

· 综述 ·

## 子宫内膜异位症相关恶性肿瘤的研究进展

钱欢欢,戴辉华,林明娟,王秀丽\*

南京医科大学第一附属医院妇产科,江苏 南京 210029

**[摘要]** 子宫内膜异位症是育龄期妇女最常见的妇科疾病之一。子宫内膜异位症恶变率<1%,约80%以上的子宫内膜异位症相关恶性肿瘤发生在卵巢,另外20%发生在包括肠道、直肠阴道隔、腹壁、胸膜等性腺外器官。子宫内膜异位症一旦恶变,将对患者的生命健康造成极大威胁。目前探索有效的诊断和治疗子宫内膜异位症相关恶性肿瘤的方法是临床上的主要挑战。文章针对近年来子宫内膜异位症相关恶性肿瘤的高危因素、临床病理特点、发病机制等研究进行综述。

**[关键词]** 子宫内膜异位症;子宫内膜异位症相关恶性肿瘤;子宫内膜异位症相关卵巢癌

**[中图分类号]** R711.74

**[文献标志码]** A

**[文章编号]** 1007-4368(2019)03-442-06

**doi:** 10.7655/NYDXBNS20190327

### Research progress of endometriosis associated malignancies

Qian Huanhuan, Dai Huihua, Lin Mingjuan, Wang Xiuli\*

Department of Obstetrics and Gynecology, the First Affiliated Hospital of NMU, Nanjing 210029, China

**[Abstract]** Endometriosis is a common condition in women of reproductive age. According to several epidemiological studies, endometriosis may be associated with various malignancies, but the frequency of malignancy arising in endometriosis is always supposed lower than 1%. About 80% of endometriosis-associated malignancy (EAM) have been found in the ovary, whereas 20% are localized in extragonadal sites like intestine, rectovaginal septum, abdominal wall, pleura and others. Once the endometriosis is malignant, it will pose a great threat to the health of patients. Currently, exploring effective methods for diagnosis and treatment of EAM is the major clinical challenge. The article reviews the studies of the risk factors, clinicopathological characteristics and pathogenesis of EAM.

**[Key words]** endometriosis; endometriosis-associated malignancy; endometriosis-associated ovarian cancer

[Acta Univ Med Nanjing, 2019, 39(03):442-447]

子宫内膜异位症是育龄期妇女最常见的良性妇科疾病之一,却存在着如组织侵袭或破坏、血管生成、远处转移等恶性肿瘤特征<sup>[1]</sup>。大量研究证实子宫内膜异位症是卵巢癌明确高危因素<sup>[2]</sup>,而卵巢癌在妇科肿瘤中致死率最高。子宫内膜异位症的恶变最早由 Sampson 于 1925 年提出,既往公认的研究结果认为子宫内膜异位症的恶变率低于 1%<sup>[3]</sup>,但是近年来随着研究的深入,发现子宫内膜异位症

的恶变率可能远高于此<sup>[4-5]</sup>。考虑到子宫内膜异位症一旦恶变,将对女性的生命安全造成极大威胁,进一步推进子宫内膜异位症相关恶性肿瘤(endometriosis associated malignancy, EAM)的特征及机制研究,为临床诊疗提供强有力的依据十分有价值。本文针对近年来关于 EAM 的研究进行综述。

### 1 诊断标准的研究进展

1925 年报道了第 1 例卵巢子宫内膜异位症恶变病例,随后提出了子宫内膜异位症相关卵巢癌(endometriosis associated ovarian cancer, EAOC)的诊断标准:①恶变组织与异位内膜并存于同一病变;②恶

