней диагностики рецидивов данного заболевания, что будет обеспечивать раннюю диагностику ЭАР яичников и улучшит основные показатели качества жизни таких пациенток.

Ключевые слова: эндометриоз, эндометриоз-ассоциированные новообразования яичников, онкология, реабилитация

Для цитирования: Бегович Ё., Солопова А.Г., Бицадзе В.О., Хлопкова С.В., Оруджова Э.А. Актуальные вопросы этиопатогенеза, лечения и реабилитации эндометриоз-ассоциированного рака. *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. 2021;15(3):287–294. <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2021.206>.

Endometriosis-associated cancer: modern aspects of etiopathogenesis, treatment and rehabilitation

Evana Begovich¹, Antonina G. Solopova¹, Viktoria O. Bitsadze¹, Svetlana V. Khlopokova², Esmira A. Orudzhova²

¹Sechenov University; 2 bldg. 4, Bolshaya Pirogovskaya Str., Moscow 119991, Russia;

²Vorokhobov City Clinical Hospital № 67, Moscow Healthcare Department; 2/44 Salyama Adilya Str., Moscow 123423, Russia;

Corresponding author: Antonina G. Solopova, e-mail: antoninasolopova@yandex.ru

Abstract

Aim: to analyze current literature sources on endometriosis-associated cancer (EAC) in gynecology.

Materials and Methods. We searched for publications in the international scientific databases: eLibrary, Google Scholar, ScienceDirect, Cochrane Library, PubMed/MEDLINE and clinical research registries. For this systematic analysis, only full-text publications were

used. We evaluated the reliability of evidence and the methodological quality of the studies. The data on the modern approach to the therapy and rehabilitation of women with external genital endometriosis (EGE) are presented. Search terms for publications in Russian and English were used: «endometriosis», «endometriosis-associated ovarian neoplasia», «oncology», «rehabilitation».

Results. Despite the fact that EGE is considered a benign disease, there is a risk for its malignant transformation. However, the pathogenesis and pathomorphological mechanisms of EAC are not yet fully understood.

Conclusion. Active management of the rehabilitation period for women with EGE provides an opportunity for early diagnosing recurrences that will provide early diagnostics ovarian EAC and improve the main indicators of the quality of life for such patients.

Keywords: endometriosis, endometriosis-associated ovarian neoplasia, oncology, rehabilitation

For citation: Begovich E., Solopova A.G., Bitsadze V.O., Khlopokova S.V., Orudzkhova E.A. Endometriosis-associated cancer: modern aspects of etiopathogenesis, treatment and rehabilitation. *Akusherstvo, Ginekologiya i Reprodukcya = Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2021;15(3):287–294. (In Russ.). <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2021.206>.

Основные моменты

Что уже известно об этой теме?

- ▶ Наружный генитальный эндометриоз (НГЭ) считается доброкачественным заболеванием, однако присущие ему признаки злокачественных клеток свидетельствуют о возможности малигнизации. Одними из ключевых патоморфологических процессов трансформации НГЭ в эндометриоз-ассоциированный рак (ЭАР) являются атипичский эндометриоз, нарушение гормонального фона, оксидативный стресс, молекулы микроРНК.

Что нового дает статья?

- ▶ Приведены данные о современных патоморфологических звеньях злокачественной трансформации НГЭ в ЭАР яичников. Описана необходимость внедрения раннего начала реабилитационных мероприятий с использованием мультидисциплинарного подхода.

Как это может повлиять на клиническую практику в обозримом будущем?

- ▶ Разработка комплексных персонифицированных программ реабилитации пациенток с НГЭ даст возможность не только ранней диагностики рецидивов данного заболевания, но и обеспечит раннюю диагностику ЭАР яичников, а также улучшит основные показатели качества жизни таких больных.

Highlights

What is already known about this subject?

- ▶ External genital endometriosis (EGE) is considered a benign disease, but its relevant signs typical to malignant cells evidence about potential malignant transformation. Key pathomorphological processes of EGE transformation into endometriosis-associated cancer (EAC) are atypical endometriosis, hormonal disorders, oxidative stress, microRNA molecules.

What are the new findings?

- ▶ The data on the pathomorphological links of EGE transformation into ovarian EAC are presented. The article describes a need to introduce early rehabilitation measures by using a multidisciplinary approach.

How might it impact on clinical practice in the foreseeable future?

- ▶ Personalized rehabilitation programs for patients with EGE will provide an opportunity not only for early diagnostics of recurrences, but also ensure early diagnostics of ovarian EAC and improve parameters of patients' quality of life.

Введение / Introduction

Наружный генитальный эндометриоз (НГЭ) на сегодняшний день является одним из самых проблемных заболеваний, которое вызывает такие осложнения, как хроническая тазовая боль, отсутствие фертильности, постовариоэктомический синдром (после хирургического лечения), синдром хронической усталости, психоэмоциональную лабильность, сексуальную дисфункцию, что значительно ухудшает качество жизни больных [1]. Согласно последним эпидемиологическим данным, НГЭ выявляется у 10 % женщин репродуктивного возраста, а именно, у 190 млн женщин во всем мире. НГЭ встречается у 2–11 % женщин с бессимптомным течением, у 45–82 % женщин с хронической тазовой болью, у 2,1–78,0 % с бесплодием. Важно отметить, что у пациенток с данной патологией

хроническая тазовая боль в 30 % случаев не поддается общепринятому лечению [2, 3].

