

## Bölüm 19

# ENDOMETRİOZİS VE KANSER

Gürhan GÜNEY<sup>25</sup>

### GİRİŞ

Endometriozis dismenore, kronik pelvik ağrı ve infertilite gibi belirtilerle dünya çapında milyonlarca kadını etkileyen bir jinekolojik hastalıktır. Endometriozis hastaları endometriozis olmayan hastalar ile karşılaştırıldığında menstrüasyon dışı pelvik ağrı, disparonia ve infertilite ile çok sık karşılaşır. Bu durum hayat kalitelerini negatif yönde oldukça etkiler. Topluma yüklediği negatif mali yük de düşünüldüğünde etiyolojisinin araştırılıp bulunması ve tedavi edilmesi oldukça önem kazanmıştır. Patogenezi halen net olarak aydınlatılamamış olsa da retrograd menstrüasyon süreci ile periton boşluğuna kaçan endometriyal fragmanlardan köken aldığı tezi günümüzde yaygın şekilde kabul edilen tezlerdendir. Ancak retrograd menstrüasyon teorisi de kusursuz değildir ve eksik olduğu noktalar vardır. Retrograd menstrüasyonun açıklayamadığı kısımları açıklamak için ortaya sürülen bir diğer teori de immün disfonksiyon teorisidir [1].

Kanser ile de immün sistem disfonksiyonu arasında ilişki olduğu bilinen bir gerçektir. Aynı zamanda kronik inflamasyon, dokuya spesifik aşırı östrojen üretimi ve progesterona olan rezistans özellikleri immunitede zayıflık ile birleştiğinde kansere olan eğilimi belirgin hale getirebilir. Endometriyal hücrelerin ektopik bölgelere yapışma, infiltrasyon ve proliferasyon kabiliyetleri olduğu düşünüldüğünde endometriozis ve kanser arasındaki ilişkinin araştırılması hem etiyolojisine ışık tutacak hem de yeni ve etkili tedavi yöntemlerinin keşfedilmesine olanak sağlayacaktır.

<sup>25</sup> Doktor Öğretim Üyesi, Balıkesir Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Balıkesir, Türkiye, gurhan.guney@balikesir.edu.tr

leştirilmeye muhtaçtır. ARID1A, K-RAS, PTEN ve  $\beta$ -katenin`in moleküler mutasyonlarının endometriozisin EAOC'ye ilerlemesinde önemli rol oynadıklarına inanılmaktadır. ARID1A mutasyonları, EAOC karsinogenezinin temelini temsil edebilir. Bununla birlikte, EAOC'de ARID1A kaybının klinik önemi henüz aydınlatılamamıştır. Ayrıca, üreme çağındaki kadınlarda retrograd menstrüasyon sonucu oluşan yüksek hemoglobin, hem ve demir ile bunlara eşlik eden yüksek oksidatif stress peritoneal hasar ve/veya overde bulunan endometriyal lezyonlarda karsinogeneze sebep olabilmektedir. Ayrıca endometriozisin hangi şekilde over dokusu dışındaki malignitelere (örneğin Hodgkin dışı lenfoma, beyin tümörleri, endokrin kanserler, meme ve endometrial kanserler gibi) sebep olduğu sorusu da yanıt beklemektedir. Endometriozis, diğer over dışı kanserler için hormonal ve enflamatuvar ortamlar yoluyla tümör dokusunu uyarıcı faktörleri tetikleyebilir. EAOC, over karsinomunun klinik uygulamasındaki en kritik konulardan biridir. EAOC'nin moleküler değişikliklerinin ve mekanizmalarının belirlenmesi, daha etkili ve özel teşhis yöntemlerinin geliştirilmesini kolaylaştıracak ve onkolojik sonuçların iyileşmesine yol açacaktır.

