

子宫内膜异位症相关性卵巢癌的研究进展

余平月, 黎海莉*

暨南大学第二临床医学院, 深圳市人民医院妇科, 广东 深圳

收稿日期: 2026年4月9日; 录用日期: 2026年5月2日; 发布日期: 2026年5月9日

摘要

子宫内膜异位症相关性卵巢癌(EAOC)是兼具病理连续性与分子演进特征的特殊卵巢肿瘤谱系, 以卵巢透明细胞癌、子宫内膜样癌为核心病理亚型。本文围绕子宫内膜异位症相关性卵巢癌(Endometriosis-Associated Ovarian Cancer, EAOC)的概念、发病机制、临床特征、病理与预后及治疗进展进行系统综述, 对EAOC的临床特征和预后进行探讨。明确EAOC并非内异症与卵巢癌的偶然并存, 而是依托氧化应激、慢性炎症微环境, 叠加ARID1A、PIK3CA等关键基因突变逐步进展的连续性病变; 非典型内异症是良恶性转化的重要中间桥梁, 年龄、囊肿大小、影像学壁结节等为核心高危预警因素。临床中EAOC症状缺乏特异性, 单一血清CA125鉴别价值有限, 需整合多模态影像、动态病情监测实现早期识别; 其预后受病理亚型、手术减瘤效果、临床分期显著影响, 透明细胞癌化疗敏感性偏弱, 靶向、免疫及抗血管生成治疗成为新型探索方向, 同时需结合患者生育需求推行个体化分层诊疗。当前EAOC研究仍存在病理诊断标准不统一、前瞻性临床证据不足等问题。未来应规范病理判定与取材标准, 构建整合临床、影像、分子标志物的精准风险预警体系, 深化不同病理亚型的机制研究与靶向治疗探索, 推动EAOC实现早期筛查、精准诊断与个体化全程管理。

关键词

子宫内膜异位症相关性卵巢癌, 子宫内膜异位症, 恶性转化, 透明细胞癌, 子宫内膜样癌

Research Progress on Endometriosis-Associated Ovarian Cancer

Pingyue Yu, Haili Li*

Department of Gynecology, Shenzhen People's Hospital, The Second Clinical Medical College, Jinan University, Shenzhen Guangdong

Received: April 9, 2026; accepted: May 2, 2026; published: May 9, 2026

Abstract

Endometriosis-associated ovarian cancer (EAOC) constitutes a unique ovarian tumor spectrum

*通讯作者。

characterized by pathological continuity and molecular progression, with ovarian clear cell carcinoma and endometrioid carcinoma as the predominant pathological subtypes. This article systematically reviews the concept, pathogenesis, clinical features, pathology, prognosis, and therapeutic advances of EAOC, with an emphasis on its clinical characteristics and prognostic implications. EAOC is confirmed not to represent incidental coexistence of endometriosis and ovarian cancer, but a continuous disease spectrum driven by oxidative stress and chronic inflammatory microenvironments, together with cumulative alterations in key genes including ARID1A and PIK3CA. Atypical endometriosis acts as a critical intermediate lesion in malignant transformation, while advanced age, enlarged cyst size, and imaging-detected mural nodules represent major high-risk warning factors. Clinically, EAOC often presents with nonspecific symptoms, and serum CA125 alone has limited differential diagnostic value; early identification relies on integrated multimodal imaging and dynamic surveillance. Patient prognosis is markedly influenced by histological subtype, quality of cytoreductive surgery, and clinical stage. Clear cell carcinoma generally exhibits poor chemosensitivity, making targeted therapy, immunotherapy, and antiangiogenic strategies important emerging research directions. Individualized stratified management is therefore recommended according to fertility requirements. Current research limitations include inconsistent pathological diagnostic criteria and insufficient prospective clinical evidence. Future efforts should standardize pathological evaluation and sampling protocols, establish precise risk prediction models combining clinical, radiological, and molecular biomarkers, deepen mechanistic investigations across different subtypes, and optimize targeted therapies, thereby facilitating early screening, accurate diagnosis, and personalized whole-course management of EAOC.

Keywords

Endometriosis-Associated Ovarian Cancer, Endometriosis, Malignant Transformation, Clear Cell Carcinoma, Endometrioid Carcinoma

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

子宫内膜异位症是育龄期女性常见的雌激素依赖性疾病之一,主要表现为具有活性的子宫内膜样腺体和间质出现在宫腔以外部位,可引起慢性盆腔痛、不孕及盆腔粘连等一系列临床问题。长期以来,子宫内膜异位症多被视为一种良性疾病,但随着病理学和分子机制研究的不断深入,其具有侵袭性生长、易复发以及少数病例可发生恶性转化等特征已逐渐受到重视。尤其是在卵巢部位,部分子宫内膜异位囊肿可在长期病程演变中与卵巢恶性肿瘤发生密切关联,由此形成了子宫内膜异位症相关性卵巢癌这一重要概念[1][2]。

EAOC 主要与卵巢透明细胞癌和子宫内膜样癌相关,其意义不仅在于提示子宫内膜异位症可能具有肿瘤相关生物学潜能,更在于其为研究“良性病灶向恶性肿瘤连续演变”的过程提供了相对清晰的临床和病理学模型。与传统以上皮性卵巢癌为中心的研究视角不同,EAOC 兼具良性妇科疾病管理和卵巢肿瘤早期识别的双重属性。对于长期随访的卵巢子宫内膜异位囊肿患者而言,EAOC 概念的形成、相关高风险病理亚型的明确以及关键分子异常的发现,共同推动了对该疾病连续谱的临床认识不断深化[3]-[5]。

近年来,关于 EAOC 的研究已由早期的病理描述逐渐扩展至分子病理、炎症微环境、肿瘤代谢重编程及精准治疗等多个层面。研究认为,长期反复出血所致的铁沉积与氧化应激、慢性炎症反应、激素依赖性增殖、细胞凋亡失衡及免疫逃逸,共同构成了促进内异症恶变的重要微环境基础。同时,ARID1A、

PIK3CA、PTEN、KRAS 等分子异常也为 EAO 的发生发展提供了重要机制线索。尽管如此, 看似良性的内异症病灶中已可检出 KRAS、PIK3CA 和 ARID1A 等癌相关突变, 这提示 EAO 研究仍需从单纯病理描述进一步走向对前驱病变和分子演进过程的系统阐释[6]。