Несмотря на то что НГЭ рассматривается как доброкачественный процесс, он имеет ряд признаков, присущих злокачественным клеткам: адгезивность, инвазивность и метастатический потенциал, неоангиогенез, неконтролируемый рост, склонность к рецидивированию. В исследованиях последних лет было выявлено, что при НГЭ эндометриоидные клетки яичника способны к злокачественному перерождению, а также была найдена его взаимосвязь с онкологическими заболеваниями других локализаций [4, 5]. Однако патогенез подобных изменений, патоморфологические механизмы и ключевые процессы все еще остаются не до конца изученной частью эндометриоз-ассоциированного рака (ЭАР). В настоящее время очень важным

является знание этих особенностей для максимально эффективного лечения, а также своевременной интеграции реабилитационных мероприятий.

Цель исследования: провести анализ современных литературных источников по проблеме ЭАР в гинекологии.

Материалы и методы / Materials and Methods

Поиск публикаций выполнен в международных научных базах данных: научной электронной библиотеке eLibrary, Google Scholar, ScienceDirect, Cochrane Library, PubMed/MEDLINE и в реестрах клинических исследований за последние 6 лет. Представлены современные данные о звеньях злокачественной трансформации НГЭ в ЭАР яичников, вариантах лечения и методах реабилитации. Использовали поисковые запросы на русском и английском языках: «эндометриоз», «эндометриоз-ассоциированные новообразования яичников», «онкология», «реабилитация», «endometriosis», «endometriosis-associated ovarian neoplasia», «oncology», «rehabilitation». Произведен отбор для анализа только полнотекстовых оригинальных статей, а также систематических обзоров (рис. 1). Критериями включения в обзор литературы являлись статьи о наружной форме генитального эндометриоза, эндометриоз-ассоциированных новообразованиях яичников, пограничных опухолях яичников, эндометриоз-ассоциированном раке различной локализации. В свою очередь критериями исключения из обзора литературы являлись статьи о внутреннем генитальном эндометриозе, наружном экстраперитонеальном эндометриозе, экстрагенитальном эндометриозе.

Выбор информации исследователи производили самостоятельно; при возникновении противоречий

они разрешались с привлечением опытного специалиста-исследователя. Выбранные литературные данные систематизированы и в дальнейшем использованы для подготовки обзорной статьи.

Результаты и обсуждение / Results and Discussion

Этиология и патогенез / Etiology and pathogenesis

Несмотря на наличие различных гипотез, научное сообщество до настоящего времени все еще не пришло к единому мнению об этиологии патологического процесса НГЭ. К формированию очагов заболевания может привести совокупность патологических изменений, таких как анатомические, гормональные, генетические, иммунологические и прочие факторы [6].

В обзорах, опубликованных G.M. Borrelli с соавт. в 2015 и 2016 гг., установлена способность распространения эндометриоидных очагов по лимфатическим сосудам. Этот способ метастазирования связан с высокой степенью экспрессии хемокинов. Известно, что хемокины и их рецепторы, а именно, CXCR4, CCR7, а также их лиганды CXCL12, CCL19 и CCL21 влияют на хемотаксис клеток. Таким образом, эндометриоидные очаги распространяются по лимфатическим сосудам аналогично раку, что приводит к рецидивированию и персистенции [7, 8].

Проведен ряд популяционных исследований, в задачи которых входило не только доказать саму взаимосвязь между НГЭ и раком яичников, но и определить его частоту и отличительные черты злокачественного процесса [4, 5, 9]. Согласно работам V.C. Kok с соавт. [4] и J.B. Mogensen с соавт. [5], у женщин с эндометриозом шанс развития рака яичников в 1,2–1,8 раз больше, чем у женщин с отсутствием данного заболевания в анамнезе. Также была выявлена взаимосвязь

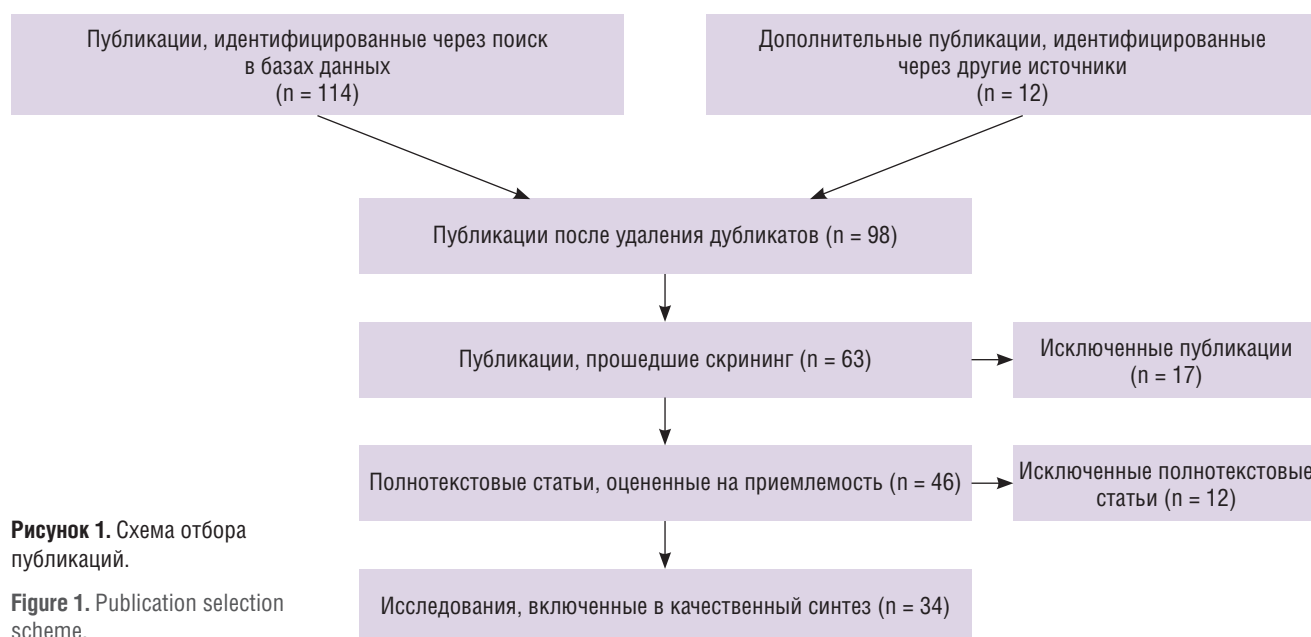


Рисунок 1. Схема отбора публикаций.