## KAYNAKLAR

1. Anderson, G. (2019). Endometriosis Pathoetiology and Pathophysiology: Roles of Vitamin A, Estrogen, Immunity, Adipocytes, Gut Microbiome and Melatonergic Pathway on Mitochondria Regulation. *Biomolecular concepts*, 10(1), 133-149. doi: 10.1515/bmc-2019-0017
2. Roberts, C. M., Cardenas, C., & Tedja, R. (2019). The Role of Intra-Tumoral Heterogeneity and Its Clinical Relevance in Epithelial Ovarian Cancer Recurrence and Metastasis. *Cancers*, 11(8), 1083. doi: 10.3390/cancers11081083.
3. Kikkawa, F., Nawa, A., Ino, K., Shibata, K., Kajiyama, H. I. R. O. A. K. I., & Nomura, S. E. I. J. I. (2006). Advances in treatment of epithelial ovarian cancer. *Nagoya journal of medical science*, 68(1/2), 19. PMID: 16579172
4. Reid, B. M., Permuth, J. B., & Sellers, T. A. (2017). Epidemiology of ovarian cancer: a review. *Cancer biology & medicine*, 14(1), 9. doi: 10.20892/j.issn.2095-3941.2016.0084.
5. Terada, K. Y., Ahn, H. J., & Kessel, B. (2016). Differences in risk for type 1 and type 2 ovarian cancer in a large cancer screening trial. *Journal of gynecologic oncology*, 27(3). doi: 10.3802/jgo.2016.27.e25.
6. Chan, J. K., Teoh, D., Hu, J. M., Shin, J. Y., Osann, K., & Kapp, D. S. (2008). Do clear cell ovarian carcinomas have poorer prognosis compared to other epithelial cell types? A study of 1411 clear cell ovarian cancers. *Gynecologic oncology*, 109(3), 370-376. doi: 10.1016/j.ygyno.2008.02.006.
7. Mabuchi, S., Sugiyama, T., & Kimura, T. (2016). Clear cell carcinoma of the ovary: molecular insights and future therapeutic perspectives. *Journal of gynecologic oncology*, 27(3). doi: 10.3802/jgo.2016.27.e31.
8. Japanese Gynecologic Cancer Committee, Annual report on Japanese gynecologic cancer committee, *Acta Obstet Gynecol Jpn* 64 (2012) 1029-1141.
9. Sugiyama, T., Kamura, T., Kigawa, J., Terakawa, N., Kikuchi, Y., Kita, T., ... & Taguchi, K. (2000). Clinical characteristics of clear cell carcinoma of the ovary: a distinct histologic type with poor