因此, 系统梳理 EAO 的研究进展, 对于深化对子宫内膜异位症恶性转化机制的理解、提升高危人群识别能力、优化临床随访和制定更具针对性的治疗策略, 均具有重要意义。本文拟从 EAO 的概念、发病机制与危险因素、临床及肿瘤生物学特征、病理与预后以及治疗进展等方面进行综述, 以期为其进一步研究与临床管理提供参考。

2. 子宫内膜异位症相关性卵巢癌(EAO)概述

子宫内膜异位症相关性卵巢癌(Endometriosis-Associated Ovarian Cancer, EAO)并非仅指“合并子宫内膜异位症的卵巢癌”, 更强调肿瘤与内异症病灶之间存在病理学或生物学上的连续性。Sampson 于 1925 年首先提出卵巢癌起源于异位子宫内膜的判定框架, Scott 随后进一步强调应尽可能观察到内异症向癌组织的组织学过渡, 由此奠定了今日 EAO 定义的经典病理基础[1] [2]。在现代临床研究中, EAO 通常指在卵巢内发现透明细胞癌或子宫内膜样癌, 并同时具备邻近内异症、过渡灶或明确既往内异症证据的病例, 但不同队列对纳入标准仍存在差异, 这也是各研究间结果不完全一致的重要原因[1]-[3]。

从组织学构成看, EAO 最具代表性的两类病理亚型是卵巢透明细胞癌和子宫内膜样癌。Modesitt 等对 115 例内异症相关腹腔恶性肿瘤的回顾性分析已显示, 内异症相关癌并不局限于单一病理类型, 但卵巢来源病例具有相对明确的内异症背景[3]。随后, Pearce 等基于 13 项病例对照研究的合并分析进一步证明, 既往子宫内膜异位症与透明细胞癌、子宫内膜样癌以及低级别浆液性癌风险升高有关, 其中与透明细胞癌和子宫内膜样癌的关联最为稳定[4]。因此, 当前讨论 EAO 时, 核心对象仍以前两类肿瘤为主, 而非将全部上皮性卵巢癌一概纳入。

EAO 之所以具有独立研究价值, 在于其为“良性病灶 - 前驱病变 - 浸润癌”连续演进提供了相对可追踪的模型。Wiegand 等在《新英格兰医学杂志》发表的研究发现, ARID1A 突变及 BAF250a 蛋白缺失高频存在于透明细胞癌和子宫内膜样癌中, 且在部分癌旁非典型内异症中已可检测到相同异常, 提示该事件可能发生于恶变早期[5]。Anglesio 等进一步在无癌内异症病灶中检出 KRAS、PIK3CA 和 ARID1A 等癌相关突变, 说明部分看似“良性”的内异症上皮已经携带驱动改变, 但是否最终进展为癌仍取决于后续分子打击和微环境选择[6]。这些研究共同支持 EAO 并非偶然并存, 而是具有分子演进基础的疾病连续谱。

流行病学研究也持续强化了这种关联。Kobayashi 等对日本静冈县 6398 例卵巢子宫内膜异位囊肿患者的长期随访显示, 该队列卵巢癌发生风险显著升高, 标准化发病比为 8.95, 且年龄越大风险越高[7]。Saavalainen 等基于芬兰全国队列进一步指出, 卵巢型内异症患者后续发生卵巢癌的风险最高, 尤其集中于透明细胞癌和子宫内膜样癌; 作者估算其绝对超额风险约为每随访 10 年每 1000 名患者增加 2 例卵巢癌[8]。Barnard 等 2024 年发表于《美国医学会杂志》的群体队列研究则进一步提示, 深部浸润型内异症和/或卵巢子宫内膜异位囊肿与卵巢癌, 尤其是 I 型卵巢癌的关联最强, 提示并非所有内异症亚型具有同等恶变风险[9]。

需要指出的是, EAO 并不一定都遵循“先出现典型内异症, 长期稳定后再逐步恶变”的单一路径。Murakami 等对最终发展为 EAO 的卵巢内膜样囊肿进行回顾时发现, 许多在随访中被诊断为癌的囊肿, 临床可识别时可能已包含癌细胞, 这意味着部分病例在被归类为“内异症囊肿”的阶段就已进入恶性演进过程[10]。这一发现对临床的启示在于: EAO 既是慢性妇科疾病长期管理的终点事件, 也是影像随访、风险分层和手术时机判断中的关键警戒节点。

因此,从概念上说,EAOC 并不是普通卵巢癌分类中的一个附属亚群,而是连接子宫内膜异位症、前驱病变识别、妇科影像随访与精准肿瘤防治的重要临床实体[3]-[10]。它一方面提示部分内异症患者存在可识别的高危演进通道,另一方面也为探索妇科肿瘤的早期发生、亚型特异性预防和个体化管理提供了极具价值的研究场景[4]-[10]。

3. EAOC 发病机制与恶变危险因素

EAOC 的发生通常被认为是一个多因素、多阶段的演进过程,其关键背景并非单一驱动事件,而是富铁囊液相关氧化应激、持续性炎症反应以及随后出现的分子异常长期叠加的结果[11]-[14]。卵巢型内异症病灶反复出血可形成富含血红蛋白和铁的囊内环境;基因表达研究显示,内异症囊液可诱导与氧化应激适应相关的透明细胞癌特征基因表达[11]。囊液与囊壁研究进一步提示,巨噬细胞浸润及 IL-6、TNF- α 、CCL2 等炎症因子持续升高,可能共同促进局部促肿瘤微环境形成[12]。此外,比较良性卵巢子宫内膜异位囊肿与 EAOC 的研究发现,两者在 8-OHdG、HO-1 和总抗氧化能力等氧化还原指标上存在显著差异,提示从良性病灶向癌变演进过程中伴随氧化-抗氧化平衡的动态重塑[13]。

在分子层面,PI3K/AKT/mTOR 相关改变、ARID1A 失活以及 PIK3CA 等基因异常被认为是 EAOC 发生的核心分子事件[14]-[16]。超深度靶向测序研究显示,PIK3CA 和 ARID1A 是 EAOC 中最常见的突变基因之一,而且在部分非典型内异症与癌灶中可检测到相同体细胞突变,提示这些改变出现于恶变较早阶段[14]。Yamamoto 等进一步证实,PIK3CA 突变可见于癌旁内异症前驱灶,ARID1A 蛋白缺失也常在邻近的典型或非典型前驱病变中出现,并可与 PIK3CA 异常共存[15][16]。这些结果提示,EAOC 并非单纯“内异症加癌变”,而是在长期炎症与氧化应激背景下逐步积累关键分子异常的演进过程[11][14]-[16]。