**[基金项目]** 2016 年江苏省“333”工程项目资助(LGY2016003);2017 年江苏省妇幼健康重点人才(FRC201709)

\*通信作者(Corresponding author), E-mail:xiuli\_2266@163.com

变组织与异位内膜两者间具有组织学相关性;③排除其他部位肿瘤转移可能。1953年,Scott<sup>[6]</sup>对此提出了补充:镜下可见异位子宫内膜和恶变组织间的组织连续性。这些标准也被用于诊断其他部位的EAM。但是在临床诊疗中,EAM很难严格符合此标准,可能是因为“燃尽”效应,即恶性病变发展较快,完全侵蚀破坏了良性病变成分;或是病理取材未能获得完全满足该诊断标准的病理样本;或是病理医生缺乏妇产科专科知识,忽略了良性病变存在恶性可能等。目前,许多关于EAOE的研究并未完全严格按照 Sampson 和 Scott 的标准诊断<sup>[7-8]</sup>,而以 Van Gorp 分类标准来定义EAOE<sup>[9]</sup>。Van Gorp 分类标准为:A类:卵巢癌与子宫内膜异位症发生在同侧卵巢,且存在着病理连续性;B类:卵巢癌与子宫内膜异位症发生在同侧卵巢,但并不存在着病理连续性;C类:卵巢癌与子宫内膜异位症发生在对侧卵巢或是子宫、输卵管、宫旁组织、肠道、腹膜、网膜、阑尾、子宫骶韧带等性腺外器官。

## 2 发病机制研究现状

形成EAM的恶性内膜细胞起源的假说主要有两种。第一种是典型的良性原位内膜通过经血逆流进入盆腔,形成了黏连和不断增殖的子宫内膜异位症,随后由于异位内膜细胞突变,使其侵袭性不断增加,子宫内膜异位症最终发生了恶变<sup>[10]</sup>。另一种理论认为,宫腔内的在位内膜已经发生了潜在恶变,通过输卵管进入盆腔中,形成了子宫内膜异位症及恶性肿瘤<sup>[11]</sup>。以上两种理论都认为不典型子宫内膜异位症在子宫内膜异位症的恶变过程中起着十分重要的作用。1988年,LaGrenade等<sup>[12]</sup>首次报道了发生在卵巢的不典型子宫内膜异位症,并提出不典型子宫内膜异位症可能与EAOE的发生有关。随后大量的病理学和分子生物学研究都证实了不典型卵巢子宫内膜异位囊肿在恶变形成卵巢恶性肿瘤的过程中起着十分重要的作用<sup>[13-14]</sup>。目前认为应对不典型子宫内膜异位症患者进行进一步的病理检验和严密的术后随访。

## 3 分子生物学变化的研究进展

### 3.1 抑癌基因

3.1.1 第10号染色体同源丢失性磷酸酶张力蛋白基因(gene of phosphate and tension homology deleted on chromosome 10,PTEN)

PTEN是Sato等<sup>[15]</sup>在2000年第1次发现的抑癌

基因,既往研究表明PTEN的失活或杂合化缺失与子宫内膜样癌和透明细胞癌相关<sup>[4,16]</sup>。进一步研究发现,由于杂合化缺失,PTEN突变影响了PI3K信号通路使PI3K活化,从而导致透明细胞癌的发生发展<sup>[17]</sup>。Govatati等<sup>[11]</sup>在子宫内膜异位症患者子宫内膜中发现了PI3K/PTEN及下游靶向Wkt的突变增加,表明原始突变发生在子宫内膜细胞,然后转移至宫腔外形成子宫内膜异位症。有许多针对PTEN突变对下游影响的研究,发现PTEN过表达可以增强抗癌作用,还有可能减弱对化疗药的耐药<sup>[18]</sup>。

3.1.2 富含AT相互作用结构1A基因(AT-rich interactive domain 1A gene,ARID1A)

2010年Jones等<sup>[19]</sup>研究发现ARID1A突变存在于40%的卵巢透明细胞癌和50%的子宫内膜样癌中,并证实了体细胞ARID1A突变在子宫内膜样癌和透明细胞癌中的重要作用。其编码的蛋白BAF250a<sup>[20]</sup>,是SWI/SNF复合蛋白的组成部分,该蛋白在分化、增殖、DNA修复和肿瘤抑制的多个细胞调控阶段都有十分重要的作用。2015年Chene等<sup>[21]</sup>研究证实了ARID1A编码蛋白BAF250a的缺失可能在EAOE的早期发生中起着十分重要的作用。

