

Rak jasnokomórkowy jajnika na podłożu zaawansowanej endometriozy pomenopauzalnej – opis przypadku i przegląd piśmiennictwa

Clear cell cancer of the ovary developing within an advanced postmenopausal endometriosis.

Case report and review of the literature

Светлоклеточный рак яичника на базе поздней стадии эндометриоза

постменопаузы – описание случая и обзор литературы

¹ Oddział Ginekologii Onkologicznej, Gdyńskie Centrum Onkologii, Szpital Morski im. PCK w Gdyni

² Zakład Patomorfologii, Szpital Morski im. PCK w Gdyni

³ Katedra i Klinika Chirurgii Onkologicznej, Gdański Uniwersytet Medyczny

Correspondence to: Dr hab. n. med. Jacek J. Sznurkowski, Katedra i Klinika Chirurgii Onkologicznej, Gdański Uniwersytet Medyczny, ul. Smoluchowskiego 17, 80-214 Gdańsk, tel.: 509 270 567, e-mail: jacek.sznurkowski@gumed.edu.pl

Source of financing: Department own sources

Streszczenie

Endometrioza ma etiologię wieloczynnikową, a jej związek z występowaniem raka jajnika jest obserwowany już od początku ubiegłego stulecia. Wykazano, że endometrioza posiada wszystkie cechy fenotypu raka, ale nie rozstrzygnięto, czy rak jajnika powstaje na drodze transformacji złośliwej endometriozy, czy też oba zjawiska rozwijają się równolegle na wspólnym podłożu. Czynna endometrioza związana jest z estrogenami i rzadko występuje w okresie pomenopauzalnym. Rak jajnika towarzyszący endometriozie (*endometriosis-associated ovarian cancer*, EAOC) stanowi odrębną jednostkę kliniczną, różniącą się wiekiem w momencie rozpoznania, typem histologicznym, stopniem zaawansowania oraz rokowaniem. EAOC występują w okresie przed- i okołomenopauzalnym, a wśród typów histologicznych dominują raki jasnokomórkowe i endometrioidalne. Celem pracy była prezentacja szczególnego przypadku EAOC, który rozwinął się w ścianie torbieli endometrialnej 7 lat po menopauzie u szczupłej, pozbawionej cech estrogenizacji kobiety. Pięćdziesięcioletnia chora przewlekłe przyjmująca Sintrom z powodu wszczepionej zastawki mitralnej została zakwalifikowana do leczenia operacyjnego na Oddziale Ginekologii Onkologicznej z powodu podejrzanego w USG guza przydatków lewych, przy stężeniu markera CA-125 354,7 U/ml. W trakcie zabiegu stwierdzono zaawansowaną endometriozę wyrażoną obecnością licznych wszczepów endometriotycznych na otrzewnej miednicy, na surowicówce jelit oraz w obrębie sieci większej, a także torbieli endometrioidalnych obu jajników. W badaniu doraźnym rozpoznano raka jasnokomórkowego w stopniu zróżnicowania G2 (*clear cell carcinoma*, CCC – G2), a w badaniu ostatecznym udało się potwierdzić obszar przejścia endometriozy do raka jasnokomórkowego poprzez etap pośredni endometriozy atypowej. Stopień zaawansowania według FIGO określono na IA, natomiast wg klasyfikacji TNM – T1aN0M0 G2. **Wnioski:** Czynna endometrioza wyrażona obecnością wszczepów endometriotycznych oraz torbieli endometrioidalnych może ujawnić się w okresie pomenopauzalnym. Torbiel endometrialna może ulec transformacji złośliwej, co sugeruje udokumentowana w ścianie torbieli ewolucja endometriozy do raka jasnokomórkowego jajnika z etapem pośrednim tzw. endometriozy atypowej.

Słowa kluczowe: endometrioza, rak, rak jajnika, rak jasnokomórkowy, transformacja nowotworowa

Summary

Endometriosis has a multifactorial etiology and its association with ovarian cancer is known since the beginning of the past century. As has been well documented, endometriosis possesses all the features of cancer phenotype, but a matter of debate remains whether ovarian cancer develops as a result of malignant transformation of pre-existing endometriosis or both conditions develop synchronously on a common basis. Active endometriosis is estrogen-dependent and rarely develops in postmenopausal women. Endometriosis-associated ovarian cancer (EAOC) is a distinct

clinical entity, differing by age at diagnosis, histological type, clinical stage and prognosis. EAOC may develop both before and after menopause and the commonest histological types are clear cell and endometrioid. The purpose of this paper was to present a rare case of EAOC developing within the wall of an endometrial cyst, 7 years after menopause in a slim woman, not presenting features of estrogenization. A 54 years old female, on long-term oral anticoagulant (Sintrom) after mitral valve surgery, was admitted for surgical treatment due to an adnexal tumor on the right detected by sonography with CA-125 level of 354.7 U/ml. Intraoperative inspection revealed advanced endometriosis manifesting by numerous endometrial implants to the pelvic parietal peritoneum, visceral peritoneum and greater omentum as well as endometrial cysts within both ovaries. Intraoperative histological study revealed grade 2 clear cell carcinoma (CCC), while final histological study showed the area of transition from endometriosis to CCC with an intermediate stage of atypical endometriosis. The patient's FIGO stage was defined as IA and her TNM stage – as T1aN0M0 G2. **Conclusion:** Active endometriosis resulting in presence of endometrial implants and endometrial cysts may manifest at postmenopausal age. Endometrial cyst may undergo malignant transformation, as suggested by documented evolution of endometriosis to clear cell ovarian cancer with intermediate stage of atypical endometriosis.