非典型内异症被普遍视为连接良性病灶与恶性转化的重要桥梁[14]-[17]。其组织学特征主要包括细胞异型、核增大、上皮层次紊乱或腺体结构复杂化,这些改变提示病灶已由相对稳定的良性状态进入更不稳定的前驱阶段[17]。早期病理研究即指出,非典型内异症与卵巢恶性上皮性肿瘤特别是透明细胞癌和子宫内膜样癌关系密切,且二者常呈连续或毗邻分布[17]。不过,非典型内异症并非所有 EAOC 病例都可被明确识别;这一现象提示 EAOC 的演进路径可能具有异质性,同时也受取材范围和病理判读标准影响[14]-[17]。

在临床危险因素方面,现有研究较一致地提示年龄增长、绝经状态、囊肿直径增大以及影像学实性或壁结节成分与恶变风险升高相关[18][19]。Tanase 等比较伴壁结节的良性卵巢内异症与 EAOC 时发现,恶性结节患者年龄更大、囊肿和壁结节直径更大,且更易出现“高于宽”的结节形态[18]。He 等针对 45 岁及以上卵巢子宫内膜异位囊肿患者的研究进一步指出,绝经状态、肿瘤直径 ≥ 8 cm 及合并子宫内膜病变是 EAOC 的独立危险因素[19]。因此,恶变风险评估不宜停留于单一静态指标,而应结合年龄、病史、内分泌状态、影像动态变化及病理信息进行综合判断。

从临床管理角度看,EAOC 更适合以“风险累积”和“动态分层”进行识别[18]-[20]。Chao 等基于 6809 例病理证实内异症患者建立的预测模型显示,利用非侵入性临床参数可对 EAOC 进行较好的风险区分,提示高危识别具有现实可行性[20]。因此,未来更实用的风险预测策略应在传统临床变量基础上进一步整合分子标志物和影像特征,用于筛选真正需要强化随访或积极手术干预的人群[14][18]-[20]。

4. EAOC 临床与肿瘤生物学特征

从临床表现看,EAOC 患者中相当一部分有既往子宫内膜异位症或卵巢子宫内膜异位囊肿病史,部分病例还合并不孕或长期妇科随访史[21][22]。在透明细胞癌和子宫内膜样癌相关队列中,盆腔痛、痛经

加重、性交痛、腹胀、可触及盆腔包块等均可作为就诊线索,但也有相当比例患者缺乏特异性症状[23][24]。因此, EAO 在疾病早期并不总是以典型卵巢癌症状起病,其术前识别往往需要结合既往内异症背景与连续观察,而不能仅依赖一次性就诊时的症状学判断[21]-[24]。

影像学评估方面,经阴道超声仍是最常用的初筛手段,而 MRI 对于判断囊液信号、囊壁厚度及壁结节特征具有更高价值[25][26]。研究显示, EAO 较 non-EAO 更常表现为单房或较少分隔的囊性肿块、囊性部分 T2WI 低信号减弱,以及更具恶性特征的壁结节表现[25]。在内异症囊肿恶变的经典 MRI 研究中,强化壁结节是最敏感的影像征象之一,而良性内异症相关结节多为血凝块且通常不强化[26]。进一步研究还提示,年龄较大、囊肿直径增大、壁结节高度增加及“高于宽”的结节形态,有助于在伴壁结节的内异症囊肿中识别 EAO [18]。

血清学指标方面, CA125 在内异症与 EAO 之间存在明显重叠,单独用于鉴别的价值有限[21][23][24][27]。Wang 等发现, EAO 患者的术前 CA125 总体低于 non-EAO 患者,且正常 CA125 并不能排除 EAO [21];在 OCC 和 EOC 队列中,早期病例亦可出现相当比例的正常 CA125 水平[23][24]。除 CA125 外,病例对照研究提示 CA19-9、CEA、SLX 和 LDH 等指标可提供一定辅助区分信息,而当超声结果不确定时, HE4 较 CA125 更有助于识别恶性病变[27][28]。此外,结合年龄、影像学特征及血清学指标建立的综合预测工具可进一步提高术前判断能力,但目前仍主要作为辅助工具,尚不能替代标准影像评估[29]。

从肿瘤生物学角度看, EAO 并不沿袭以高等级浆液性癌为代表的经典上皮性卵巢癌发生路径,而是以透明细胞癌和子宫内膜样癌为主要病理构成[11][21][22]。Wang 等和 Li 等研究均提示, EAO 中透明细胞癌和子宫内膜样癌显著富集,而高等级浆液性癌所占比例相对较低[21][22]。其中,透明细胞癌表现出与氧化应激适应和代谢重编程密切相关的独特基因表达谱[11];另一方面, ARID1A 异常主要见于透明细胞癌和子宫内膜样癌,而在高等级浆液性癌中少见,进一步支持 EAO 不同于经典浆液性癌谱系的分子基础[5]。因此,即便同属 EAO 范畴,透明细胞癌与子宫内膜样癌在起源背景、驱动事件组合及临床行为上仍存在明显异质性,临床判断与研究分析均应注意分层解读[5][11][22]。

EAO 临床判断的难点还在于其与良性内异症囊肿之间存在连续谱关系[5][18][25]-[29]。对于已有内异症背景的患者,单次检查往往不足以完成鉴别,更有价值的是病灶在时间维度上的变化轨迹以及影像、实验室与病史之间的一致性判断[18][25]-[29]。也就是说, EAO 的识别不是简单的“是否超过某一阈值”,而是对年龄、症状、囊肿动态变化、壁结节特征及实验室指标进行连续整合后的临床判断[18][25]-[29]。这一特点决定了对高危内异症患者的管理应强调规范随访、同一标准下的动态比较和必要时的及时手术干预[18][25]-[29]。