最近研究的热点主要集中在将ARID1A突变与EAOE中其他基因突变结合,Huang等<sup>[22]</sup>最近报道了在卵巢透明细胞癌中发现了ARID1A突变和PI3K-Akt通路活化共存;将ARID1A编码的BAF250a蛋白缺失作为预测子宫内膜异位症恶变的标志<sup>[14]</sup>。

目前并无研究证实ARID1A缺失是影响卵巢癌预后的因素,但是针对乳腺癌的初步研究证实了BAF250a丢失可能会导致预后变差,并且认为ARID1A可能会成为乳腺癌靶向治疗的新目标<sup>[23]</sup>。

### 3.2 原癌基因

3.2.1 鼠类肉瘤病毒癌基因(kirsten rat sarcoma viral oncogene,KRAS)

KRAS是编码GTPase传导蛋白的原癌基因,这种蛋白通过传导外部信号进入细胞核从而影响细胞分裂。KRAS的突变打断了GTPase传导蛋白的失活,从而导致细胞增殖失调<sup>[24]</sup>。研究认为约20%的透明细胞癌中会出现KRAS突变<sup>[25]</sup>。Rechsteiner等<sup>[26]</sup>通过在小鼠模型的研究,证实KRAS在子宫内膜样癌的发生发展中起重要作用。但是也有研究发现,虽然KRAS突变在子宫内膜样癌和卵巢透明细胞癌中被发现,但是其在黏液性癌、低级别和高分化肿瘤中更为常见。另外,有部分研究认为其可以延长总生存期,但是仍未达成统一意见<sup>[27]</sup>。

### 3.2.2 B-连环蛋白基因(catenin beta 1 gene, CTNNB1)

CTNNB1 基因通过编码 $\beta$ -蛋白来影响 Wnt/ $\beta$ -catenin 通路从而对细胞生命过程的各个方面产生影响<sup>[28]</sup>。40%以上的子宫内膜样卵巢癌中可以发现 $\beta$ -蛋白,并且 $\beta$ -catenin 的积聚或损耗都有可能引起恶变<sup>[29]</sup>。在小鼠模型中已经证实了 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路的存在可以增强子宫内膜细胞的侵袭性和黏附性,为该通路在子宫内膜异位症恶变过程中发挥作用提供了依据<sup>[30]</sup>。

### 3.3 微小核糖核酸(miRNA)

miRNA 是由 22 个核苷酸构成的、高度保守的非编码 RNA,为保持基因在细胞增殖和分化过程中的稳定性起着重要作用<sup>[31]</sup>。有研究证明在卵巢透明细胞癌和子宫内膜样癌中发现了特定 miRNA 下调,其中重度子宫内膜异位症中的表达明显低于子宫宫腔内膜。2013 年 Suryawanshi 等<sup>[32]</sup>研究发现血浆 miRNA 标志物的浓度可以用来区分健康者和患有 EAO 的患者,且具有较高的准确性和特异性,在以后的临床诊疗中有一定应用价值。

