

Elżbieta Stasienko¹, Magdalena Wiśniewska², Krzysztof Kamecki³,
 Joanna Skręt-Magierło¹, Marcin Opławski¹, Anna Brożyna^{4,5},
 Magdalena Maleńczyk¹, Krzysztof Koper^{2,6}, Krzysztof Roszkowski^{6,7}

Received: 09.06.2015

Accepted: 25.06.2015

Published: 31.07.2015

Histopatologia raków jajnika współistniejących z endometriozą

Histology of endometriosis-associated ovarian carcinomas

Гистопатология рака яичников, сопровождающаяся эндометриозом

¹ Oddział Kliniczny Ginekologii Onkologicznej, Centrum Onkologii im. Prof. Franciszka Łukaszczyka w Bydgoszczy, Polska

² Oddział Chemioterapii, Centrum Onkologii im. Prof. Franciszka Łukaszczyka w Bydgoszczy, Polska

³ Oddział Kliniczny Urologii Onkologicznej, Centrum Onkologii im. Prof. Franciszka Łukaszczyka w Bydgoszczy, Polska

⁴ Zakład Patologii Nowotworów, Centrum Onkologii im. Prof. Franciszka Łukaszczyka w Bydgoszczy, Polska

⁵ Zakład Patologii Nowotworów, Collegium Medicum Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu, Polska

⁶ Katedra Onkologii, Radioterapii i Ginekologii Onkologicznej, Collegium Medicum Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu, Polska

⁷ Oddział Radioterapii, Centrum Onkologii im. Prof. Franciszka Łukaszczyka w Bydgoszczy, Polska

Adres do korespondencji: Elżbieta Stasienko, Oddział Kliniczny Ginekologii Onkologicznej, Centrum Onkologii im. Prof. Franciszka Łukaszczyka, ul. Dr Izabeli Romanowskiej 2, 85-796 Bydgoszcz, tel.: +48 535 535 045, e-mail: elzbieta.stasienko@gmail.com

¹ Clinical Department of Gynecologic Oncology, The Franciszek Łukaszczyk Oncology Centre in Bydgoszcz, Poland

² Department of Chemotherapy, The Franciszek Łukaszczyk Oncology Centre in Bydgoszcz, Poland

³ Clinical Department of Oncological Urology, The Franciszek Łukaszczyk Oncology Centre in Bydgoszcz, Poland

⁴ Department of Tumor Pathology, The Franciszek Łukaszczyk Oncology Centre in Bydgoszcz, Poland

⁵ Department of Tumor Pathology, Nicolaus Copernicus University in Toruń, Collegium Medicum, Poland

⁶ Department of Oncology, Radiotherapy and Gynecologic Oncology, Nicolaus Copernicus University in Toruń, Collegium Medicum, Poland

⁷ Department of Radiotherapy, The Franciszek Łukaszczyk Oncology Centre in Bydgoszcz, Poland

Correspondence: Elżbieta Stasienko, Clinical Department of Gynecologic Oncology, The Franciszek Łukaszczyk Oncology Centre, Dr Izabeli Romanowskiej 2, 85-796 Bydgoszcz, Poland, tel.: +48 535 535 045, e-mail: elzbieta.stasienko@gmail.com

Streszczenie

Cel: Celem pracy jest prezentacja zróżnicowania histopatologicznego raków jajnika współistniejących z endometriozą. **Materiał i metody:** Korzystając ze szpitalnej bazy danych, przeanalizowaliśmy wyniki histopatologiczne pacjentek z rakiem jajnika, które były operowane między 2004 a 2010 rokiem w Centrum Onkologii w Bydgoszczy. U 62 chorych potwierdziliśmy endometriozę i raka jajnika w jednym preparacie tkankowym. **Wyniki:** Wydaje się, iż endometrioza wpływa na rozwój specyficznych typów histopatologicznych raków jajnika. Spośród 62 pacjentek 53,22% (33 przypadki) miało raka endometrioidalnego, 25,8% (16) – raka jasnokomórkowego, 19,35% (12) – raka surowiczego, a 1,61% (1) – raka śluzowego. Nasze wyniki potwierdzają tezę, że endometrioza może promować rozwój określonych typów histopatologicznych raka jajnika. Odnotowaliśmy częstsze występowanie raka endometrioidalnego i jasnokomórkowego niż innych podtypów raka jajnika, a także przewagę raka jasnokomórkowego wśród raków powstałych w bliźnie po laparotomii. W grupie pacjentek z rakiem w bliźnie trzy (75%) miały raka jasnokomórkowego, a jedna – surowiczego. **Podsumowanie:** Jeśli przyjąć klasyczne kryteria Sampsona, typ endometrialny był najczęstszym rozpoznaniem histopatologicznym u pacjentek z rakiem jajnika, któremu towarzyszyła endometrioza. Typ jasnokomórkowy okazał się zaś najczęstszym rozpoznaniem wśród chorych z rakiem, któremu towarzyszyła endometrioza w bliźnie po laparotomii.