5. EAO 病理特征与预后生存

病理学仍然是 EAO 诊断与分类的核心依据。传统上, EAO 的病理判断强调肿瘤与邻近内异症之间的空间连续性、内异症与癌之间的组织学过渡灶,以及尽可能排除其他原发来源的可能性[1][2]。在病理构成上, EAO 最典型的组织学类型仍为透明细胞癌和子宫内膜样癌,而在统一病理标准下分别评估不同亚型的临床病理特征,对于避免将生物学行为差异较大的肿瘤混合分析尤为重要[30][31]。

在组织学分类层面,透明细胞癌被视为具有 distinct histologic type 特征的亚型,常见透明胞质、鞋钉样细胞以及囊性、乳头状和实性混合结构;子宫内膜样癌则更常表现为腺体样排列和内膜样分化特征[30]-[32]。这两类肿瘤虽都与内异症相关,但并不意味着其生物学行为完全一致:既往多中心和单中心研究均提示,透明细胞癌更容易呈现对常规铂类方案反应有限的趋势,而子宫内膜样癌往往见于更年轻、分期更早、无病生存相对较好的患者[30]-[32]。因此,在讨论 EAO 病理特征时,不能以“内异症相关”这一

共同背景替代对具体病理亚型的分层分析[30]-[32]。

关于分期和预后, 多个回顾性队列研究提示 EAOC 更常在较年轻年龄和较早 FIGO 分期被发现, 粗略生存分析中常显示更长的 OS 或 PFS [33]-[38]。但进一步按分期、病理类型或残余病灶状态分层后, 这种表面优势往往明显减弱, 甚至不再独立存在[39]。例如, Kumar、Noli、Paik 及 Zhao 等研究均指出, EAOC 或 endometriosis-associated OCCC/EEOC 更早期、更易达到满意减瘤, 但 endometriosis 本身并不是稳定的独立预后因子[33][34][36][37]。另一方面, Hermens 基于 32,419 例患者的全国队列研究仍观察到合并组织学证实内异症者总体生存更长, 提示“内异症背景”可能与更有利的肿瘤生物学或更早的诊断时机有关, 但这一结果依然需要放在组织学构成和分期分布差异中解读[38]。

上述预后结论的矛盾性, 本质上源于研究设计与判定标准的异质性。其一, 不同研究对 EAOC 的纳入标准差异显著: 部分研究仅要求“肿瘤与内异症共存”, 部分则严格要求“存在形态学过渡灶”, 对非典型内异症的识别与取材范围不一, 直接导致队列构成不同; 其二, 人群遗传背景与暴露谱存在差异, 东亚人群与欧美人群在透明细胞癌比例、驱动突变频谱及炎症微环境相关基因多态性上存在区别, 使得预后关联结果难以完全复制; 其三, 部分研究未对病理分级、淋巴结转移状态、术后残余病灶等关键混杂因素进行充分校正, 易将“早期诊断优势”误判为“内异症本身带来的预后获益”。这些方法学差异共同导致现有文献对 EAOC 预后的结论难以完全统一, 也提示在解读预后数据时必须严格限定病理定义与分层条件。

此外, EAOC 内部预后并不均一。透明细胞癌相关研究显示, 腹腔细胞学、残余病灶以及复发后的药物敏感性对生存影响显著[31][32][36]; 而子宫内膜样癌队列则更常表现为早期诊断和较好的无病生存[30]。因此, 若仅将 EAOC 与非 EAOC 进行二分比较, 而不同时校正分期、病理亚型、减瘤质量和后续治疗策略, 往往难以得出具有解释力的结论[33]-[39]。未来关于 EAOC 预后的研究, 更应在严格病理定义基础上结合分子分型开展分层分析, 以减少“早期诊断优势”被误读为“内异症本身改善预后”的偏差[37]-[39]。

6. EAOC 相关治疗进展

在现有 EAOC 相关回顾性研究中, 治疗路径仍以初始手术治疗为核心, 并根据分期、病理分型、分级及残余病灶情况决定是否给予术后辅助化疗[40]-[42]。但由于 EAOC 中相当一部分病例在相对年轻年龄被诊断, 部分患者存在明确的生育保留需求, 同时透明细胞癌与子宫内膜样癌在复发风险和化疗获益方面并不完全一致, 因此其管理策略更强调个体化分层[41]-[47]。对于局限期、肿瘤负荷较低且有明确生育需求的患者, 是否实施保育手术, 应建立在严格分期、充分病理评估和长期随访能力的前提之上; 现有回顾性研究支持部分 FIGO I 期透明细胞癌和低级别子宫内膜样癌患者在严格筛选后可考虑保育治疗[40][43]-[47]。

就系统治疗而言, 铂类为基础的联合化疗仍是当前最常使用的方案, 但透明细胞癌在多项研究中显示出不同于其他上皮性卵巢癌亚型的药物敏感性, 尤其在复发或难治阶段对常规细胞毒治疗的应答率较低[32][48][49]。而在早期子宫内膜样癌中, 辅助化疗的获益并非普遍存在; SEER 队列、单中心及双中心研究均提示, IA/IB 期或低级别病例未必从化疗中获得明确生存优势, 而 IC 期或更高风险亚组更需要系统治疗[41][42]。随着分子病理研究深入, PI3K/AKT/mTOR 通路相关靶向治疗、抗血管生成治疗和免疫治疗逐渐成为探索重点: OCCC 实验研究已证实 PI3K/mTOR 双重抑制可抑制肿瘤生长, 而临床研究也提示多靶点 VEGFR/Aurora A 抑制剂、贝伐珠单抗联合方案以及免疫联合抗血管生成方案具有一定活性[50]-[53]。不过, 专门针对 EAOC 的大样本前瞻性随机证据仍然有限, 因此这些新策略现阶段更适合作为生物学导向补充, 而不能完全替代标准治疗路径[50]-[53]。

对具有明确内异症背景的患者而言, 治疗思路还应兼顾“肿瘤控制”和“长期管理”两方面。现有研究提示, 初次手术是否达到满意减瘤、是否存在残余病灶以及是否完成合适的分期评估, 均与后续复发风险和生存结局密切相关[40][41][54]。因此, 在早期病例中, 如果不加区分地照搬晚期卵巢癌的治疗强度, 可能造成过度治疗; 但若过度强调保育或去强化治疗, 也可能牺牲肿瘤控制效果[41]-[47]。这也意味着 EAOC 的临床管理不能仅依据“是否来源于内异症”做简单二分, 而应综合组织学亚型、分期、分级、残余病灶以及患者生育诉求进行平衡决策[40]-[42][54]。