Key words: endometriosis, cancer, ovarian cancer, clear cell carcinoma, malignant transformation

Содержание

Эндометриоз имеет многофакторную этиологию, а его связь с выступлением рака яичника наблюдается с начала прошлого века. Обнаружено, что эндометриоз имеет все качества фенотипа рака, но не определено, возникает ли рак яичника путем трансформации злокачественного эндометриоза, или оба эти явления развиваются параллельно на общем основании. Активный эндометриоз связан с эстрогеном и редко встречается у женщин в период постменопаузы. Рак яичника сопровождающий эндометриоз (*endometriosis-associated ovarian cancer*, EAOC) является отдельной клинической единицей, отличающейся возрастом в момент обнаружения, гистологическим типом, степенью развития, а также прогнозом. EAOC выступает в перед- и перименопаузальный период, а среди гистологических типов доминирует и светлоклеточный и эндометриоидный рак. Цель этого исследования состояла в представлении исключительного случая EAOC, который развился в стенке эндометриума 7 лет после менопаузы в худощавой женщины без эстрогенных признаков. Пятидесятичетырехлетняя больная, длительно принимающая „Sintrom”, в связи с имплантированным митральным клапаном квалифицировалась к операционному лечению в Отделе онкологической гинекологии в связи с подозрением на УЗИ опухоли левых придатков, концентрация маркера СА-125 354,7 Ед/мл. Во время лечения обнаружена поздняя стадия эндометриоза, выраженная присутствием многочисленных эндометриоидных очагов на брюшине малого таза, серозной оболочке кишечника и в области большого сальника, а также эндометриоза обоих яичников. В предварительном исследовании обнаружен светлоклеточный рак в степени дифференцирования G2 (*clear cell carcinoma*, CCC – G2), а в окончательном исследовании удалось подтвердить зону перехода эндометриоза в светлоклеточный рак через промежуточный этап атипичного эндометриоза. Степень развития согласно FIGO определен как IA, в свою очередь по классификации TNM – T1aN0M0 G2. **Выводы:** Активный эндометриоз выражается в наличии эндометриоидных очагов и эндометриоза может проявиться в период постменопаузы. Эндометриоза может трансформироваться в злокачественную, на что указывает обнаруженная в стенке кисты эволюция эндометриоза в светлоклеточный рак яичника с промежуточным этапом, так называемыми атипичными эндометриоидными поражениями.

Ключевые слова: эндометриоз, рак, рак яичников, светлоклеточный рак, злокачественная трансформация

WSTĘP

Endometrioza jest to schorzenie zdefiniowane jako ektopowe występowanie błony śluzowej macicy⁽¹⁾. Dotyczy ono około 10% ogólnej populacji żeńskiej i około 2–4% kobiet po menopauzie. Pomimo 140 lat badań cały czas niewiele wiadomo o etiopatogenezie endometriozy. Upowszechniły się dwie główne teorie: refluksu jajowodowego oraz transformacji metaplastycznej. Coraz częściej uważa się, że endometrioza ma wieloczynnikową etiologię, w tym genetyczną, immunologiczną i hormonalną⁽¹⁻³⁾.

INTRODUCTION

Endometriosis is a condition defined as ectopic presence of uterine mucosa⁽¹⁾. It affects nearly 10% of general female population and nearly 2–4% of postmenopausal women. In spite of 140 years of research, pathogenesis of endometriosis is still poorly understood. Two principal theories are most widely accepted: that of oviduct reflux and that of metaplastic transformation. Increasingly popular is becoming the idea of multifactorial etiology of endometriosis, including genetic, immune and hormonal factors⁽¹⁻³⁾.

Już w 1925 roku Sampson zwrócił uwagę na fakt, że endometrioza może przekształcać się w zmianę złośliwą. Niestety, nadal nie wiemy, czy jest to bezpośrednia przemiana, czy też endometrioza i rak jajnika rozwijają się na wspólnym podłożu^(1,3,4). Interesujący jest fakt, że endometrioza posiada cechy fenotypu raka, takie jak: samowystarczalność w tworzeniu i odbieraniu sygnałów pobudzających wzrost, oporność na impulsy antyproliferacyjne, niewrażliwość na apoptozę, nieograniczony potencjał replikacyjny, angiogeneza, zdolność do inwazyjności oraz niestabilność genomowa⁽¹⁾. Częstość występowania endometriozy u kobiet z rakiem jajnika jest znacząco wyższa od częstości populacyjnej i sięga nawet 30%^(1,2,5).

Endometrioza w większości prac była szczególnie analizowana wśród kobiet w wieku rozrodczym, głównie w kontekście takich dolegliwości, jak ból, niepłodność czy torbiel bezobjawowa⁽²⁾. Badania dokumentujące czynną endometriozę pomenopauzalną są w piśmiennictwie medycznym rzadkością^(1,3).