### 3.4 炎症反应和免疫系统

炎症反应在肿瘤发生中的作用是明确的,其在 EAM 中的作用可能更为显著。子宫内膜异位症可能是由于细胞因子和生长因子聚集形成的局部炎症反应,导致血管生成,细胞增殖、凋亡失控,侵袭和转移<sup>[33]</sup>。炎症反应促进了子宫内膜生长和侵袭,在内膜从“典型”到“不典型”的过程中可能起着十分关键的作用<sup>[34]</sup>。当异位内膜和宫腔内膜同时暴露于炎症反应的调控因子时,异位内膜的灵敏度比宫腔内膜要高 100 倍,证明两者分子机制不同<sup>[10]</sup>。最近研究还提出了补体成分在子宫内膜组织恶变中的作用。Suryawanshi 等<sup>[32]</sup>研究表明在 PTEN 和 KRAS 通路激活的时候,卵巢上皮细胞中发现了补体蛋白上调。且在宫腔内膜、异位内膜、EAM 中发现了不同的免疫表型。用免疫表型来探究恶变细胞早期的分子生物学变化具有很好的灵敏度和特异度,进行深入研究之后可以用于筛查具有子宫内膜异位症恶变高危因素的女性。

## 4 高危因素的研究进展

子宫内膜异位症恶变的高危因素既往已有报道。大多数回顾性研究认为囊肿直径较大和绝经状态是影响子宫内膜异位症恶变的独立高危因素<sup>[35-36]</sup>。另一个较为明确的高危因素是内源性及外源性高雌激素作用<sup>[37-38]</sup>。Zanetta 等<sup>[39]</sup>研究认

为:内源性肥胖或外源性应用单纯雌激素治疗显著增加了 EAM 的发病风险。另一方面,口服避孕药、分娩、输卵管结扎或切除、单侧附件切除术、子宫切除被认为是子宫内膜异位症恶变的保护性因素<sup>[40]</sup>。

## 5 临床病理特点及诊疗方案的研究进展

研究表明任何部位的异位内膜都有可能发生恶变,约 80% 的 EAM 发生在卵巢。性腺外 EAM 最常见的发病部位是乙状结肠、结肠、直肠阴道隔、盆腔腹膜等,这些也是深部子宫内膜异位症最易侵犯的部位。子宫内膜异位症在卵巢部位发生的恶变病理类型以子宫内膜样癌和透明细胞癌最为常见<sup>[41]</sup>,而在性腺外器官发生的恶变病理类型则以透明细胞癌、癌肉瘤较为常见<sup>[42]</sup>。

EAO 一般发病较早,研究发现 EAO 患者的发病年龄较非 EAO 患者年轻 5~10 岁。EAO 一般是早期、低级别的病变<sup>[43]</sup>。既往研究表明,Ⅰ期患者所占比例最高可达 90%<sup>[44]</sup>。许多学者报道与一般卵巢癌相比,EAO 一般具有相对良好的预后,即相对较长的无病生存期和总生存期<sup>[45]</sup>。但是,关于预后较好的原因仍存在着争议。在进行了年龄、疾病分期、病理类型和治疗方法的多因素分析后,一些研究发现 EAO 与一般卵巢癌之间的预后并无显著差异<sup>[45]</sup>。这部分研究认为 EAO 的预后较好可能是因为大多数患者的疾病分期较早,而不是因为伴发了子宫内膜异位症<sup>[46]</sup>。

基于现有的关于 EAM 的研究,在诊疗子宫内膜异位症时,应该考虑到恶变可能,尤其是突然有复发病状的绝经期女性<sup>[47]</sup>。考虑到子宫内膜异位症的恶变潜能,对于子宫内膜异位症患者,在进行子宫切除术后,尽量采用雌孕激素复合替代治疗或是替勃龙治疗,不建议使用单纯雌激素替代治疗<sup>[37]</sup>。临床医生应该意识到在子宫内膜异位症患者中,特定病理类型卵巢癌的发生风险增加,尤其是在因子宫内膜异位症而原发不孕的患者,卵巢癌的发病风险进一步增加<sup>[2,48]</sup>。EAO 通常是低级别病变,但是仍然存在着化疗反应问题。包括 Davis 等<sup>[49]</sup>在内的大部分研究认为,EAO 对化疗的反应性与一般乳头状浆液性卵巢癌并无差别,部分研究认为,EAO 更易对常用 EP 方案耐药<sup>[18]</sup>。目前,EAO 患者术后大多按照一般卵巢癌的化疗方案进行补充治疗。对于性腺外的 EAM,尤其是直肠或是直肠阴道隔部位的肿瘤,术后进行盆腔放疗可能是更有效的治疗方案<sup>[50]</sup>。现阶段,缺乏针对个体患者的