除治疗本身外, 术后随访策略也值得进一步优化。透明细胞癌复发研究显示, 残余病灶、腹水细胞学和淋巴血管间隙浸润等高危因素与 PFS 显著相关, 而复发后的中位生存仍然有限, 这提示术后监测不应只依赖单一肿瘤标志物, 而应结合影像学、病理高危因素及症状变化进行风险分层[49][54]。在分子监测方面, OCCC 研究已显示 cfDNA 中的 PIK3CA/KRAS 突变可用于动态监测治疗反应, 另一项卵巢癌前瞻性研究也提示术后 ctDNA 阳性与较差 PFS/OS 相关[55][56]。因此, 未来 EAOC 的复发预警体系更可能建立在传统随访与分子监测相结合的模式之上, 但其在 EAOC 特异人群中的应用阈值与时点仍需进一步验证[55][56]。

7. 总结与展望

综上所述, EAOC 是连接良性子宫内膜异位症与卵巢恶性肿瘤演变的重要临床实体, 其病理诊断基础最早由 Sampson 和 Scott 提出并逐步沿用至今[1][2]。流行病学与分子病理研究提示, EAOC 的风险升高主要集中于透明细胞癌和子宫内膜样癌, 并伴随 ARID1A 等驱动事件、癌相关突变积累及氧化应激微环境等特征[4]-[6][57]。不过, 当前证据仍以回顾性队列和病例系列为主, 关于 EAOC 是否应被视为预后更优且生物学相对统一的实体, 仍常受到分期、组织学亚型及纳入标准差异的影响[22][34]。因此, EAOC 研究虽然发展迅速, 但要真正形成高度一致的临床规范, 仍需病理定义、风险分层和证据等级方面继续推进[1][2][9]。

未来研究应重点围绕以下几个方面展开。第一, 进一步统一 EAOC 与非典型内异症的病理定义、取材和报告标准, 以提高不同研究之间的可比性[1][2]; 第二, 构建精准风险评估体系, 例如: 整合 MRI/超声影像组学特征、CA125/HE4/CA19-9 等血清标志物组、ctDNA 突变状态及临床高危因素, 基于机器学习算法开发可视化、可验证的个体化恶变风险预测模型, 并在前瞻性队列中完成外部验证与临床落地; 第三, 结合分子病理和多组学研究, 进一步解析内异症向恶性肿瘤转化的关键事件, 筛选真正具有临床转化潜力的治疗靶点[5][6][57]; 第四, 在深化机制研究方面, 建议采用空间转录组、空间蛋白组技术, 精准解析内异症-非典型内异症-子宫内膜异位症相关性卵巢癌演进过程中的细胞类型转换、炎症微环境重塑及关键信号通路激活规律, 从时空维度阐明恶性转化的启动与推进机制; 第五, 在透明细胞癌和子宫内膜样癌等不同亚型中开展更精细的分层研究, 避免 EAOC “整体化”叙述掩盖其内部差异[4][22][33]。

对于临床实践而言, 提高对内异症恶变线索的敏感性、强化规范随访、并将病理信息与风险预测工具结合, 是提升 EAOC 管理水平的现实路径[10][29][58][59]。对于基础研究而言, EAOC 为理解慢性出血背景下的氧化应激、基因突变累积与肿瘤发生之间的联系提供了独特模型[5][6][57]。随着风险预测模型、分子分型和亚型化研究不断完善, EAOC 研究有望从“解释为何发生”逐步走向“识别谁更易发生、如何更早发现以及怎样更精准管理”的临床转化阶段[10][22][29][33][59]。

参考文献

- [1] Sampson, J.A. (1925) Endometrial Carcinoma of the Ovary, Arising in Endometrial Tissue in That Organ. *Archives of Surgery*, **10**, 1-72. <https://doi.org/10.1001/archsurg.1925.01120100007001>