Celem pracy było przedstawienie przypadku pacjentki z czynną, zaawansowaną endometriozą siedem lat po menopauzie, u której na podłożu torbieli endometrialnej rozwinął się rak jasnokomórkowy jajnika. W badaniu mikroskopowym guza pierwotnego udokumentowano bowiem miejsce przejścia endometriozy atypowej w raka jasnokomórkowego.

OPIS PRZYPADKU

Chora 54-letnia, biała, wzrost 160 cm, ciężar ciała 59 kg, zgłosiła się do gabinetu lekarza rodzinnego z powodu bólów podbrzusza. Dolegliwości trwały od kilku dni. Kobieta nie była pod stałą opieką ginekologa – ostatni raz badana 4 lata wcześniej. Została skierowana na badanie USG jamy brzusznej, podczas którego stwierdzono obecność lito-płynowej struktury o wymiarach 115 × 75 × 80 mm w rzucie przydatków prawych. Pozostałe narządy jamy brzusznej bez widocznej patologii. Po konsultacji ginekologicznej (obejmującej USG przezpochwowe) chora została skierowana na Oddział Ginekologii Onkologicznej Gdyńskiego Centrum Onkologii w trybie pilnym.

Wywiad ginekologiczny – pierwsza miesiączka w 12. roku życia, cykle regularne 28-dniowe, ostatnia miesiączka w 47. roku życia. Krwawienia miesiączkowe miernie obfite, niebolesne. Chora współżyła nieregularnie, nie stosowała antykoncepcji, nie leczyła się z powodu niepłodności, jak również nie stosowała hormonalnej terapii. W 5. roku życia przeżyła infekcyjne zapalenie wsierdza. W 1997 roku stwierdzono u pacjentki zwężenie i niewydolność zastawki mitralnej serca. Zastosowano wszczepienie mechanicznej zastawki mitralnej typu Carbometrics 29. Pacjentka przyjmowała przewlekłe Sintrom pod kontrolą wskaźnika INR. Babcia chorej zmarła z powodu pierwotnego raka wątroby w wieku podeszłym. Dodatkowo wywiad onkologiczny nie wnosił niczego istotnego.

Already in 1925 Sampson noticed that endometriosis may transform to a malignant lesion. Unfortunately, we still do not know, whether this is a direct transformation or endometriosis and ovarian cancer develop out of a common substratum^(1,3,4). Noteworthy is that endometriosis has several features of a malignant phenotype, e.g. autonomy in producing and receiving growth-stimulating signals, resistance against antiproliferative impulses, resistance against apoptosis, unlimited replication potential, angiogenesis, ability to invade adjacent tissues and genomic instability⁽¹⁾. Incidence of endometriosis in ovarian cancer patients is significantly higher than in the general population and may even reach 30%^(1,2,5).

In most papers, endometriosis has been studied particularly in women of procreative age, mainly in the context of such ailments as pain, infertility and asymptomatic cysts⁽²⁾. Studies documenting active postmenopausal endometriosis are rare in the medical literature^(1,3).

The aim of this paper was to report on a case of a patient with active advanced endometriosis, 7 years after her menopause, who developed a clear cell ovarian cancer in an endometrial cyst. Histological study of the primary tumor revealed an area of transition of atypical endometriosis to clear cell cancer.

CASE REPORT

A 54 years old Caucasian female (height: 160 cm, weight: 59 kg), presented to her family doctor due to hypogastric pain lasting for a few days. The woman has not had regular gynecologic check-ups: her last gynecologic exam took place 4 years ago. She was referred for abdominal sonography, which revealed a solid-cystic tumor measuring 115 × 75 × 80 mm in the projection of the right adnexae. No other pathology has been detected in other abdominal organs. After gynecologic consultation (including transvaginal sonography) she was urgently referred to the Department of Oncological Gynecology of the Center of Oncology in Gdynia.

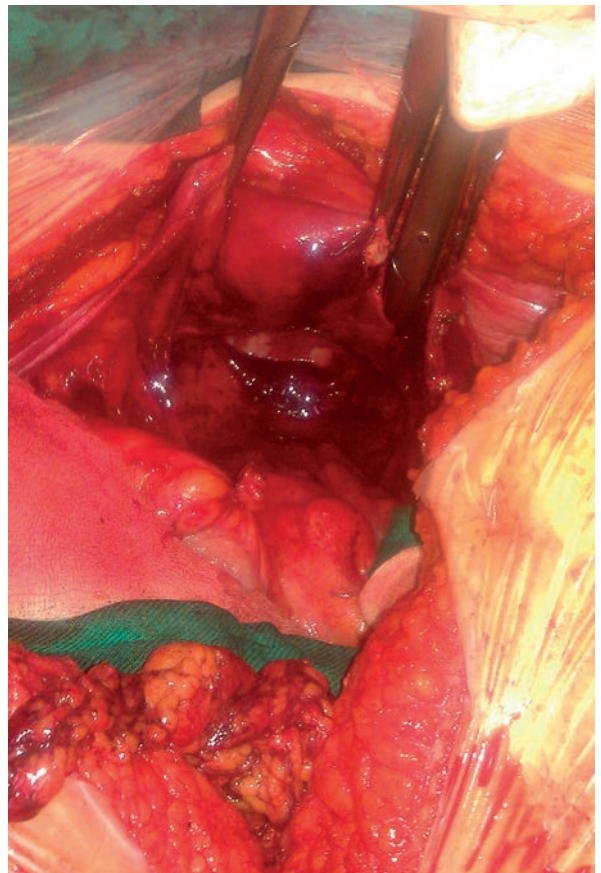
The patient's gynecologic history was essentially unremarkable: first menses at the age of 12, regular 28 days' long periods, last menses at the age of 47. Menstrual bleedings were moderately profuse and painless. The patient has had irregular sexual intercourses, did not use any contraception, was not treated for infertility and did not use any hormonal therapy. At the age of 5, she was diagnosed with infectious endocarditis. In 1997, she was diagnosed with stenosis and insufficiency of mitral valve, resulting in implantation of an artificial mitral valve (Carbometrics 29). Since then, the patient was on chronic anticoagulants (Sintrom) under INR control. The patient's grandmother died for primary liver cancer at an elderly age. Further oncological history did not provide any significant information.