Figure 1. Publication selection scheme.

между эндометриозом яичников и раком яичников, эндометрия, груди, кишечника [4, 5].

Важно отметить, что ЭАР яичников, согласно исследованиям Н.Е. Dinkelspiel с соавт. [10] и А.В.М. Brillhante с соавт. [11], интерпретируется как медленно растущий, более дифференцированный и менее инвазивный, чем злокачественные опухоли, возникшие без эндометриоза, что позволяет говорить о более успешном прогнозе лечения.

В настоящее время проводится большое количество исследований, направленных на изучение генетического, эпигенетического, гормонального вклада и влияния микроокружения на формирование НГЭ и ЭАР яичников, и несмотря на увеличивающееся количество информации по данной теме, вопрос этиологии и патогенеза все еще остается открытым [6, 12, 13].

Патогенетические звенья онкогенеза и атипичские эндометриоидные клетки / Pathogenetic oncogenesis arms and atypical endometrioid cells

Промежуточной ступенью злокачественной трансформации является атипичский эндометриоз, для которого, с одной стороны, характерны изменения в эпителии, выстилающем эндометриоидные кисты яичника, дезорганизация и воспаление, ведущие к метапластическим изменениям. С другой стороны, не менее важными являются цитологические изменения, подобные атипичской гиперплазии эндометрия. У пациенток с атипичской формой эндометриоза происходит нарушение в системе комплекса SWI/SNF, связанного с мутацией гена *ARID1A*, кодирующего ядерный белок BAF250a, что является маркером злокачественной трансформации [14].

Одним из ключевых моментов патогенеза при ЭАР яичников являются мутации генов *ARID1A*, *PIK3CA* и *PTEN*, которые способствуют трансформации злокачественных опухолей из доброкачественных. *ARID1A* — это часть семейства генов *SWI/SNF*, ответственных за ремоделирование хроматина и регуляцию транскрипции подконтрольных генов. Потеря гена *ARID1A*, белка BAF250a, по данным исследований М.А. Wilbur с соавт., коррелирует с процессом образования светлоклеточной и эндометриоидной карциномы яичников [15]. Более того, показано, что потеря аллельной гетерозиготности в локусе, содержащем гены, ответственные за белки p53, RAS и PTEN, также наблюдается в клетках, трансформированных из НГЭ в рак яичников [16].

До настоящего времени все еще не найдено абсолютной связи между появлением атипичских эндометриоидных клеток и развитием злокачественных процессов. Таким образом, для определения характера и роли атипичских эндометриоидных очагов требуются дальнейшие дополнительные исследования [15]. Кроме того, показано, что несмотря на схожие факторы риска и патогенеза, не во всех случаях эндометриоза клетки претерпевают злокачественную трансформацию [12].

Также одну из основных ролей в патогенезе играет гормональный фактор, а именно, повышение локальной продукции эстрадиола в эндометриоидных очагах и эстрогенчувствительных клетках яичников. Стимуляция экспрессии ароматазы, а именно, 16 α -OHE1 метаболитов, ведет к малигнизации НГЭ [17].

Повреждения генетического аппарата клетки могут возникать не только вследствие врожденных или приобретенных мутаций. В обзоре М. Herreros-Villanueva с соавт. описали, что в процессе озлокащивания клеток важную роль играют свободные радикалы. Эти частицы постоянно присутствуют и в здоровых тканях, однако в случае несоответствия возможностей буферных систем организма количеству образующихся отрицательно заряженных радикалов возникает состояние, называемое оксидативным стрессом [18]. Через процесс оксидативного стресса, опосредованного реакцией Фентона, к избыточному накоплению железа приводит ретроградная менструация, способствуя аккумуляции геномных мутаций. Таким образом, происходит сверхэкспрессия воспалительных цитокинов и молекул адгезии, что в свою очередь может приводить к развитию НГЭ и его злокачественной трансформации [19].

В работах М. Herreros-Villanueva с соавт. [18] и М.Е. Hout с соавт. [20] было показано, что в процессе канцерогенеза важную роль играют свободные радикалы железа, в частности их высокие концентрации в эндометриоидных кистах, что в условиях истощения буферных систем приводит к окислительному стрессу и, как следствие, мутациям. Прикладной характер знаний о свободных радикалах железа был продемонстрирован на примере таргетных препаратов, воздействующих на метаболизм ионов железа в раковых стволовых клетках [20].