- [2] Scott, R.B. (1953) Malignant Changes in Endometriosis. *Obstetrics & Gynecology*, **2**, 283-289.
- [3] Modesitt, S.C., Tortolero-Luna, G., Robinson, J.B., Gershenson, D.M. and Wolf, J.K. (2002) Ovarian and Extraovarian Endometriosis-Associated Cancer. *Obstetrics & Gynecology*, **100**, 788-795. [https://doi.org/10.1016/s0029-7844\(02\)02149-x](https://doi.org/10.1016/s0029-7844(02)02149-x)
- [4] Pearce, C.L., Templeman, C., Rossing, M.A., Lee, A., Near, A.M., Webb, P.M., *et al.* (2012) Association between Endometriosis and Risk of Histological Subtypes of Ovarian Cancer: A Pooled Analysis of Case-Control Studies. *The Lancet Oncology*, **13**, 385-394. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(11\)70404-1](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(11)70404-1)
- [5] Wiegand, K.C., Shah, S.P., Al-Agha, O.M., Zhao, Y., Tse, K., Zeng, T., *et al.* (2010) *arid1a* Mutations in Endometriosis-Associated Ovarian Carcinomas. *New England Journal of Medicine*, **363**, 1532-1543. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1008433>
- [6] Anglesio, M.S., Papadopoulos, N., Ayhan, A., Nazeran, T.M., Noë, M., Horlings, H.M., *et al.* (2017) Cancer-Associated Mutations in Endometriosis without Cancer. *New England Journal of Medicine*, **376**, 1835-1848. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1614814>
- [7] Kobayashi, H., Sumimoto, K., Moniwa, N., Imai, M., Takakura, K., Kuromaki, T., *et al.* (2007) Risk of Developing Ovarian Cancer among Women with Ovarian Endometrioma: A Cohort Study in Shizuoka, Japan. *International Journal of Gynecological Cancer*, **17**, 37-43. <https://doi.org/10.1111/j.1525-1438.2006.00754.x>
- [8] Saavalainen, L., Lassus, H., But, A., Tiitinen, A., Härkki, P., Gissler, M., *et al.* (2018) Risk of Gynecologic Cancer According to the Type of Endometriosis. *Obstetrics & Gynecology*, **131**, 1095-1102. <https://doi.org/10.1097/aog.0000000000002624>
- [9] Barnard, M.E., Farland, L.V., Yan, B., Wang, J., Trabert, B., Doherty, J.A., *et al.* (2024) Endometriosis Typology and Ovarian Cancer Risk. *JAMA*, **332**, 482-489. <https://doi.org/10.1001/jama.2024.9210>
- [10] Murakami, K., Kotani, Y., Shiro, R., Takaya, H., Nakai, H. and Matsumura, N. (2020) Endometriosis-Associated Ovarian Cancer Occurs Early during Follow-Up of Endometrial Cysts. *International Journal of Clinical Oncology*, **25**, 51-58. <https://doi.org/10.1007/s10147-019-01536-5>
- [11] Yamaguchi, K., Mandai, M., Oura, T., Matsumura, N., Hamanishi, J., Baba, T., *et al.* (2010) Identification of an Ovarian Clear Cell Carcinoma Gene Signature That Reflects Inherent Disease Biology and the Carcinogenic Processes. *Oncogene*, **29**, 1741-1752. <https://doi.org/10.1038/onc.2009.470>
- [12] Kusunoki, M., Fujiwara, Y., Komohara, Y., Imamura, Y., Honda, R., Ohba, T., *et al.* (2021) Hemoglobin-Induced Continuous Activation of Macrophages in Endometriotic Cysts: A Potential Mechanism of Endometriosis Development and Carcinogenesis. *Medical Molecular Morphology*, **54**, 122-132. <https://doi.org/10.1007/s00795-020-00272-4>
- [13] Fujimoto, Y., Imanaka, S., Yamada, Y., Ogawa, K., Ito, F., Kawahara, N., *et al.* (2018) Comparison of Redox Parameters in Ovarian Endometrioma and Its Malignant Transformation. *Oncology Letters*, **16**, 5257-5264. <https://doi.org/10.3892/ol.2018.9242>
- [14] Er, T., Su, Y., Wu, C., Chen, C., Wang, J., Hsieh, T., *et al.* (2016) Targeted Next-Generation Sequencing for Molecular Diagnosis of Endometriosis-Associated Ovarian Cancer. *Journal of Molecular Medicine*, **94**, 835-847. <https://doi.org/10.1007/s00109-016-1395-2>
- [15] Yamamoto, S., Tsuda, H., Takano, M., Iwaya, K., Tamai, S. and Matsubara, O. (2011) *PIK3CA* Mutation Is an Early Event in the Development of Endometriosis-Associated Ovarian Clear Cell Adenocarcinoma. *The Journal of Pathology*, **225**, 189-194. <https://doi.org/10.1002/path.2940>
- [16] Yamamoto, S., Tsuda, H., Takano, M., Tamai, S. and Matsubara, O. (2012) Loss of ARID1A Protein Expression Occurs as an Early Event in Ovarian Clear-Cell Carcinoma Development and Frequently Coexists with *PIK3CA* Mutations. *Modern Pathology*, **25**, 615-624. <https://doi.org/10.1038/modpathol.2011.189>
- [17] Fukunaga, M., Nomura, K., Ishikawa, E. and Ushigome, S. (1997) Ovarian Atypical Endometriosis: Its Close Association with Malignant Epithelial Tumours. *Histopathology*, **30**, 249-255. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2559.1997.d01-592.x>
- [18] Tanase, Y., Kawaguchi, R., Takahama, J. and Kobayashi, H. (2018) Factors That Differentiate between Endometriosis-Associated Ovarian Cancer and Benign Ovarian Endometriosis with Mural Nodules. *Magnetic Resonance in Medical Sciences*, **17**, 231-237. <https://doi.org/10.2463/mrms.mp.2016-0149>
- [19] He, Z., Shi, H., Fan, Q., Zhu, L., Leng, J., Sun, D., *et al.* (2017) Predictive Factors of Ovarian Carcinoma for Women with Ovarian Endometrioma Aged 45 Years and Older in China. *Journal of Ovarian Research*, **10**, Article No. 45. <https://doi.org/10.1186/s13048-017-0343-2>
- [20] Chao, X., Wang, S., Lang, J., Leng, J. and Fan, Q. (2022) The Application of Risk Models Based on Machine Learning to Predict Endometriosis-Associated Ovarian Cancer in Patients with Endometriosis. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*, **101**, 1440-1449. <https://doi.org/10.1111/aogs.14462>
- [21] Wang, S., Qiu, L., Lang, J.H., Shen, K., Yang, J.X., Huang, H.F., *et al.* (2013) Clinical Analysis of Ovarian Epithelial Carcinoma with Coexisting Pelvic Endometriosis. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, **208**, 413.e1-413.e5. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2012.12.004>