Słowa kluczowe: endometrioza, rak jajnika, histopatologia

Abstract

Objective: The objective of this study was to demonstrate the histological diversity of endometriosis-associated ovarian carcinoma. **Material and methods:** Using record linkage techniques, we have conducted histopathological assessment in patients with endometriosis-associated ovarian cancer who received surgical treatment between 2004–2010 in the Oncology Centre in Bydgoszcz. Endometriosis and cervical carcinoma were confirmed in one tissue specimen in 62 patients. **Results:** Endometriosis seemed to promote the development of specific histologic types of ovarian cancer. Of 62 subjects, 53.22% (33/62) had endometrioid adenocarcinoma, 25.8% (16/62) had clear-cell carcinoma, 19.35% (12/62) had serous adenocarcinoma, and 1.61% (1/62) had mucinous adenocarcinoma. Our results support the hypothesis that coexistent

endometriosis is more often associated with endometrioid and clear-cell carcinomas than other histologic subtypes as well as that clear-cell variant is the most common cancer developing in the abdominal wall scar from a previous laparotomy. Among patients with endometriosis-associated ovarian carcinoma in the abdominal scar, three (75%) had clear-cell carcinoma and one had papillary serous adenocarcinoma. **Conclusions:** According to Sampson's criteria, endometrioid carcinoma of the ovary was the most common histological diagnosis in patients with endometriosis-associated ovarian carcinoma. The clear-cell variant of cancer was the most common type in patients with endometriosis-associated ovarian carcinoma in the abdominal scar after laparotomy.

Key words: endometriosis, ovarian cancer, histopathology

Содержание

Цель: Цель работы заключается в представлении гистологического деления рака яичников, сопровождающаяся эндометриозом. **Материал и методы:** Используя базу данных больницы, мы проанализировали гистологические результаты пациенток с раком яичников, оперированных в период между 2004 и 2010 годом в Центре онкологии в Быдгоще. У 62 пациентов мы подтвердили эндометриоз и рак яичника в одном тканевом препарате. **Результаты:** Предполагается, что эндометриоз влияет на развитие конкретных гистологических типов рака яичников. Из 62 пациенток 53,22% (33 случая) имело эндометриодный рак, 25,8% (16) – почечно-клеточный рак, 19,35% (12) – серозный рак и 1,61% (1) – коллоидный рак. Наши результаты поддерживают концепцию, что эндометриоз может способствовать развитию конкретных гистологических типов рака яичников. Мы зафиксировали более частую заболеваемость на рак эндометриодный и почечно-клеточный, чем другие подтипы рака яичников, а также преобладание почечно-клеточного рака среди раков, возникающих в рубцах после лапаротомии. В группе пациенток с раком в рубце три (75%) имели почечно-клеточный рак, а одна – серозный. **Подводя итоги:** Если взять классический критерий Сампсона, эндометриальный тип оказался самым распространенным гистологическим диагнозом у больных с раком яичника, сопровождаемым эндометриозом. Ясно почечно-клеточный тип оказался наиболее распространенным диагнозом среди больных на рак, в сопровождении эндометриозом в рубцах после лапаротомии.

Ключевые слова: эндометриоз, рак яичников, гистология

WSTĘP

Choć prowadzone są intensywne badania, związek endometriozy z rakiem jajnika pozostaje niewyjaśniony⁽¹⁻⁴⁾. Przebieg kliniczny endometriozy – mimo braku konsekwencji katabolicznych dla ustroju – ma wiele cech wspólnych z nowotworem. Niekontrolowany podział komórek, tworzenie wszczepów w sąsiednie tkanki, destrukcja podścieliska, możliwość rozsiewu do narządów odległych oraz podobne czynniki ryzyka i estrogenozależny wzrost są przyczynami domniemywać na temat możliwości wspólnego pochodzenia tych dwóch chorób⁽⁵⁾.