Gynecologic examination revealed grossly normal vaginal part of the cervix, anteroflexed and normal in size

W badaniu ginekologicznym stwierdzono tarczę części pochwowej, makroskopowo bez zmian, trzon macicy przodozgięty, prawidłowej wielkości. Po stronie prawej i za macicą badalny guz jajnika o średnicy około 10 cm, nieruchomy, tkliwy. Wykonano badanie USG TV, stwierdzając trzon macicy przodozgięty, o wymiarach 30 × 25 × 20 mm, o jednorodnej echogeniczności. Endometrium linijne grubości 4 mm o niepodejrzanym echu. W prawym jajniku uwidoczniła owalną nieregularną torbielowato-litą zmianę o wymiarach 100 × 90 mm z czterema wyrostkami brodawkowatymi wielkości 25 mm. Wykazano patologiczne unaczynienie guza w badaniu dopplerowskim. Jajnik lewy o litej strukturze o wymiarach 25 × 12 mm. W miednicy mniejszej niewielka ilość wolnego płynu. W wykonanych badaniach laboratoryjnych stwierdzono stężenie antygenu CA-125 – 354,7 U/ml, wydłużenie czasu protrombinowego PT do 13,1 s. Pozostałe wyniki badań laboratoryjnych w zakresie normy. Chora zakwalifikowana do leczenia operacyjnego drogą laparotomii. Śródoperacyjnie stwierdzono gładkościenny guz przydatków prawych o wymiarach 10 × 9 × 11 cm, który znajdował się w zatoce Douglasa w licznych zrostach z otrzewną ścienną oraz prostnicą. Makroskopowo podejrzane o endometriozę wszczepy wielkości 2–5 mm pokrywają całą sieć większą, pętle jelit (zlokalizowane w miednicy mniejszej), otrzewną pęcherzową oraz zatokę Douglasa (rys. 1). Jajnik lewy pokryty podobnym „nalotem” z niewielką torbielą, również podejrzana o endometriozę. Macica mała, ruchoma. Na powierzchni wątroby (segment 6.) pojedynczy guzek o wymiarach 0,5 × 1,0 cm. Ponadto stwierdzono powiększone węzły chłonne miednicy oraz okołoaortalne. Usunięto guza przydatków prawych. W badaniu doraźnym – rak jajnika jasnokomórkowy (*clear cell carcinoma, CCC*) w sąsiedztwie endometriozy (*endometriosis-associated ovarian cancer, EAO*). Usunięto macicę wraz z przydatkami, wypreparowano naczynia jajnikowe na całej ich długości i odcięto tuż przy żyłę nerkowej lewej (naczynia lewe) oraz przy żyłę główną dolną (naczynia prawe). Usunięto węzły chłonne miednicy mniejszej oraz okołoaortalne do poziomu naczyń nerkowych, wycięto sieć większą wraz z więzadłem żołądkowo-poprzecznym i żołądkowo-śledzionowym, wycięto guzek z powierzchni wątroby. Nie pozostawiono tkanki nowotworowej w miednicy mniejszej i w jamie brzusznej (R0). W trakcie zabiegu przetoczono dwie jednostki masy erytrocytarnej. Przebieg pooperacyjny niepowikłany. Chora w szóstej dobie została wypisana z oddziału do domu. Pooperacyjne badanie histopatologiczne wykazało ognisko raka jasnokomórkowego jajnika prawego w obecności atypowej endometriozy i ognisko endometriozy bez atypii w jajniku lewym (rys. 2). Nie stwierdzono przerzutów raka w sieci większej i we wszystkich zbadanych 60 węzłach chłonnych miednicy i okołoaortalnych.