- [22] Li, Q., Sun, Y., Zhang, X., Wang, L., Wu, W., Wu, M., *et al.* (2019) Endometriosis-Associated Ovarian Cancer Is a Single Entity with Distinct Clinicopathological Characteristics. *Cancer Biology & Therapy*, **20**, 1029-1034. <https://doi.org/10.1080/15384047.2019.1595278>
- [23] Lim, M.C., Lee, D.O., Kang, S., Seo, S., Lee, B. and Park, S. (2009) Clinical Manifestations in Patients with Ovarian Clear Cell Carcinoma with or without Co-Existing Endometriosis. *Gynecological Endocrinology*, **25**, 435-440. <https://doi.org/10.1080/09513590902770131>
- [24] Lim, M.C., Chun, K., Shin, S., Lee, I.H., Lim, K.T., Cho, C.H., *et al.* (2010) Clinical Presentation of Endometrioid Epithelial Ovarian Cancer with Concurrent Endometriosis: A Multicenter Retrospective Study. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, **19**, 398-404. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.epi-09-0750>
- [25] Zhang, X., Li, M., Tang, Z., Li, X. and Song, T. (2021) Differentiation between Endometriosis-Associated Ovarian Cancers and Non- Endometriosis-Associated Ovarian Cancers Based on Magnetic Resonance Imaging. *The British Journal of Radiology*, **94**, Article ID: 20201441. <https://doi.org/10.1259/bjr.20201441>
- [26] Tanaka, Y.O., Yoshizako, T., Nishida, M., Yamaguchi, M., Sugimura, K. and Itai, Y. (2000) Ovarian Carcinoma in Patients with Endometriosis: MR Imaging Findings. *American Journal of Roentgenology*, **175**, 1423-1430. <https://doi.org/10.2214/ajr.175.5.1751423>
- [27] Shinmura, H., Yoneyama, K., Harigane, E., Tsunoda, Y., Fukami, T., Matsushima, T., *et al.* (2020) Use of Tumor Markers to Distinguish Endometriosis-Related Ovarian Neoplasms from Ovarian Endometrioma. *International Journal of Gynecological Cancer*, **30**, 831-836. <https://doi.org/10.1136/ijgc-2020-001210>
- [28] Rius, M., Fusté, P., Ros, C., Martínez-Zamora, Á., deGuirior, C., Gracia, M., *et al.* (2021) HE4 Might Be a More Useful Tumor Biomarker to Detect Malignancy in Patients with Ovarian Endometrioma When Malignancy Is Suspected. *Journal of International Medical Research*, **49**, 1-9. <https://doi.org/10.1177/03000605211047701>
- [29] Kawahara, N., Miyake, R., Yamanaka, S. and Kobayashi, H. (2021) A Novel Predictive Tool for Discriminating Endometriosis Associated Ovarian Cancer from Ovarian Endometrioma: The R2 Predictive Index. *Cancers*, **13**, Article 3829. <https://doi.org/10.3390/cancers13153829>
- [30] McMeekin, D.S., Burger, R.A., Manetta, A., DiSaia, P. and Berman, M.L. (1995) Endometrioid Adenocarcinoma of the Ovary and Its Relationship to Endometriosis. *Gynecologic Oncology*, **59**, 81-86. <https://doi.org/10.1006/gyno.1995.1271>
- [31] Komiyama, S., Aoki, D., Tominaga, E., Susumu, N., Udagawa, Y. and Nozawa, S. (1999) Prognosis of Japanese Patients with Ovarian Clear Cell Carcinoma Associated with Pelvic Endometriosis: Clinicopathologic Evaluation. *Gynecologic Oncology*, **72**, 342-346. <https://doi.org/10.1006/gyno.1998.5284>
- [32] Sugiyama, T., Kamura, T., Kigawa, J., Terakawa, N., Kikuchi, Y., Kita, T., *et al.* (2000) Clinical Characteristics of Clear Cell Carcinoma of the Ovary: A Distinct Histologic Type with Poor Prognosis and Resistance to Platinum-Based Chemotherapy. *Cancer*, **88**, 2584-2589. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(20000601\)88:11<2584::aid-cnrc22>3.0.co;2-5](https://doi.org/10.1002/1097-0142(20000601)88:11<2584::aid-cnrc22>3.0.co;2-5)
- [33] Cuff, J. and Longacre, T.A. (2012) Endometriosis Does Not Confer Improved Prognosis in Ovarian Carcinoma of Uniform Cell Type. *American Journal of Surgical Pathology*, **36**, 688-695. <https://doi.org/10.1097/pas.0b013e31824b6eed>
- [34] Kumar, S., Munkarah, A., Arabi, H., Bandyopadhyay, S., Semaan, A., Hayek, K., *et al.* (2011) Prognostic Analysis of Ovarian Cancer Associated with Endometriosis. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, **204**, 63.e1-63.e7. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2010.08.017>
- [35] Noli, S., Cipriani, S., Scarfone, G., Villa, A., Grossi, E., Monti, E., *et al.* (2013) Long Term Survival of Ovarian Endometriosis Associated Clear Cell and Endometrioid Ovarian Cancers. *International Journal of Gynecological Cancer*, **23**, 244-248. <https://doi.org/10.1097/igc.0b013e31827aa0bb>
- [36] Ye, S., Yang, J., You, Y., Cao, D., Bai, H., Lang, J., *et al.* (2014) Comparative Study of Ovarian Clear Cell Carcinoma with and without Endometriosis in People's Republic of China. *Fertility and Sterility*, **102**, 1656-1662. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2014.08.008>
- [37] Zhao, T., Shao, Y., Liu, Y., Wang, X., Guan, L. and Lu, Y. (2018) Endometriosis Does Not Confer Improved Prognosis in Ovarian Clear Cell Carcinoma: A Retrospective Study at a Single Institute. *Journal of Ovarian Research*, **11**, Article No. 53. <https://doi.org/10.1186/s13048-018-0425-9>
- [38] Paik, E.S., Kim, T., Choi, C.H., Kim, B., Bae, D. and Lee, J. (2018) Clinical Outcomes of Patients with Clear Cell and Endometrioid Ovarian Cancer Arising from Endometriosis. *Journal of Gynecologic Oncology*, **29**, e18. <https://doi.org/10.3802/jgo.2018.29.e18>
- [39] Hermens, M., van Altena, A.M., van der Aa, M., Bulten, J., van Vliet, H.A.A.M., Siebers, A.G., *et al.* (2021) Ovarian Cancer Prognosis in Women with Endometriosis: A Retrospective Nationwide Cohort Study of 32,419 Women. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, **224**, 284.e1-284.e10. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.08.056>
- [40] Satoh, T., Hatae, M., Watanabe, Y., Yaegashi, N., Ishiko, O., Kodama, S., *et al.* (2010) Outcomes of Fertility-Sparing Surgery for Stage I Epithelial Ovarian Cancer: A Proposal for Patient Selection. *Journal of Clinical Oncology*, **28**, 1727-1732. <https://doi.org/10.1200/jco.2009.24.8617>