- prognosis and resistance to platinum-based chemotherapy. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*, 88(11), 2584-2589. PMID: 10861437
10. Mizuno, M., Kikkawa, F., Shibata, K., Kajiyama, H., Ino, K., Kawai, M., ... & Nomura, S. (2006). Long-term follow-up and prognostic factor analysis in clear cell adenocarcinoma of the ovary. *Journal of surgical oncology*, 94(2), 138-143. doi: 10.1002/jso.20251
  11. Muñoz-Galván, S., Felipe-Abrio, B., García-Carrasco, M., Domínguez-Piñol, J., Suarez-Martinez, E., Verdugo-Sivianes, E. M., ... & Jiménez-García, M. P. (2019). New markers for human ovarian cancer that link platinum resistance to the cancer stem cell phenotype and define new therapeutic combinations and diagnostic tools. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, 38(1), 234. doi: 10.1186/s13046-019-1245-5.
  12. Soyama, H., Miyamoto, M., Takano, M., Iwahashi, H., Kato, K., Sakamoto, T., ... & Aoyama, T. (2018). Pathological study using 2014 WHO criteria reveals poor prognosis of grade 3 ovarian endometrioid carcinomas. *in vivo*, 32(3), 597-602. doi: 10.21873/invivo.11281
  13. Lim, D., Murali, R., Murray, M. P., Veras, E., Park, K. J., & Soslow, R. A. (2016). Morphological and immunohistochemical re-evaluation of tumors initially diagnosed as ovarian endometrioid carcinoma with emphasis on high-grade tumors. *The American journal of surgical pathology*, 40(3), 302. doi: 10.1097/PAS.0000000000000550.
  14. Saavalainen, L., Lassus, H., But, A., Tiitinen, A., Härkki, P., Gissler, M., ... & Heikinheimo, O. (2018). Risk of gynecologic cancer according to the type of endometriosis. *Obstetrics & Gynecology*, 131(6), 1095-1102. doi: 10.1097/AOG.0000000000002624.
  15. Thomsen, L. H., Schnack, T. H., Buchardi, K., Hummelshoj, L., Missmer, S. A., Forman, A., & Blaakaer, J. (2017). Risk factors of epithelial ovarian carcinomas among women with endometriosis: a systematic review. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*, 96(6), 761-778. doi: 10.1111/aogs.13010.
  16. Somigliana, E., Parazzini, F., Stoppelli, S., Giambattista, E., & Vercellini, P. (2006). Association between endometriosis and cancer: a comprehensive review and a critical analysis of clinical and epidemiological evidence. *Gynecologic oncology*, 101(2), 331-341. doi: 10.1016/j.ygygno.2005.11.033
  17. Paik, E. S., Kim, T. J., Choi, C. H., Kim, B. G., Bae, D. S., & Lee, J. W. (2017). Clinical outcomes of patients with clear cell and endometrioid ovarian cancer arising from endometriosis. *Journal of gynecologic oncology*, 29(2). doi: 10.3802/jgo.2018.29.e18.
  18. Ozturk, B. T., Yıldıırım, M. S., Zamani, A., & Bozkurt, B. (2017). K-ras oncogene mutation in pterygium. *Eye*, 31(3), 491. doi: 10.1038/eye.2016.254.
  19. Otsuka, J., Okuda, T., Sekizawa, A., Amemiya, S., Saito, H., Okai, T., ... & Tachikawa, T. (2004). K-ras mutation may promote carcinogenesis of endometriosis leading to ovarian clear cell carcinoma. *Medical Electron Microscopy*, 37(3), 188-192. doi: 10.1007/s00795-004-0252-5
  20. Martini, M., Ciccarone, M., Garganese, G., Maggiore, C., Evangelista, A., Rahimi, S., ... & Larocca, L. M. (2002). Possible involvement of hMLH1, p16INK4a and PTEN in the malignant transformation of endometriosis. *International journal of cancer*, 102(4), 398-406. doi: 10.1002/ijc.10715
  21. Sato, N., Tsunoda, H., Nishida, M., Morishita, Y., Takimoto, Y., Kubo, T., & Noguchi, M. (2000). 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. *Cancer research*, 60(24), 7052-7056. PMID: 11156411
  22. Bulun, S. E., Wan, Y., & Matei, D. (2019). Epithelial Mutations in Endometriosis: Link to Ovarian Cancer. *Endocrinology*, 160(3), 626-638. doi: 10.1210/en.2018-00794
  23. Kajiyama, H., Suzuki, S., Yoshihara, M., Tamauchi, S., Yoshikawa, N., Niimi, K., ... & Kikkawa, F. (2019). Endometriosis and cancer. *Free Radical Biology and Medicine*, 133, 186-192 doi: <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2018.12.015>