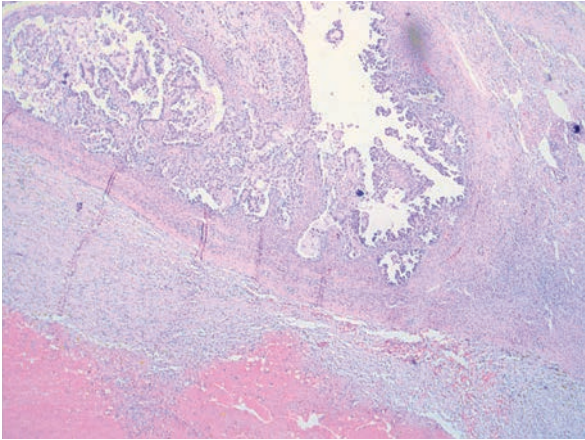
Stopień zaawansowania wg FIGO IA, natomiast wg klasyfikacji TNM T1aN0M0 G2. Chora została skierowana

uterine corpus. To the right and behind the uterus, palpable ovarian tumor, about 10 cm in size, immobile and tender. Transvaginal sonography visualized an antero-flexed uterine corpus homogeneously echogenic, measuring 30 × 25 × 20 mm. Linear endometrium, 4 mm wide, providing a normal echo. In the right ovary, the study visualized an oval, irregular, solid-cystic lesion, measuring 100 × 90 mm with 4 papilliform processes, 25 mm long. Doppler study revealed pathological vascularization of the tumor. Left ovary of solid structure, measuring 25 × 12 mm. Small quantity of free fluid in the pelvis. Lab tests revealed elevated level of CA-125 antigen (354.7 U/ml) and prolonged prothrombin time (PT) (13.1 s). Other lab tests were within normal range. The patient was qualified for surgical treatment by laparotomy. At surgery, a smooth-walled tumor of the right adnexae was found, measuring 10 × 9 × 11 cm, located in the Douglas cavity, tightly adherent to the parietal peritoneum and rectum. Diffuse implants, grossly consistent with endometriosis, measuring 2–5 mm, covered the entire greater omentum, bowels (located in the pelvis), vesical peritoneum and Douglas cavity (fig. 1). Left ovary covered with similar deposits, harboring a small cyst, probably



Rys. 1. Wszczepy endometriotyczne w zatoce Douglasa oraz w sieci większej

Fig. 1. Endometrial implants in the Douglas cavity and in the greater omentum



Rys. 2. Obraz endometriozji atypowej z transformacją nowotworową jajnika prawego w preparacie pooperacyjnym u chorej
 Fig. 2. Atypical endometriosis with malignant transformation of the right ovary in the surgical specimen

na Oddział Chemioterapii Gdyńskiego Centrum Onkologii i zakwalifikowana do leczenia karboplatiną i paklitakselem.

OMÓWIENIE

Prezentując przypadek 54-letniej chorej, chcieliśmy zwrócić uwagę na fakt wykrycia czynnej endometriozji 7 lat po menopauzie u szczupłej kobiety, która nigdy w przeszłości nie miała dolegliwości typowych dla tego schorzenia, takich jak ból, torbiel bezobjawowa czy niepłodność⁽²⁾. Możemy zatem założyć, że proces ten powstał lub stał się klinicznie jawny dopiero po przekwitaniu.

Ryzyko endometriozji pomenopauzalnej kojarzone jest przez wielu badaczy z podwyższonym stężeniem estrogenów, najczęściej podczas stosowania hormonalnej terapii lub pochodzących z konwersji obwodowej w tkance tłuszczowej⁽³⁾. Pacjentka nie stosowała hormonoterapii i była szczupła – wskaźnik BMI 23 kg/m².

Wprawdzie u chorej nie zbadano stężenia estrogenów we krwi obwodowej, ale zarówno badanie USG, jak i wynik badania histopatologicznego wykazały brak aktywności endometrium. Opisany przypadek jest podobny do 55-letniej pacjentki przedstawionej przez Kuriokę i wsp.⁽⁶⁾, u której w pooperacyjnym badaniu histopatologicznym stwierdzono zarówno adenomiozę, jak i torbiele endometrioidalne jajników, pomimo że była szczupła, nie stosowała hormonoterapii, miała atroficzne endometrium w USG TV i stężenie estrogenów we krwi obwodowej poniżej 10 pg/ml^(3,6). Opisy obu tych przypadków są sprzeczne z upowszechnionym poglądem mówiącym o ryzyku rozwoju endometriozji pomenopauzalnej w aspekcie stymulacji estrogenowej w przebiegu konwersji obwodowej w tkance tłuszczowej lub w przypadku stosowania hormonoterapii⁽⁷⁾. Również genetyczne uwarunkowania wydają się

also endometriotic in origin. Uterus small and mobile. On the liver surface (segment 6) an isolated nodule measuring 0.5 × 1.0 cm. Furthermore, enlarged pelvic and periaortal lymph nodes were found. Following inspection, the right adnexal tumor was excised. Intraoperative study of surgical specimen revealed clear cell carcinoma (CCC) closely adjacent to endometriosis (endometriosis-associated ovarian cancer, EAOC). Formal hysterectomy was performed, while ovarian vessels were freed over their entire length and cut closely to the left renal vein (on the left side) and closely to the inferior vena cava (on the right side). Excised were pelvic and periaortal lymph nodes up to the level of renal vessels, greater omentum including gastrotransverse and gastrosplenic ligaments and a nodule on liver surface. No visible tumor tissue has been left in the pelvis and in the abdominal cavity (R0). During surgery, two units of packed RBC were administered. Postoperative course was uneventful. The patient was discharged home on the sixth postop day. Postoperative histological study revealed a focus of clear cell cancer of the right ovary adjacent to atypical endometriosis and a focus of endometriosis without atypia in the left ovary (fig. 2). No tumor metastases were found within the greater omentum nor in all 60 examined pelvic and periaortal lymph nodes examined. The patient was staged as FIGO IA and as TNM T1aN0M0 G2. She was referred to the Department of Chemotherapy of the Center of Oncology in Gdynia for carboplatin- and paclitaxel-based chemotherapy.