Помимо генетических особенностей эндометриоз-ассоциированных опухолей, большого внимания заслуживают эпигенетические механизмы регулирования клеточных процессов. Изучение влияния микроРНК на жизнедеятельность нормальных и опухолевых клеток занимает все более важное место в современном понимании онкогенеза. МикроРНК являются небольшими некодирующими РНК, которые осуществляют контроль экспрессии и синтеза различных клеточных белков. В исследовании М. Sheikhhvatan с соавт. выявлено, что среди более 20 молекул микроРНК, с которыми была найдена связь при опухолевой трансформации, центральную роль играют miRNA-141, miRNA-205 и miRNA-125b. Также была найдена прямая связь между этими молекулами и генами, ответственными за такие процессы, как изменение сигнальных путей рецептора трансформирующего фактора роста бета (англ. transforming growth factor beta, TGF- β) и клеточного ответа на эту трансформацию, а также клеточного ответа на новые сигналы, получаемые с рецептора фактора роста β [21]. Данные провоспалительные процессы приводят к метастазированию и прогрес-

сированию опухоли. Следовательно, требуются дальнейшие исследования для более точного определения непосредственных участников патогенетической цепи опухолевой трансформации от гена до его продукта и дальнейших сигнальных путей для лучшего понимания и определения возможных эффективных маркеров и мишеней таргетной терапии.

Будущее вариантов лечения / Future of treatment options

В последние годы тактика лечения ЭАР яичников состоит преимущественно из циторедуктивного вмешательства с последующими курсами химиотерапевтического лечения с использованием таргетного подхода, а также иммунотерапии [22–24]. Однако, несмотря на то, что существуют данные о менее агрессивном поведении эндометриоз-ассоциированных опухолей, их прогноз является неблагоприятным [22].

В работах, посвященных лечению данной патологии, как способ хирургического лечения обсуждается гистерэктомия с билатеральной оофорэктомией, с частичной или полной резекцией большого сальника и лимфодиссекцией [22]. В обзоре, опубликованном Национальной всеобщей онкологической сетью (англ. National Comprehensive Cancer Network, NCCN), было проанализировано 66802 истории болезни женщин до 45 лет, подвергшихся хирургическому лечению по поводу НГЭ. После лечения доказано, что при выполнении гистерэктомии с билатеральной оофорэктомией, по сравнению с выполнением простой гистерэктомии, происходит снижение дальнейшего развития злокачественных опухолей [25]. Важно учитывать, что авторы добились максимального радикализма при хирургическом вмешательстве для успеха дальнейшей адъювантной терапии.

Однако стоит отметить, что в современных научных литературных источниках содержится недостаточное количество информации по поводу хирургических техник при ЭАР. В настоящее время не разработаны необходимые клинические рекомендации.

Клинические исследования показывают потенциальную эффективность такого метода, как гипертермическая интраперитонеальная химиотерапия (англ. hyperthermic intraperitoneal chemotherapy, HIPEC) [23, 24, 26]. По данным разных авторов, в ходе проведения рандомизированных исследований (OVHIPEC-2) обнаружено, что HIPEC хотя и привносит дополнительный токсический эффект на организм, однако значительно улучшает общую и безрецидивную выживаемость при раке яичников, особенно на продвинутых стадиях развития опухолевого процесса и особенно у больных, которым по разным причинам не проводилась химиотерапия [22–24].

Следует отметить, что лечение с использованием моноклональных антител, мишенью которых является фактор роста эндотелия сосудов (англ. vascular

endothelial growth factor, VEGF), показывает многообещающие результаты, такие как улучшение общей выживаемости и длительное отсутствие рецидива заболевания [13, 27, 28]. Рандомизированное исследование, проведенное I. Ray-Coquard с соавт., показало, что применение моноклональных антител в сочетании с традиционной химиотерапией (в исследовании применялись нинтеданиб с карбоплатином) улучшает показатели безрецидивной выживаемости [27].

Кроме того, могут быть эффективны ингибиторы поли(АДФ-рибоза)-полимеразы – англ. poly (adenosinediphosphate-ribose) polymerase inhibitors (PARP), действующие на клетки рака яичников с мутациями гена рака молочной железы (англ. breast cancer gene, BRCA) [29, 30].

Однако, несмотря на достигнутый успех, последующее совершенствование методов лечения эндометриоз-ассоциированных опухолей невозможно без полного и детального понимания цепей патофизиологических процессов, приводящих к злокачественной трансформации.

Вопросы реабилитации / Rehabilitation issues

Реабилитация, а именно, пре-, пери- и послеоперационное ведение пациентов, является актуальным вопросом современной гинекологии. ЭАР яичников – онкогинекологическое заболевание, которое диагностируют уже на поздних стадиях, что приводит к дальнейшему неблагоприятному исходу. В связи с этим своевременное начало активного реабилитационного периода у женщин с НГЭ необходимо не только для выявления ранних рецидивов, но также для ранней диагностики ЭАР яичников [31].

При постановке онкогинекологического диагноза у большинства женщин возрастает уровень тревоги, связанной с эмоциональным потрясением, страхом смерти, неуверенностью в завтрашнем дне, ощущением потери сексуальной функции и страхом бесплодия. Нарастающая степень психоэмоциональных нарушений существенно влияет на качество жизни [32, 33]. Таким образом, одним из важных аспектов медицинской реабилитации является не только выздоровление пациента, но и восстановление его качества жизни, а именно, психического, сексуального здоровья, а также социального благополучия [31].

Внедрение пререабилитации у больных ЭАР яичников позволяет снизить число послеоперационных осложнений, уменьшить количество дней, проведенных в стационаре, а также ускоряет возврат пациентов к активной повседневной жизни. Данной группе больных вследствие повышенного риска развития рецидивов требуется пожизненное наблюдение у профильных специалистов [31]. Одной из важных составляющих в реабилитации является применение различных методик, таких как модификация образа жизни, арт-терапия, имбилдинг (комплекс упражнений для

улучшения кровотока и восстановления мышц тазового дна), водная гимнастика, физиотерапевтические методы, санитарно-курортное лечение, акупунктура, медицинский массаж. Вместе с тем следует отметить, что в связи с нарушениями психоэмоционального и сексуального фона необходимы консультации медицинского психолога и сексопатолога [34]. Мультидисциплинарный подход и раннее начало реабилитации, а также повышенная комплаентность пациента – ключ к успешному лечению.