24. Yamamoto, S., Tsuda, H., Takano, M., Iwaya, K., Tamai, S., & Matsubara, O. (2011). PIK3CA mutation is an early event in the development of endometriosis-associated ovarian clear cell adenocarcinoma. *The Journal of pathology*, 225(2), 189-194. PMID: 21735444
25. Bäumer, N., Rehkämper, J., Appel, N., Terheyden, L., Hartmann, W., Wardelmann, E., ... & Bäumer, S. (2018). Downregulation of PIK3CA via antibody-esiRNA-complexes suppresses human xenograft tumor growth. *PLoS one*, 13(7), e0200163. doi: 10.1371/journal.pone.0200163
26. Gezen M, Erman B. DNA Hasar Yanıtlarında p53 Tümör Baskılayıcı Proteinin Görevi. Erten Yurdağül G, editör. Kanser İmmünolojisi. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2018. p.17-23.
27. Fadare, O., & Parkash, V. (2019). Pathology of Endometrioid and Clear Cell Carcinoma of the Ovary. *Surgical pathology clinics*, 12(2), 529-564.
28. Murakami, R., Matsumura, N., Brown, J. B., Higasa, K., Tsutsumi, T., Kamada, M., ... & Abiko, K. (2017). Exome sequencing landscape analysis in ovarian clear cell carcinoma shed light on key chromosomal regions and mutation gene networks. *The American journal of pathology*, 187(10), 2246-2258. Doi: doi: 10.1016/j.path.2019.01.009
29. Lu, Y., Cuellar-Partida, G., Painter, J. N., Nyholt, D. R., Australian Ovarian Cancer Study, International Endogene Consortium (IEC), ... & Beckmann, M. W. (2015). Shared genetics underlying epidemiological association between endometriosis and ovarian cancer. *Human molecular genetics*, 24(20), 5955-5964. doi: 10.1093/hmg/ddv306.
30. Smith, R. A., Andrews, K. S., Brooks, D., Fedewa, S. A., Manassaram-Baptiste, D., Saslow, D., & Wender, R. C. (2019). Cancer screening in the United States, 2019: A review of current American Cancer Society guidelines and current issues in cancer screening. *CA: a cancer journal for clinicians*, 69(3), 184-210.) doi: 10.3322/caac.21557.
31. Rosen, M. W., Tasset, J., Kobernik, E. K., Smith, Y. R., Johnston, C., & Quint, E. H. (2019). Risk Factors for Endometrial Cancer or Hyperplasia in Adolescents and Women 25 Years Old or Younger. *Journal of pediatric and adolescent gynecology*.1-4. doi: 10.1016/j.jpag.2019.06.004.
32. Melin, A., Sparen, P., Persson, I., & Bergqvist, A. (2006). Endometriosis and the risk of cancer with special emphasis on ovarian cancer. *Human reproduction*, 21(5), 1237-1242. doi: 10.1093/humrep/dei462
33. Melin, A., Sparen, P., & Bergqvist, A. (2007). The risk of cancer and the role of parity among women with endometriosis. *Human reproduction*, 22(11), 3021-3026. doi: 10.1093/humrep/dem209
34. Wilbur, M. A., Shih, I. M., Segars, J. H., & Fader, A. N. (2017, January). Cancer implications for patients with endometriosis. In *Seminars in reproductive medicine* (Vol. 35, No. 01, pp. 110-116). Thieme Medical Publishers. doi: 10.1055/s-0036-1597120
35. Momenimovahed, Z., & Salehiniya, H. (2019). Epidemiological characteristics of and risk factors for breast cancer in the world. *Breast Cancer: Targets and Therapy*, 11, 151-154. doi: 10.2147/BCTT.S176070.
36. Saavalainen, L., Lassus, H., But, A., Tiitinen, A., Härkki, P., Gissler, M., ... & Heikinheimo, O. (2019). A cohort study of 49 933 women with surgically verified endometriosis: Increased incidence of breast cancer below the age of 40. *Acta obstetricia et gynecologica Scandinavica*. doi: 10.1111/aogs.13609
37. Kim, J. H., Yoon, K. H., Hur, H., Park, S., Kim, J. Y., Park, H. S., ... & Park, B. W. (2019). Prevalence of breast cancer-related risk factors in underweight premenopausal women: the Korea National Health and Nutrition Examination Survey IV-VI. *Breast cancer research and treatment*, 174(2), 515-524. doi: 10.1007/s10549-018-05091-x.
38. Gandini, S., Lazzeroni, M., Peccatori, F. A., Bendinelli, B., Saieva, C., Palli, D.,... & Caini, S. (2019). The risk of extra-ovarian malignancies among women with endometriosis: A systematic literature review and meta-analysis. *Critical reviews in oncology/hematology*. doi:10.1016/j.critrevonc.2018.12.009.
39. Zahid, M., Goldner, W., Beseler, C. L., Rogan, E. G., & Cavalieri, E. L. (2013). Unbalanced estrogen metabolism in thyroid cancer. *International journal of cancer*, 133(11), 26