DISCUSSION

By presenting this case of a 54 years old patient, we wanted to highlight the fact of detection of active endometriosis 7 years after menopause in a slim woman, who has never experienced ailments typical for this condition, i.e. pain, asymptomatic cyst or infertility⁽²⁾. We may thus assume that the process started or became clinically manifest only after menopause.

Several investigators link the risk of postmenopausal endometriosis with elevated level of estrogens, usually in the setting of hormonal therapy or caused by peripheral conversion in the adipose tissue⁽³⁾. Our patient did not use hormonal therapy and was not obese (BMI 23 kg/m²).

Although the patient has not been tested for estrogen level in peripheral blood, both sonography and histological studies documented lack of endometrial activity. Our case is similar to that of a 55 years old woman reported by Kurioka *et al.*⁽⁶⁾, where postoperative histological study revealed the presence of both adenomyosis and endometrial cysts of the ovaries, despite her slimness, lack of hormonal therapy, atrophic endometrium at transvaginal sonography and estrogen level in peripheral blood below 10 pg/ml^(3,6).

These case reports contradict the generally accepted view about risk of development of postmenopausal endometriosis as a result of estrogenic stimulation by peripheral conversion in the adipose tissue or by hormonal

mało prawdopodobne, gdyż jest to pierwszy nowotwór w rodzinie chorej, podobnie jak endometrioza.

U pacjentki rozpoznano raka gruczołowego jasnokomórkowego w stopniu zróżnicowania G2 (*clear cell carcinoma*, CCC – G2) towarzyszącego endometriozie (*endometriosis-associated ovarian cancer*, EAOC).

Uważa się, że EAOC może stanowić odrębną jednostkę kliniczną. Około 80% EAOC rozwija się w sąsiedztwie endometriozy jajnika lub wręcz bezpośrednio z jej ognisk. Pozostałe 20% towarzyszy endometriozie pozajajnikowej^(1,2,7). EAOC to w 40–55% raki jasnokomórkowe, w 20–40% endometrioidalne, a tylko mniej niż 10% to raki surowicze i śluzowe. Odmienny jest rozkład histologiczny raków jajnika bez endometriozy, gdzie ponad 55% to raki surowicze, 13% śluzowe, 14% endometrialne, a tylko 6% stanowią raki jasnokomórkowe^(1,2,7). Również odmienny jest przebieg kliniczny oraz rokowanie EAOC w porównaniu z rakami jajnika bez endometriozy. Wszystkie typy histologiczne EAOC rozpoznawane są w niższym stadium zaawansowania klinicznego i są bardziej dojrzałe histologicznie (mają wyższy stopień zróżnicowania). Dlatego mają lepsze rokowania, zwłaszcza w przypadkach raka jasnokomórkowego i endometrioidalnego^(1,2,7).

Epidemiologiczne badania kohortowe identyfikują endometriozę jako niezależny czynnik rozwoju raka jajnika⁽⁸⁾ oraz określają, że ryzyko transformacji nowotworowej w endometriozie jajnikowej wynosi 2,5%⁽⁴⁾. Nishida i wsp.⁽⁹⁾ zbadali 147 przypadków endometriozy jajnika w celu oceny transformacji nowotworowej. Wykazali 18 przypadków atypowej endometriozy, wśród których znaleźli 1 przypadek raka jajnika. Stern i wsp.⁽¹⁰⁾ zbadali 1000 przypadków endometriozy. W 11% towarzyszyły jej nowotwory. Najczęściej były to nowotwory endometrioidalne i jasnokomórkowe. Kontoravdis i wsp.⁽¹¹⁾ wykazali 2% przypadków raka jajnika wśród 667 przypadków endometriozy. Yoshikawa i wsp.⁽¹²⁾ stwierdzili, że wśród nowotworów powstających w endometriozie 39,2% to nowotwory jasnokomórkowe, 21,2% endometrioidalne, 3,3% surowicze i tylko 3% śluzowe. Vercellini i wsp.⁽¹³⁾ wykazali, że raki jasnokomórkowe stanowią 21% raków powstających na podłożu endometriozy jajnika. Natomiast na 112 raków surowicznych i 75 śluzowych jajnika żaden z nich nie był związany z endometriozą. Ogawa i wsp.⁽⁵⁾ wykazali, że spośród 127 pacjentek z rakiem jajnika endometrioza towarzyszyła 37 chorym. Aż 70% kobiet z rakiem jasnokomórkowym i 43% z endometrialnym chorowało na endometriozę. Podobne wnioski wysnuli Chew i wsp.⁽⁸⁾, twierdząc, że 45% zbadanych raków jasnokomórkowych i 20% endometrioidalnych jajnika było związanych z obecnością endometriozy. Terada⁽¹⁴⁾ opisał 13 przypadków gruczolakoraków jasnokomórkowych jajnika towarzyszących endometriozie. W 7 przypadkach stwierdził endometriozę atypową, zaś w jednym bez atypii. Średnia wieku tych pacjentek wynosiła 52 lata. Erzen i wsp.⁽⁷⁾ również analizowali średni wiek chorych z EAOC. Wykazali, że 70% raków występuje w przedziale 50–70 lat. Zwraca uwagę