Заключение / Conclusion

Эндометриоз-ассоциированный рак – болезнь-загадка, вызывающая много вопросов у медицинского сообщества. В настоящее время отсутствует точное представление об этиологии и патоморфологических процессах злокачественной трансформации НГЭ в ЭАР

яичников. Одной из промежуточных ступеней такого процесса является атипичический эндометриоз, а именно, мутации генов *ARID1A*, *PIK3CA* и *PTEN*. Кроме того, к развитию НГЭ и его малигнизации приводят нарушение гормонального фона и оксидативный стресс, а именно, сверхэкспрессия воспалительных цитокинов и молекул адгезии. Также немаловажную роль играют молекулы микроРНК, приводящие к ЭАР яичников.

Крайне важно разрабатывать персонифицированные схемы лечения и реабилитационные программы, методы ранней диагностики рецидивов, придерживаясь мультидисциплинарного подхода.

Активное ведение реабилитационного периода у женщин с НГЭ дает возможность ранней диагностики рецидивов данного заболевания, что будет обеспечивать раннюю диагностику ЭАР яичников и улучшит основные показатели качества жизни таких пациенток.

ИНФОРМАЦИЯ О СТАТЬЕ	ARTICLE INFORMATION
Поступила: 01.02.2021. В доработанном виде: 09.04.2021.	Received: 01.02.2021. Revision received: 09.04.2021.
Принята к печати: 20.04.2021. Опубликовано: 30.06.2021.	Accepted: 20.04.2021. Published: 30.06.2021.
Вклад авторов	Author's contribution
Все авторы принимали равное участие в сборе, анализе и интерпретации данных.	All authors participated equally in the collection, analysis and interpretation of the data.
Все авторы прочитали и утвердили окончательный вариант рукописи.	All authors have read and approved the final version of the manuscript.
Конфликт интересов	Conflict of interests
Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в отношении данной публикации.	The authors declare no conflict of interests with respect to this manuscript.
Финансирование	Funding
Авторы заявляют об отсутствии необходимости раскрытия финансовой поддержки.	The authors declare they have nothing to disclose regarding the funding.
Происхождение статьи и рецензирование	Provenance and peer review
Журнал не заказывал статью; внешнее рецензирование.	Not commissioned; externally peer reviewed.

Литература:

- Ефименко Т.О. Структура, характер и интенсивность болевого синдрома при различных формах наружного генитального эндометриоза. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2016;65(2):24–30. <https://doi.org/10.17816/JOWD65224-30>.
- Zondervan K.T., Becker C.M., Missmer S.A. Endometriosis. *N Engl J Med*. 2020;382(13):1244–56. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1810764>.
- Mishra V.V., Bandwal P., Agarwal R., Aggarwal R. Prevalence, clinical and laparoscopic features of endometriosis among infertile women. *J Obstet Gynaecol India*. 2017;67(3):208–12. <https://doi.org/10.1007/s13224-016-0931-x>.
- Kok V.C., Tsai H.J., Su C.F. et al. 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. <https://doi.org/10.1097/IGC.0000000000000454>.
- Mogensen J.B., Kjær S.K., Møllemlkjær L. et al. Endometriosis and risks for ovarian, endometrial and breast cancers: A nationwide cohort study. *Gynecol Oncol*. 2016;143(1):87–92. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2016.07.095>.
- Zondervan K.T., Becker C.M., Koga K. et al. Endometriosis. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;19(4):9. <https://doi.org/10.1038/s41572-018-0008-5>.
- Borrelli G.M., Abrao M.S., Taube E.T. et al. Immunohistochemical investigation of metastasis-related chemokines in deep-infiltrating endometriosis and compromised pelvic sentinel lymph nodes. *Reprod Sci*. 2015;22(12):1632–42. <https://doi.org/10.1177/1933719115592711>.
- Borrelli G.M., Abrao M.S., Taube E.T. et al. (Partial) Loss of BAF250a (ARID1A) in rectovaginal deep-infiltrating endometriosis, endometriomas and involved pelvic sentinel lymph nodes. *Mol Hum Reprod*. 2016;22(5):329–37. <https://doi.org/10.1093/molehr/gaw009>.
- Wang Q., Wang L., Yali L. et al. Expression and significance of ARID1A mRNA in endometriosis-associated ovarian cancer. *J BUON*. 2017;22(5):1314–21.
- Dinkelspiel H.E., Matrai C., Pauk S. et al. Does the presence of endometriosis affect prognosis of ovarian cancer? *Cancer Invest*. 2016;34(3):148–54. <https://doi.org/10.3109/07357907.2016.1139716>.
- Brilhante A.V.M., Augusto K.L., Portela M.C. et al. Endometriosis and ovarian cancer: an integrative review (endometriosis and ovarian cancer). *Asian Pac J Cancer Prev*. 2017;18(1):11–6. <https://doi.org/10.22034/APJCP.2017.18.1.11>.
- Álvarez-Salvago F., Lara-Ramos A., Cantarero-Villanueva I. et al. Chronic fatigue, physical impairments and quality of life in women with endometriosis: a case-control study. *Int J Environ Res Public Health*.