40. Zane, M., Parello, C., Pennelli, G., Townsend, D. M., Merigliano, S., Boscaro, M., ... & Boschin, I. M. (2017). Estrogen and thyroid cancer is a stem affair: a preliminary study. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 85, 399-411. doi: 10.1002/ijc.28275
41. Yuk, J. S., Park, E. J., Seo, Y. S., Kim, H. J., Kwon, S. Y., & Park, W. I. (2016). Graves disease is associated with endometriosis: a 3-year population-based cross-sectional study. *Medicine*, 95(10). doi: 10.1097/MD.0000000000002975
42. Peyneau, M., Kaviani, N., Chouzenoux, S., Nicco, C., Jeljeli, M., Toullec, L., ... & Doridot, L. (2019). Role of thyroid dysimmunity and thyroid hormones in endometriosis. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 116(24), 11894-11899. doi: 10.1073/pnas.1820469116.
43. Staniforth, J. U., Erdirimanne, S., & Eslick, G. D. (2016). Thyroid carcinoma in Graves' disease: a meta-analysis. *International Journal of Surgery*, 27, 118-125. doi: 10.1016/j.ijso.2015.11.027.
44. Wyshak, G., Frisch, R. E., Albright, N. L., Albright, T. E., & Schife, I. (1989). Reproductive factors and melanoma of the skin among women. *International journal of dermatology*, 28(8), 527-530. doi: 10.1111/j.1365-4362.1989.tb04606.x
45. FRISCH, R. E., WYSHAK, G., ALBERT, L. S., & SOBER, A. J. (1992). Dysplastic nevi, cutaneous melanoma, and gynecologic disorders. *International journal of dermatology*, 31(5), 331-335. doi: 10.1111/j.1365-4362.1992.tb03948.x
46. Holly, E. A., Cress, R. D., & Ahn, D. K. (1995). Cutaneous melanoma in women III. Reproductive factors and oral contraceptive use. *American journal of epidemiology*, 141(10), 943-950. doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a117361
47. Young, P., Purdie, D., Jackman, L., Molloy, D., & Green, A. (2001). A study of infertility treatment and melanoma. *Melanoma research*, 11(5), 535-541. PMID: 11595893
48. Olson, J. E., Cerhan, J. R., Janney MS, C. A., Anderson, K. E., Vachon, C. M., & Sellers, T. A. (2002). Postmenopausal cancer risk after self-reported endometriosis diagnosis in the Iowa Women's Health Study. *Cancer*, 94(5), 1612-1618. Doi: 10.1002/cncr.10370
49. Brinton, L. A., Westhoff, C. L., Scoccia, B., Lamb, E. J., Althuis, M. D., Mabie, J. E., & Moghissi, K. S. (2005). Causes of infertility as predictors of subsequent cancer risk. *Epidemiology*, 500-507. PMID: 15951668
50. Gemmill, J. A. L., Stratton, P., Cleary, S. D., Ballweg, M. L., & Sinaii, N. (2010). Cancers, infections, and endocrine diseases in women with endometriosis. *Fertility and sterility*, 94(5), 1627-1631. doi: 10.1016/j.fertnstert.2009.07.1698.
51. Farland, L. V., Lorrain, S., Missmer, S. A., Dartois, L., Cervenka, I., Savoye, I., ... & Kvaskoff, M. (2017). Endometriosis and the risk of skin cancer: a prospective cohort study. *Cancer Causes & Control*, 28(10), 1011-1019. doi: 10.1007/s10552-017-0939-2.
52. Saavalainen, L., Lassus, H., But, A., Tiitinen, A., Härkki, P., Gissler, M., ... & Pukkala, E. (2018). A Nationwide Cohort Study on the risk of non-gynecological cancers in women with surgically verified endometriosis. *International journal of cancer*, 143(11), 2725-2731. doi: 10.1002/ijc.31721.
53. Kvaskoff, M., Han, J., Qureshi, A. A., & Missmer, S. A. (2014). Pigmentary traits, family history of melanoma and the risk of endometriosis: a cohort study of US women. *International journal of epidemiology*, 43(1), 255-263. doi: 10.1093/ije/dyt235
54. Brinton, L. A., Gridley, G., Persson, I., Baron, J., & Bergqvist, A. (1997). Cancer risk after a hospital discharge diagnosis of endometriosis. *American journal of obstetrics and gynecology*, 176(3), 572-579. doi: 10.1016/s0002-9378(97)70550-7
55. Melin, A. S., Lundholm, C., Malki, N., Swahn, M. L., Sparén, P., & Bergqvist, A. (2013). Hormonal and surgical treatments for endometriosis and risk of epithelial ovarian cancer. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*, 92(5), 546-554. doi: 10.1111/aogs.12123.