子宫内膜异位症恶变风险的评估标准,也缺乏针对性的治疗方案。未来应该通过流行病学研究进一步了解恶变的高危因素,深入分子生物学研究了解恶变形成的机制,从而进一步明确子宫内膜异位症恶变高风险的患者,争取做到早发现、早诊断,并针对EAM的特征性分子机制和病变特点采取特异性的治疗方法。

## 6 展 望

针对EAM,已经有许多流行病学、病例报道、病例对照分析等研究,但是大样本系统性研究仍然有待深入,未来需要进行更加系统性的研究来明确EAM的相关特点,以期诊疗提供依据。虽然子宫内膜异位症恶变的病理机制尚未明确,但是在分子生物学方面取得了较大进展,研究证明抑癌基因PTEN、ARID1A缺失,原癌基因KRAS、CTNNB1活化与子宫内膜异位症恶变有关,一方面可能成为筛查子宫内膜异位症恶变高危人群的有效标志物,另一方面也可能成为EAM治疗的新靶点。目前针对EAM发生的高危因素及临床特点所进行的大样本研究尚少,目前所得到的结论并未达成一致,仍存在争议,这就使得制定统一、特异性的EAM治疗标准仍存在很大挑战;另外国内研究仍未深入,我国EAM的相关高危因素和临床特点尚不明确,考虑我国基数庞大的子宫内膜异位症患者数量,未来我们需要进行大样本、多中心、前瞻性研究来明确我国EAM的相关特征,以期为子宫内膜异位症恶变的筛查、预防以及EAM的治疗提供依据和标准。

### [参考文献]

- [1] Neto JS, Kho RM, Siufi DF, et al. Cellular, histologic, and molecular changes associated with endometriosis and ovarian cancer [J]. *J Minim Invasive Gynecol*, 2014, 21(1):55-63
- [2] Burghaus S, Haberle L, Schrauder MG, et al. Endometriosis as a risk factor for ovarian or endometrial cancer—results of a hospital-based case-control study [J]. *BMC Cancer*, 2015, 15: 751
- [3] 谢 幸, 苟文丽. 妇产科学[M]. 8版. 北京: 人民卫生出版社, 2014: 612-617
- [4] Gadducci A, Lanfredini N, Tana R. Novel insights on the malignant transformation of endometriosis into ovarian carcinoma [J]. *Gynecol Endocrinol*, 2014, 30(9): 612-617
- [5] Vercellini P, Vigano P, Buggio L, et al. Perimenopausal management of ovarian endometriosis and associated cancer risk: When is medical or surgical treatment indicated? Best practice and research [J]. *Clin Obstet Gynaecol*, 2018, 51: 151-168
- [6] Scott RB. Malignant changes in endometriosis [J]. *Obstetric Gynecol*, 1953, 2(3): 283-289
- [7] Jaiman S, Pochiraju M, Gundabattula SR, et al. Malignant transformation of pelvic endometriosis: case series and review of the literature [J]. *Int J Surg Pathol*, 2015, 23(6): 465-471
- [8] Machado-Linde F, Sanchez-Ferrer ML, Cascales P, et al. Prevalence of endometriosis in epithelial ovarian cancer. Analysis of the associated clinical features and study on molecular mechanisms involved in the possible causality [J]. *Euro J Gynaecol Oncol*, 2015, 36(1): 21-24
- [9] Van Gorp T, Amant F, Neven P, et al. Endometriosis and the development of malignant tumours of the pelvis. A review of literature [J]. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 2004, 18(2): 349-371
- [10] Wu MH, Wang C, Lin CC, et al. Distinct regulation of cyclooxygenase-2 by interleukin-1 beta in normal and endometriotic stromal cells [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2005, 90(1): 286-295
- [11] Govatati S, Kodati VL, Deenadayal MA, et al. Mutations in the PTEN tumor gene and risk of endometriosis: a case-control study [J]. *Hum Pathol*, 1988, 19(9): 1080-1084
- [12] LaGrenade A, Silverberg SG. Ovarian tumors associated with atypical endometriosis [J]. *Human pathology*, 1988, 19(9): 1080-1084
- [13] Akbarzadeh-Jahromi M, Shekarkhar G, Aslani FS, et al. Prevalence of endometriosis in malignant epithelial ovarian tumor [J]. *Arch Iran Med*, 2015, 18(12): 844-848
- [14] Stamp JP, Gilks CB, Wesseling M, et al. BAF250a expression in atypical endometriosis and endometriosis-associated ovarian cancer [J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2016, 26(5): 825-832
- [15] Sato N, Tsunoda H, Nishida M, et al. Loss of heterozygosity on 10q23.3 and mutation of the tumor suppressor gene PTEN in benign endometrial cyst of the ovary: Possible sequence progression from benign endometrial cyst to endometrioid carcinoma and clear cell carcinoma of the ovary [J]. *Cancer Res*, 2000, 60(24): 7052-7056
- [16] Krawczyk N, Banys-Paluchowski M, Schmidt D, et al. Endometriosis-associated malignancy [J]. *Geburtshilfe Frauenheilkd*, 2016, 76(2): 176-181
- [17] Yamamoto S, Tsuda H, Takano M, et al. PIK3CA mutation is an early event in the development of endometriosis-associated ovarian clear cell adenocarcinoma [J]. *J Pathol*, 2011, 225(2): 189-194