- 2020;17(10):3610. <https://doi.org/10.3390/ijerph17103610>.
13. Oza A.M., Cook A.D., Pfisterer J. et al. Standard chemotherapy with or without bevacizumab for women with newly diagnosed ovarian cancer (ICON7): overall survival results of a phase 3 randomised trial. *Lancet Oncol.* 2015;16(8):928–36. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(15\)00086-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00086-8).
14. Matias-Guiu X., Stewart J.R.C. Endometriosis-associated ovarian neoplasia. *Pathology.* 2018;50(2):190–204. <https://doi.org/10.1016/j.pathol.2017.10.006>.
15. 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. <https://doi.org/10.1055/s-0036-1597120>.
16. Krawczyk N., Banys-Paluchowski M., Schmidt D. et al. Endometriosis-associated malignancy. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2016;76(2):176–81. <https://doi.org/10.1055/s-0035-1558239>.
17. Othman E.R., Markeb A.A., Khashbah M.Y. Markers of local and systemic estrogen metabolism in endometriosis. *Reprod Sci.* 2000;28(4):1001–11. <https://doi.org/10.1007/s43032-020-00383-4>.
18. Herreros-Villanueva M., Chen C.C., Tsai E.M., Er T.K. Endometriosis-associated ovarian cancer: what have we learned so far? *Clin Chim Acta.* 2019;493:63–72. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2019.02.016>.
19. Ito F., Yamada Y., Shigemitsu A. et al. Role of oxidative stress in epigenetic modification in endometriosis. *Reprod Sci.* 2017;24(11):1493–502. <https://doi.org/10.1177/1933719117704909>.
20. Hout M.E., Dos Santos L., Hamai A., Mehrpour M. A promising new approach to cancer therapy: targeting iron metabolism in cancer stem cells. *Semin Cancer Biol.* 2018;53:125–38. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2018.07.009>.
21. Sheikhatvan M., Chaichian S., Moazzami B. A systematic review and bioinformatics study on genes and micro-RNAs involving the transformation of endometriosis into ovarian cancer. *Microna.* 2020;9(2):101–11. <https://doi.org/10.2174/2211536608666190917152104>.
22. Su K.M., Wang P.H., Yu M.H. et al. The recent progress and therapy in endometriosis-associated ovarian cancer. *J Chin Med Assoc.* 2020;83(3):227–32. <https://doi.org/10.1097/JCMA.0000000000000262>.
23. Lim M.C., Chang S.J., Yoo H.J. et al. Randomized trial of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in women with primary advanced peritoneal, ovarian, and tubal cancer. *J Clin Oncol.* 2017;35(15):5520. https://doi.org/10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.5520.
24. Koole S.N., van Driel W.J., Sonke G.S. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for ovarian cancer: the heat is on. *Cancer.* 2019;125(24):4587–93. <https://doi.org/10.1002/cncr.32505>.
25. Bevers T.B., Ward J.H., Ahrendt G.M. et al. Breast cancer risk reduction. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines, Version 1.2020 – May 29, 2020). *National Comprehensive Cancer Network®*, 2020. 64 p. Available at: https://www2.tri-kobe.org/nccn/guideline/breast/english/breast_risk.pdf.
26. Chan J.K., Brady M.F., Penson R.T. et al. Weekly vs. every-3-week paclitaxel and carboplatin for ovarian cancer. *N Engl J Med.* 2016;374(8):738–48. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1505067>.
27. Ray-Coquard I., Cibula D., Mirza M.R. et al. Final results from GCI/ENGOT/AGO-OVAR 12, a randomised placebo-controlled phase III trial of nintedanib combined with chemotherapy for newly diagnosed advanced ovarian cancer. *Int J Cancer.* 2020;146(2):439–48. <https://doi.org/10.1002/ijc.32606>.
28. Coleman R.L., Brady M.F., Herzog T.J. et al. Bevacizumab and paclitaxel–carboplatin chemotherapy and secondary cytoreduction in recurrent, platinum-sensitive ovarian cancer (NRG oncology/gynecologic oncology group study GOG-0213): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017;18(6):779–91. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30279-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30279-6).
29. Ledermann J.A. First-line treatment of ovarian cancer: questions and controversies to address. *Ther Adv Med Oncol.* 2018;10(15):1–8. <https://doi.org/10.1177/1758835918768232>.
30. Matulonis U.A., Harter P., Gourley C. et al. Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive, relapsed serous ovarian cancer and a BRCA mutation: Overall survival adjusted for postprogression poly(adenosine diphosphate ribose) polymerase inhibitor therapy. *Cancer.* 2016;122(12):1844–52. <https://doi.org/10.1002/cncr.29995>.
31. Солопова А., Власина А., Розанов И., Москвичева В. Реабилитация больных пограничными опухолями яичников: современное видение проблемы. *Врач.* 2018;29(8):21–5. <https://doi.org/10.29296/25877305-2018-08-06>.
32. Holt K.A., Jensen P.T., Hansen D.G., Elklit A. Rehabilitation of women with gynaecological cancer: the association between adult attachment, post-traumatic stress disorder and depression. *Psychooncology.* 2016;25(6):691–8. <https://doi.org/10.1002/pon.3996>.
33. Cutshall S.M., Cha S.S., Ness S.M. et al. Symptom burden and integrative medicine in cancer survivorship. *Support Care Cancer.* 2015;23(10):2989–94. <https://doi.org/10.1007/s00520-015-2666-0>.
34. Власина А.Ю., Идрисова Л.Э., Солопова А.Г. и др. Реабилитация онко-гинекологических больных после противоопухолевой терапии: пути решения. *Акушерство, Гинекология и Репродукция.* 2020;14(1):44–55. <https://doi.org/10.17749/2313-7347.2020.14.1.44-55>.