terapię⁽⁷⁾. Furthermore, genetic factors appear rather improbable, as this was the first known case of malignancy in the patient's family, just as her endometriosis.

Our patient was diagnosed with an adenomatous G2 clear cell carcinoma (CCC) coexisting with endometriosis (endometriosis-associated ovarian cancer, EAOC). In general opinion, EAOC may constitute a separate clinical entity. Nearly 80% of EAOC cases develop adjacent to ovarian endometriosis or directly within endometrial foci. The remaining 20% is associated with extraovarian endometriosis^(1,2,7). EAOC are mostly clear cell tumors (40–55%), less often endometrioid cancers (20–40%) and least often – serous and mucoid cancers (less than 10%). A different distribution is seen in ovarian cancers not associated with endometriosis, where predominating serous variety (over 55%), followed by endometrial (14%), mucous (13%), while clear cell cancers account for 6% of the total^(1,2,7). Furthermore, endometriosis-associated and endometriosis-free ovarian cancers differ in terms of clinical course and prognosis. All histological types of EAOC are diagnosed at an earlier clinical stage and are more histologically mature, i.e. are more differentiated and less malignant. This results in a better prognosis, particularly in the case of clear cell and endometrioid cancer^(1,2,7).

Epidemiological cohort-based trials identify endometriosis as an independent factor promoting the development of ovarian cancer⁽⁸⁾ and determine the risk of malignant transformation in ovarian endometriosis at 2.5%⁽⁴⁾. Nishida *et al.*⁽⁹⁾ studied 147 cases of ovarian endometriosis, assessing the severity of malignant transformation. They noticed 18 cases of atypical endometriosis including one case of ovarian cancer. Stern *et al.*⁽¹⁰⁾ studied 1000 cases of endometriosis. Cancer was present in 11% of them. Most frequently seen cancer types were endometrial and clear cell. Kontoravdis *et al.*⁽¹¹⁾ report on a 2% rate of ovarian cancer among 667 cases of endometriosis. Yoshikawa *et al.*⁽¹²⁾ noticed that among endometriosis-based cancers, 39.2% are clear cell, 21.2% are endometrioid, 3.3% are serous and only 3% are mucous tumors. Vercellini *et al.*⁽¹³⁾ proved that clear cell cancers account for 21% of all malignancies developing based on endometriosis of the ovary. On the other hand, none out of 112 serous cancers and out of 75 mucous cancers of the ovary was associated with endometriosis. Ogawa *et al.*⁽⁵⁾ demonstrated that out of 127 patients with ovarian cancer, 37 harbored endometriosis foci. Up to 70% of women with clear cell cancer and up to 43% of those with endometrial cancer were also affected with endometriosis. Similar conclusions were also drawn by Chew *et al.*⁽⁸⁾, stating that 45% of clear cell cancer cases and 20% of endometrial cancers of the ovary were associated with endometriosis. Terada⁽¹⁴⁾ described 13 cases of endometriosis-associated clear cell adenocarcinoma of the ovary. He noticed 7 cases of atypical endometriosis and 1 case of endometriosis without atypia. Mean age of these patients was 52 years. Erzen *et al.*⁽⁷⁾ also analyzed the mean age of EAOC patients. They have shown

bardzo wysoki odsetek w kontekście rzadkiego występowania endometriozy po menopauzie.

W opisywanym przypadku na szczególną uwagę zasługuje fakt wykrycia w badaniu histopatologicznym ewolucji zmian endometriotycznych w endometriozę atypową aż do raka jasnokomórkowego jajnika (transformacja nowotworowa) (rys. 2). Pierwszy przypadek przejścia atypowej endometriozy w raka jajnika został opublikowany przez La Grenada i Silverberga w 1988 roku. W pracy tej autorzy udokumentowali 5 przypadków transformacji endometriozy w raka jajnika. W 4 z tych nowotworów uwiidoczniiono bezpośrednie przejście endometriozy atypowej w raka⁽⁴⁾. Ogawa i wsp.⁽⁵⁾ przedstawili 29 przypadków atypowej endometriozy, spośród których w 23 udokumentowali transformację w raka jajnika.

U 40% chorych na raka jasnokomórkowego jajnika odnotowano występowanie zakrzepicy naczyń żylnych i długoterminowe stosowanie leków przeciwzakrzepowych⁽¹⁵⁾. Pacjentka nie miała w wywiadzie incydentów zatorowo-zakrzepowych, natomiast była przewlekłe leczona Sintromem z powodu wszczępienia mechanicznej zastawki mitralnej. Fakt ten może sugerować konieczność zbadania związku terapii przeciwzakrzepowej z onkogenezą raka jasnokomórkowego jajnika.