- [18] Li D, Zhang Y, Xie Y, et al. Enhanced tumor suppression by adenoviral PTEN gene therapy combined with cisplatin chemotherapy in small-cell lung cancer[J]. *Cancer Gene Ther*, 2013, 20(4): 251-259
- [19] Jones S, Wang TL, Shih IM, et al. Frequent mutations of chromatin remodeling gene ARID1A in ovarian clear cell carcinoma[J]. *Science*, 2010, 330(61): 228-231
- [20] Mao TL, Ardighieri L, Li R, et al. Loss of ARID1A expression correlates with stages of tumor progression in uterine endometrioid carcinoma[J]. *Mod Pathol*, 2012, 25(2): 286A
- [21] Chene G, Ouellet V, Rahimi K, et al. The ARID1A pathway in ovarian clear cell and endometrioid carcinoma, contiguous endometriosis, and benign endometriosis[J]. *Int J Gynaecol Obstet*, 2015, 130(1): 27-30
- [22] Huang HN, Lin MC, Huang WC, et al. Loss of ARID1A expression and its relationship with PI3K-Akt pathway alterations and ZNF217 amplification in ovarian clear cell carcinoma[J]. *Mod Pathol*, 2014, 27(7): 983-990
- [23] Zhao J, Liu C, Zhao Z. ARID1A: a potential prognostic factor for breast cancer [J]. *Tumour Biol*, 2014, 35(5): 4813-4819
- [24] Chetty R, Govender D. Gene of the month: KRAS [J]. *J Clin Pathol*, 2013, 66(7): 548-550
- [25] Kim SI, Lee JW, Lee M, et al. Genomic landscape of ovarian clear cell carcinoma via whole exome sequencing[J]. *Gynecol Oncol*, 2018, 148(2): 375-382
- [26] Rechsteiner M, Zimmermann AK, Wild PJ, et al. TP53 mutations are common in all subtypes of epithelial ovarian cancer and occur concomitantly with KRAS mutations in the mucinous type [J]. *Exp Mol Pathol*, 2013, 95(2): 235-241
- [27] Nodin B, Zendeherkh N, Sundstrom M, et al. Clinicopathological correlates and prognostic significance of KRAS mutation status in a pooled prospective cohort of epithelial ovarian cancer[J]. *Diagnostic Pathology*, 2013, 8: 9
- [28] Da Silva R, Marie SN, Uno M, et al. CTNNB1, AXIN1 and APC expression analysis of different medulloblastoma variants[J]. *Clinics*, 2013, 68(2): 167-172
- [29] Mcconechey MK, Ding JR, Senz J, et al. Ovarian and endometrial endometrioid carcinomas have distinct CTNNB1 and PTEN mutation profiles [J]. *Mod Pathol*, 2014, 27(1): 128-134
- [30] 梁家仪, 李长东, 张为远. Wnt/ $\beta$ -连环蛋白信号通路的激活/抑制对小鼠在位子宫内膜及子宫内膜异位症模型的影响[J]. *中华医学杂志*, 2012, 92(19): 1352-1356
- [31] Burney RO, Hamilton AE, Aghajanova L, et al. MicroRNA expression profiling of eutopic secretory endometrium in women with versus without endometriosis [J]. *Mol Hum Reprod*, 2009, 15(10): 625-631
- [32] Suryawanshi S, Vlad AM, Lin H, et al. Plasma microRNAs as novel biomarkers for endometriosis and endometriosis-associated ovarian cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2013, 19(5): 1213-1224
- [33] Zhang HW, Lu JQ, Lu YY, et al. Prognostic significance and predictors of the system inflammation score in ovarian clear cell carcinoma[J]. *PLoS One*, 2017, 12(5): 12
- [34] Edwards R, Huang PX, Vlad AM. Chronic inflammation in endometriosis and endometriosis-associated ovarian cancer: New roles for the "old" complement pathway [J]. *Oncoimmunology*, 2015, 4(5): 3
- [35] Lyttle B, Bernardi L, Pavone ME. Ovarian cancer in endometriosis: clinical and molecular aspects [J]. *Minerva ginecologica*, 2014, 66(2): 155-164
- [36] Tanase Y, Kawaguchi R, Takahama J, et al. Factors that differentiate between endometriosis - associated ovarian cancer and benign ovarian endometriosis with mural nodules[J]. *Magn Reson Med Sci*, 2018, 17(3): 231-237
- [37] Rozenberg S, Antoine C, Vandromme J, et al. Should we abstain from treating women with endometriosis using menopausal hormone therapy, for fear of an increased ovarian cancer risk? [J]. *Climacteric*, 2015, 18(4): 448-452
- [38] Wang CT, Wang DB, Liu KR, et al. Inducing malignant transformation of endometriosis in rats by long-term sustaining hyperestrogenemia and type II diabetes [J]. *Cancer Sci*, 2015, 106(1): 43-50
- [39] Zanetta GM, Webb MJ, Li HZ, et al. Hyperestrogenism: a relevant risk factor for the development of cancer from endometriosis [J]. *Gynecol Oncol*, 2000, 79(1): 18-22
- [40] Melin AS, Lundholm C, Malki N, et al. Hormonal and surgical treatments for endometriosis and risk of epithelial ovarian cancer [J]. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2013, 92(5): 546-554
- [41] Ruderman R, Pavone ME. Ovarian cancer in endometriosis: an update on the clinical and molecular aspects [J]. *Minerva Ginecol*, 2017, 69(3): 286-294
- [42] Stern RC, Dash R, Bentley RC, et al. Malignancy in endometriosis: Frequency and comparison of ovarian and extra-ovarian types [J]. *Int J Gynecol Pathol*, 2001, 20(2): 133-139
- [43] Kim HS, Kim TH, Chung HH, et al. Risk and prognosis of ovarian cancer in women with endometriosis: a meta-analysis [J]. *Br J Cancer*, 2014, 110(7): 1878-1890
- [44] Wang KC, Chang WH, Lee WL, et al. An increased risk of epithelial ovarian cancer in Taiwanese women with a new surgico-pathological diagnosis of endometriosis [J]. *BMC Cancer*, 2014, 14: 10