References:

1. Efimenko T.O. The structure, nature and intensity of pain in various forms of external genital endometriosis. [Struktura, karakter i intensivnost' bolevogo sindroma pri razlichnyh formah naruzhnogo genital'nogo endometrioza]. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh boleznej.* 2016;65(2):24–30. (In Russ.). <https://doi.org/10.17816/JOWD65224-30>.
2. Zondervan K.T., Becker C.M., Missmer S.A. Endometriosis. *N Engl J Med.* 2020;382(13):1244–56. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1810764>.
3. Mishra V.V., Bandwal P., Agarwal R., Aggarwal R. Prevalence, clinical and laparoscopic features of endometriosis among infertile women. *J Obstet Gynaecol India.* 2017;67(3):208–12. <https://doi.org/10.1007/s13224-016-0931-x>.
4. Kok V.C., Tsai H.J., Su C.F. et al. 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. <https://doi.org/10.1097/IGC.0000000000000454>.
5. Mogensen J.B., Kjaer S.K., Mellemkjaer L. et al. Endometriosis and risks for ovarian, endometrial and breast cancers: A nationwide cohort study. *Gynecol Oncol.* 2016;143(1):87–92. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2016.07.095>.
6. Zondervan K.T., Becker C.M., Koga K. et al. Endometriosis. *Nat Rev Dis Primers.* 2018;19(4):1:9. <https://doi.org/10.1038/s41572-018-0008-5>.
7. Borrelli G.M., Abrao M.S., Taube E.T. et al. Immunohistochemical investigation of metastasis-related chemokines in deep-infiltrating endometriosis and compromised pelvic sentinel lymph nodes. *Reprod Sci.* 2015;22(12):1632–42. <https://doi.org/10.1177/1933719115592711>.
8. Borrelli G.M., Abrao M.S., Taube E.T. et al. (Partial) Loss of BAF250a (ARID1A) in rectovaginal deep-infiltrating endometriosis, endometriomas and involved pelvic sentinel lymph nodes. *Mol Hum Reprod.* 2016;22(5):329–37. <https://doi.org/10.1093/molehr/gaw009>.
9. Wang Q., Wang L., Yali L. et al. Expression and significance of ARID1A mRNA in endometriosis-associated ovarian cancer. *J BUON.* 2017;22(5):1314–21.
10. Dinkelspiel H.E., Matrai C., Pauk S. et al. Does the presence of endometriosis affect prognosis of ovarian cancer? *Cancer Invest.* 2016;34(3):148–54. <https://doi.org/10.3109/07357907.2016.1139716>.
11. Brilhante A.V.M., Augusto K.L., Portela M.C. et al. Endometriosis and ovarian cancer: an integrative review (endometriosis and ovarian cancer). *Asian Pac J Cancer Prev.* 2017;18(1):11–6. <https://doi.org/10.22034/APJCP.2017.18.1.11>.
12. Álvarez-Salvago F., Lara-Ramos A., Cantarero-Villanueva I. et al. Chronic fatigue, physical impairments and quality of life in women with endometriosis: a case-control study. *Int J Environ Res Public Health.* 2020;17(10):3610. <https://doi.org/10.3390/ijerph17103610>.
13. Oza A.M., Cook A.D., Pfisterer J. et al. Standard chemotherapy with or without bevacizumab for women with newly diagnosed ovarian cancer (ICON7): overall survival results of a phase 3 randomised trial. *Lancet Oncol.* 2015;16(8):928–36. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(15\)00086-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00086-8).
14. Matias-Guiu X., Stewart J.R.C. Endometriosis-associated ovarian neoplasia. *Pathology.* 2018;50(2):190–204. <https://doi.org/10.1016/j.pathol.2017.10.006>.