- [41] Kajiyama, H., Shibata, K., Mizuno, M., Hosono, S., Kawai, M., Nagasaka, T., *et al.* (2011) Fertility-Sparing Surgery in Patients with Clear-Cell Carcinoma of the Ovary: Is It Possible? *Human Reproduction*, **26**, 3297-3302. <https://doi.org/10.1093/humrep/der342>
- [42] Park, J., Suh, D., Kim, J., Kim, Y., Kim, Y. and Nam, J. (2016) Outcomes of Fertility-Sparing Surgery among Young Women with FIGO Stage I Clear Cell Carcinoma of the Ovary. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, **134**, 49-52. <https://doi.org/10.1016/j.ijgo.2015.10.022>
- [43] Kajiyama, H., Yoshihara, M., Tamauchi, S., Yoshikawa, N., Suzuki, S. and Kikkawa, F. (2019) Fertility-sparing Surgery for Young Women with Ovarian Endometrioid Carcinoma: A Multicenteric Comparative Study Using Inverse Probability of Treatment Weighting. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology: X*, **4**, Article ID: 100071. <https://doi.org/10.1016/j.eurox.2019.100071>
- [44] Swift, B.E., Covens, A., Mintsopoulos, V., Parra-Herran, C., Bernardini, M.Q., Nofech-Mozes, S., *et al.* (2022) Oncologic and Pregnancy Outcomes after Fertility-Sparing Surgery for Stage I, Low-Grade Endometrioid Ovarian Cancer. *International Journal of Gynecological Cancer*, **32**, 1276-1282. <https://doi.org/10.1136/ijgc-2022-003560>
- [45] Padhy, R.R., Savage, J. and Kurman, R.J. (2019) Comprehensive Surgical Staging in Stage I Clear Cell and Endometrioid Ovarian Carcinomas: Is It Necessary? *International Journal of Gynecological Pathology*, **38**, 241-246. <https://doi.org/10.1097/pgp.0000000000000521>
- [46] Cybulska, P., Tseng, J., Zhou, Q.C., Iasonos, A., Delair, D.F., Mueller, J.J., *et al.* (2021) Clinical Outcomes of Patients with Endometrioid Epithelial Ovarian Cancer Following Surgical Treatment. *Journal of Surgical Oncology*, **124**, 846-851. <https://doi.org/10.1002/jso.26597>
- [47] Oseledchik, A., Leitao, M.M., Konner, J., O’Cearbhaill, R.E., Zamarin, D., Sonoda, Y., *et al.* (2017) Adjuvant Chemotherapy in Patients with Stage I Endometrioid or Clear Cell Ovarian Cancer in the Platinum Era: A Surveillance, Epidemiology, and End Results Cohort Study, 2000-2013. *Annals of Oncology*, **28**, 2985-2993. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx525>
- [48] Pectasides, D., Fountzilias, G., Aravantinos, G., Kalofonos, C., Efstathiou, H., Farmakis, D., *et al.* (2006) Advanced Stage Clear-Cell Epithelial Ovarian Cancer: The Hellenic Cooperative Oncology Group Experience. *Gynecologic Oncology*, **102**, 285-291. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2005.12.038>
- [49] Takano, M., Sugiyama, T., Yaegashi, N., Sakuma, M., Suzuki, M., Saga, Y., *et al.* (2008) Low Response Rate of Second-Line Chemotherapy for Recurrent or Refractory Clear Cell Carcinoma of the Ovary: A Retrospective Japan Clear Cell Carcinoma Study. *International Journal of Gynecological Cancer*, **18**, 937-942. <https://doi.org/10.1111/j.1525-1438.2007.01158.x>
- [50] Oishi, T., Itamochi, H., Kudoh, A., Nonaka, M., Kato, M., Nishimura, M., *et al.* (2014) The PI3K/mTOR Dual Inhibitor NVP-BEZ235 Reduces the Growth of Ovarian Clear Cell Carcinoma. *Oncology Reports*, **32**, 553-558. <https://doi.org/10.3892/or.2014.3268>
- [51] Lheureux, S., Tinker, A., Clarke, B., Ghatage, P., Welch, S., Weberpals, J.I., *et al.* (2018) A Clinical and Molecular Phase II Trial of Oral ENMD-2076 in Ovarian Clear Cell Carcinoma (OCCC): A Study of the Princess Margaret Phase II Consortium. *Clinical Cancer Research*, **24**, 6168-6174. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-18-1244>
- [52] Gallego, A., Ramon-Patino, J., Brenes, J., Mendiola, M., Berjon, A., Casado, G., *et al.* (2021) Bevacizumab in Recurrent Ovarian Cancer: Could It Be Particularly Effective in Patients with Clear Cell Carcinoma? *Clinical and Translational Oncology*, **23**, 536-542. <https://doi.org/10.1007/s12094-020-02446-z>
- [53] Peng, Z., Li, H., Gao, Y., Sun, L., Jiang, J., Xia, B., *et al.* (2024) Sintilimab Combined with Bevacizumab in Relapsed or Persistent Ovarian Clear Cell Carcinoma (INOVA): A Multicentre, Single-Arm, Phase 2 Trial. *The Lancet Oncology*, **25**, 1288-1297. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(24\)00437-6](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(24)00437-6)
- [54] Hemman, W. and Rattanaburi, A. (2022) Incidence and Predictive Factors for Recurrent Clear Cell Ovarian Carcinoma: Results from a Single Center in Thailand. *Obstetrics & Gynecology Science*, **65**, 188-196. <https://doi.org/10.5468/ogs.21313>
- [55] Morikawa, A., Hayashi, T., Shimizu, N., Kobayashi, M., Taniue, K., Takahashi, A., *et al.* (2018) PIK3CA and KRAS Mutations in Cell Free Circulating DNA Are Useful Markers for Monitoring Ovarian Clear Cell Carcinoma. *Oncotarget*, **9**, 15266-15274. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.24555>
- [56] Chao, A., Chen, S., Chen, H., Tan, K.T., Hsiao, W., Jung, S., *et al.* (2023) Mutations in Circulating Tumor DNA Detected in the Postoperative Period Predict Poor Survival in Patients with Ovarian Cancer. *Biomedical Journal*, **46**, Article ID: 100563. <https://doi.org/10.1016/j.bj.2022.09.004>
- [57] Yamaguchi, K., Mandai, M., Toyokuni, S., Hamanishi, J., Higuchi, T., Takakura, K., *et al.* (2008) Contents of Endometriotic Cysts, Especially the High Concentration of Free Iron, Are a Possible Cause of Carcinogenesis in the Cysts through the Iron-Induced Persistent Oxidative Stress. *Clinical Cancer Research*, **14**, 32-40. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-07-1614>

- [58] Kobayashi, H., Sumimoto, K., Kitanaka, T., Yamada, Y., Sado, T., Sakata, M., *et al.* (2008) Ovarian Endometrioma—Risks Factors of Ovarian Cancer Development. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, **138**, 187-193. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2007.06.017>
- [59] Kadan, Y., Fiascone, S., McCourt, C., Raker, C., Granai, C.O., Steinhoff, M., *et al.* (2015) Predictive Factors for the Presence of Malignant Transformation of Pelvic Endometriosis. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, **185**, 23-27. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2014.11.029>