- [45] Yang B, Wang D, Chen H, et al. The association between endometriosis and survival outcomes of ovarian cancer: Evidence - based on a meta - analysis [J]. *Niger J Clin Pract*, 2015, 18(5):577-583
- [46] Noli S, Cipriani S, Scarfone G, et al. Long term survival of ovarian endometriosis associated clear cell and endometrioid ovarian cancers [J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2013, 23(2):244-248
- [47] Taniguchi F. new knowledge and insights about the malignant transformation of endometriosis [J]. *J Obstet Gynaecol Res*, 2017, 43(7):1093-1100
- [48] Stewart LM, Holman C, Aboagye-Sarfo P, et al. *In vitro* fertilization, endometriosis, nulliparity and ovarian cancer risk [J]. *Gynecol Oncol*, 2013, 128(2):260-264
- [49] Davis M, Rauh-Hain JA, Andrade CA, et al. Comparison of clinical outcomes of patients with clear cell and endometrioid ovarian cancer associated with endometriosis to papillary serous carcinoma of the ovary [J]. *Gynecol Oncol*, 2014, 132(3):760-766
- [50] Erzen M, Rakar S, Klancnik B, et al. Endometriosis-associated ovarian carcinoma(EAOC): An entity distinct from other ovarian carcinomas as suggested by a nested case-control study [J]. *Gynecol Oncol*, 2001, 83(1):100-108
- [收稿日期] 2018-04-24