WNIOSKI

Czynna endometrioza wyrażona obecnością wszczępów endometriotycznych oraz torbieli endometrioidalnych może ujawnić się w okresie pomenopauzalnym.

Torbiel endometrialna może ulec transformacji złośliwej, co sugeruje udokumentowana w ścianie torbieli ewolucja endometriozy do raka jasnokomórkowego jajnika z etapem pośrednim tzw. endometriozy atypowej.

PIŚMIENNICTWO:

BIBLIOGRAPHY:

1. Sznurkowski J.J.: Endometrioza i proces nowotworowy. *Curr. Gynecol. Oncol.* 2012; 10: 61–70.
2. Sznurkowski J.J.: Wieloczynnikowa analiza przebiegu endometriozy u kobiet leczonych w Klinice Ginekologii Instytutu Położnictwa i Chorób Kobietych. Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych. Klinika Ginekologii Instytutu Położnictwa i Chorób Kobietych Akademii Medycznej w Gdańsku, Gdańsk 2005.
3. Szyłło K., Kamer-Bartoszińska A.: Endometrioza u kobiet po menopauzie. *Przegląd Menopauzalny* 2003; 3: 41–44.
4. Van Gorp T., Amant F., Neven P. i wsp.: Endometriosis and the development of malignant tumours of the pelvis. A review of literature. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* 2004; 18: 349–371.
5. Ogawa S., Kaku T., Amada S. i wsp.: Ovarian endometriosis associated with ovarian carcinoma: a clinicopathological and immunohistochemical study. *Gynecol. Oncol.* 2000; 77: 298–304.
6. Kurioka H., Takahashi K., Okada M. i wsp.: A case of postmenopausal endometriosis unrelated to neoplasm. *Int. J. Fertil. Womens Med.* 1999; 44: 160–162.
7. Erzen M., Rakar S., Klancnik B., Syrjänen K.: Endometriosis-associated ovarian carcinoma (EAOC): an entity distinct

that 70% of cancers manifest in the 50–70 age range. Such a high proportion is noteworthy in the context of rarity of endometriosis after menopause.

In the reported case, noteworthy is the fact of detection by histological study of evolution of endometriotic lesions to atypical endometriosis and ultimately to clear cell cancer (malignant transformation) (fig. 2). The first case of transition of atypical endometriosis to ovarian cancer has been published by La Grenada and Silverberg⁽⁴⁾ in 1988. In this paper, the authors documented 5 cases of transition of endometriosis to ovarian cancer, thereof 4 were a direct transition of atypical endometriosis to cancer. Ogawa *et al.*⁽⁵⁾ presented 29 cases of atypical endometriosis, thereof 23 transitions to ovarian cancer. According to literature data, 40% of patients with clear cell cancer of the ovary suffer venous thrombosis and use long-term anticoagulation therapy⁽¹⁵⁾. While our patient did not report thromboembolic events, she was on chronic Sintrom after implantation of an artificial mitral valve. This fact may suggest the need to explore possible correlation between anticoagulation therapy and oncogenesis of clear cell cancer of the ovary.

CONCLUSIONS

Active endometriosis resulting in the presence of endometriotic implants and endometriotic cysts may manifest at postmenopausal age.

Endometrial cyst may undergo malignant transformation, as suggested by documented evolution of endometriotic cyst wall to atypical endometriosis and to clear cell ovarian cancer.

from other ovarian carcinomas as suggested by a nested case-control study. *Gynecol. Oncol.* 2001; 83: 100–108.

8. Chew S., Tham K.F., Ratnam S.S.: A series of ovarian clear cell and endometrioid carcinoma and their association with endometriosis. *Singapore Med. J.* 1997; 38: 289–291.
9. Nishida M., Watanabe K., Sato N., Ichikawa Y.: Malignant transformation of ovarian endometriosis. *Gynecol. Obstet. Invest.* 2000; 50 (supl. 1): 18–25.
10. Stern R.C., Dash R., Bentley R.C. i wsp.: Malignancy in endometriosis: frequency and comparison of ovarian and extraovarian types. *Int. J. Gynecol. Pathol.* 2001; 20: 133–139.
11. Kontoravdis A., Augoulea A., Lambrinouaki I. i wsp.: Ovarian endometriosis associated with ovarian cancer and endometrial-endocervical polyps. *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 2007; 33: 294–298.
12. Yoshikawa H., Jimbo H., Okada S. i wsp.: Prevalence of endometriosis in ovarian cancer. *Gynecol. Obstet. Invest.* 2000; 50 supl. 1: 11–17.
13. Vercellini P., Parazzini F., Bolis G. i wsp.: Endometriosis and ovarian cancer. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1993; 169: 181–182.
14. Terada T.: No evidence of endometriosis within serous and mucinous tumors of the ovary. *Int. J. Clin. Exp. Pathol.* 2012; 5: 140–142.
15. del Carmen M.G., Birrer M., Schorge J.O.: Clear cell carcinoma of the ovary: a review of the literature. *Gynecol. Oncol.* 2012; 126: 481–490.