15. 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. <https://doi.org/10.1055/s-0036-1597120>.
16. Krawczyk N., Banya-Paluchowski M., Schmidt D. et al. Endometriosis-associated malignancy. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2016;76(2):176–81. <https://doi.org/10.1055/s-0035-1558239>.
17. Othman E.R., Markeb A.A., Khashbah M.Y. Markers of local and systemic estrogen metabolism in endometriosis. *Reprod Sci.* 2000;28(4):1001–11. <https://doi.org/10.1007/s43032-020-00383-4>.
18. Herreros-Villanueva M., Chen C.C., Tsai E.M., Er T.K. Endometriosis-associated ovarian cancer: what have we learned so far? *Clin Chim Acta.* 2019;493:63–72. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2019.02.016>.
19. Ito F., Yamada Y., Shigemitsu A. et al. Role of oxidative stress in epigenetic modification in endometriosis. *Reprod Sci.* 2017;24(11):1493–502. <https://doi.org/10.1177/1933719117704909>.
20. Hout M.E., Dos Santos L., Hamai A., Mehrpour M. A promising new approach to cancer therapy: targeting iron metabolism in cancer stem cells. *Semin Cancer Biol.* 2018;53:125–38. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2018.07.009>.
21. Sheikhatvan M., Chaichian S., Moazzami B. A systematic review and bioinformatics study on genes and micro-RNAs involving the transformation of endometriosis into ovarian cancer. *Microna.* 2020;9(2):101–11. <https://doi.org/10.2174/221153660866190917152104>.
22. Su K.M., Wang P.H., Yu M.H. et al. The recent progress and therapy in endometriosis-associated ovarian cancer. *J Chin Med Assoc.* 2020;83(3):227–32. <https://doi.org/10.1097/JCMA.0000000000000262>.
23. Lim M.C., Chang S.J., Yoo H.J. et al. Randomized trial of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in women with primary advanced peritoneal, ovarian, and tubal cancer. *J Clin Oncol.* 2017;35(15):5520. https://doi.org/10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.5520.
24. Koole S.N., van Driel W.J., Sonke G.S. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for ovarian cancer: the heat is on. *Cancer.* 2019;125(24):4587–93. <https://doi.org/10.1002/cncr.32505>.
25. Bevers T.B., Ward J.H., Ahrendt G.M. et al. Breast cancer risk reduction. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines, Version 1.2020 – May 29, 2020). *National Comprehensive Cancer Network®*, 2020. 64 p. Available at: https://www2.tri-kobe.org/nccn/guideline/breast/english/breast_risk.pdf.
26. Chan J.K., Brady M.F., Penson R.T. et al. Weekly vs. every-3-week paclitaxel and carboplatin for ovarian cancer. *N Engl J Med.* 2016;374(8):738–48. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1505067>.
27. Ray-Coquard I., Cibula D., Mirza M.R. et al. Final results from GCI/ENGOT/AGO-OVAR 12, a randomised placebo-controlled phase III trial of nintedanib combined with chemotherapy for newly diagnosed advanced ovarian cancer. *Int J Cancer.* 2020;146(2):439–48. <https://doi.org/10.1002/ijc.32606>.
28. Coleman R.L., Brady M.F., Herzog T.J. et al. Bevacizumab and paclitaxel-carboplatin chemotherapy and secondary cytoreduction in recurrent, platinum-sensitive ovarian cancer (NRG oncology/gynecologic oncology group study GOG-0213): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017;18(6):779–91. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30279-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30279-6).
29. Ledermann J.A. First-line treatment of ovarian cancer: questions and controversies to address. *Ther Adv Med Oncol.* 2018;10(15):1–8. <https://doi.org/10.1177/1758835918768232>.
30. Matulonis U.A., Harter P., Gourley C. et al. Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive, relapsed serous ovarian cancer and a BRCA mutation: Overall survival adjusted for postprogression poly(adenosine diphosphate ribose) polymerase inhibitor therapy. *Cancer.* 2016;122(12):1844–52. <https://doi.org/10.1002/cncr.29995>.
31. Solopova A., Vlasina A., Rozanov I., Moskvicheva V. Rehabilitation of patients with borderline ovarian tumors. [Reabilitaciya bol'nyh pograničnymi opuholyami yaichnikov: sovremennoe videnie problem]. *Vrach.* 2018;29(8):21–5. (In Russ.). <https://doi.org/10.29296/25877305-2018-08-06>.
32. Holt K.A., Jensen P.T., Hansen D.G., Elklit A. Rehabilitation of women with gynaecological cancer: the association between adult attachment, post-traumatic stress disorder and depression. *Psychooncology.* 2016;25(6):691–8. <https://doi.org/10.1002/pon.3996>.
33. Cutshall S.M., Cha S.S., Ness S.M. et al. Symptom burden and integrative medicine in cancer survivorship. *Support Care Cancer.* 2015;23(10):2989–94. <https://doi.org/10.1007/s00520-015-2666-0>.
34. Vlasina A.Yu., Idrisova L.E., Solopova A.G. et al. Rehabilitation of oncogynecological patients after antitumor therapy: ways of solution. [Reabilitaciya onkoginekologicheskikh bol'nyh posle protivopuholevoj terapii: puti resheniya]. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction.* 2020;14(1):44–55. (In Russ.). <https://doi.org/10.17749/2313-7347.2020.14.1.44-55>.

Сведения об авторах:

Бегович Эвана – аспирант кафедры акушерства и гинекологии Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1906-0997>.

Солопова Антонина Григорьевна – д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Россия. E-mail: antoninasolopova@yandex.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7456-2386>. Scopus Author ID: 6505479504. Researcher ID: Q-1385-2015.

Бицадзе Виктория Омаровна – д.м.н., профессор РАН, профессор кафедры акушерства и гинекологии Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский университет), Москва, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8404-1042>. Scopus Author ID: 6506003478. Researcher ID: F-8409-2017.

Хлопова Светлана Викторовна – акушер-гинеколог, врач высшей квалификационной категории, зав. гинекологическим отделением ГБУЗ «Городская клиническая больница № 67 имени Л.А. Ворохобова Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2918-9401>.

Оруджова Эсмירה Афлатуновна – зав. центром амбулаторной медицинской помощи женской консультации, Родильный дом № 1 – филиал ГБУЗ «Городская клиническая больница № 67 имени Л.А. Ворохобова Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия.

About the authors:

Evana Begovich – MD, Postgraduate Student, Department of Obstetrics and Gynecology, Filatov Clinical Institute of Children's Health, Sechenov University, Moscow, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1906-0997>.

Antonina G. Solopova – MD, Dr Sci Med, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Filatov Clinical Institute of Children's Health, Sechenov University, Moscow, Russia. E-mail: antoninasolopova@yandex.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7456-2386>. Scopus Author ID: 6505479504. Researcher ID: Q-1385-2015.

Viktoriia O. Bitsadze – MD, Dr Sci Med, Professor of RAS, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Filatov Clinical Institute of Children's Health, Sechenov University, Moscow, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8404-1042>. Scopus Author ID: 6506003478. Researcher ID: F-8409-2017.

Svetlana V. Khlopova – MD, Obstetrician-Gynecologist of the Highest Qualification Category, Head of the Department of Gynecology, Vorokhobov City Clinical Hospital № 67, Moscow, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2918-9401>.

Esmira A. Oudzhova – MD, Head of Antenatal Outpatient Care Center, Maternity Hospital № 1 – Branch of Vorokhobov City Clinical Hospital № 67, Moscow, Russia.