(上接第424页)

- 成像对早期干燥综合征的诊断价值[J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2018, 38(1):80-83
- [2] 徐立勤,林进. 从诊断标准变迁看干燥综合征的诊断及鉴别诊断[J]. *中国实用内科杂志*, 2017, 37(6):480-483
- [3] Ren YD, Li XR, Jing J, et al. Conventional MRI techniques combined with MR sialography on T2-3D-DRIVE in Sjögren's syndrome [J]. *Int J Clin Exp Med*, 2015, 8(3):3974-3982
- [4] 丁长伟,郭启勇,邢晓菲,等. 干燥综合征的腮腺MRI表现[J]. *中华放射学杂志*, 2014, 48(5):386-390
- [5] Yokosawa M, Tsuboi H, Nasu K, et al. Usefulness of MR imaging of the parotid glands in patients with secondary Sjögren's syndrome associated with rheumatoid arthritis [J]. *Mod Rheumatol*, 2015, 25(3):415-420
- [6] Kojima I, Sakamoto M, Iikubo M, et al. Diagnostic performance of MR imaging of three major salivary glands for Sjögren's syndrome [J]. *Oral Dis*, 2017, 23(1):84-90
- [7] Xuan J, Shen L, Malyavantham K, et al. Temporal histological changes in lacrimal and major salivary glands in mouse models of Sjögren's syndrome [J]. *BMC Oral Health*, 2013, 13(1):1-7
- [8] Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, et al. Classification criteria for Sjögren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European consensus group [J]. *Ann Rheum Dis*, 2002, 61(6):554-558
- [9] Izumi M, Eguchi K, Nakamura H, et al. Premature fat deposition in the salivary glands associated with Sjögren's syndrome: MR and CT evidence [J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 1997, 18(5):951-958
- [10] 代文莉,梁九根,蒋宁一,等. 干燥综合征的腮腺和颌下腺损害特点分析[J]. *中国临床医学影像杂志*, 2010, 21(4):236-239
- [11] Hammenfors DS, Brun JG, Jonsson R, et al. Diagnostic utility of major salivary gland ultrasonography in primary Sjögren's syndrome [J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2015, 33(1):56-62
- [12] 王依宁,王雪梅,欧国成. 干燥综合征患者的颌下腺超声表现[J]. *中国超声医学杂志*, 2012, 28(1):23-26
- [收稿日期] 2018-05-07