Przypadek transformacji endometriozy w zmianę złośliwą po raz pierwszy opisał Sampson w 1925 roku⁽⁶⁾. W swojej pracy sformułował trzy warunki, które muszą być spełnione, aby rozpoznać raka powstałego w ognisku endometriozy. Są to: współistnienie tkanki endometrialnej i raka w tym samym jajniku, różnicowanie guza złośliwego w kierunku endometriotycznym oraz brak ogniska pierwotnego w innym narządzie. W 1953 roku Scott⁽⁷⁾ zaproponował czwarty warunek – bezpośrednie przejście łagodnej zmiany endometrialnej w utkanie raka jajnika w jednym preparacie histologicznym. Wiele badań⁽⁸⁻¹⁰⁾ sugeruje zwiększone ryzyko zachorowania na nowotwory złośliwe u kobiet z endometriozą. Tylko 25% tych raków powstaje poza miednicą, natomiast aż 75% – w narządach płciowych, a zwłaszcza w jajnikach. Transformacja złośliwa zmian endometriotycznych umiejscowionych

INTRODUCTION

Despite intensive research, the relationship between endometriosis and ovarian cancer remains unclear⁽¹⁻⁴⁾. Although the clinical course of endometriosis does not involve catabolic consequences, it shares a number of common features with cancer. Uncontrollable cell division, invasion of the neighboring tissues, stromal destruction, the ability to spread to distant organs as well as similar risk factors and estrogen-related growth all lead to assumptions on the common origin of these two conditions⁽⁵⁾.

In 1925, Sampson first described malignant changes in endometriosis⁽⁶⁾. The author formulated three conditions of endometriosis-associated cancer diagnosis. These are as follows: the coexistence of endometrial tissue and carcinoma in the same ovary, malignant tumor endometrial differentiation and the absence of primary focus in other organs. In 1953 Scott⁽⁷⁾ proposed another condition, i.e. direct transformation of benign endometrial lesion into ovarian carcinoma observed in one histological specimen.

A number of studies⁽⁸⁻¹⁰⁾ suggest an increased risk of malignancies in females with endometriosis. Only 25% of these carcinomas develop outside the pelvis, whereas as much as 75% – in the genital organs, particularly the ovaries. Malignant transformation of extragonadal endometriosis is rare, and only 30 cases of cancer in the abdominal

ekstragonadalnie jest zjawiskiem rzadkim, a raka w bliżniej brzusznej po laparotomii opisano w zaledwie 30 przypadkach⁽¹¹⁾. Pearce i wsp.⁽¹²⁾ przeanalizowali dane z 13 badań typu *case-control* i potwierdzili zwiększone ryzyko jasnokomórkowego oraz endometrialnego raka jajnika w przypadku współistniejącej endometriozy. Według klasyfikacji Kurmana i Shih⁽¹³⁾ raki związane z pierwotną zmianą endometriotyczną zaliczane są do typu I raków jajnika.

MATERIAŁ I METODY

Rekrutacja uczestniczek badania polegała na przeszukiwaniu elektronicznej bazy pacjentów leczonych w latach 2004–2010 w Centrum Onkologii w Bydgoszczy. Kryterium włączenia do badania było współistnienie endometriozy i raka jajnika w jednym pooperacyjnym preparacie tkankowym, co znajdowało odzwierciedlenie w wyniku badania histopatologicznego. Preparaty – wykonane w sposób standardowy, utrwalone w formalinie, zatopione w parafinie, wybarwione hematoxyliną i eozyną – zostały poddane ponownej ocenie histopatologicznej, w której potwierdzono raka jajnika współistniejącego z endometrią. Endometrię i raka jajnika zdefiniowano według kryteriów Światowej Organizacji Zdrowia^(14,15). Ostatecznie do badania włączono 62 pacjentki operowane w Centrum Onkologii w Bydgoszczy (ryc. 1).

WYNIKI

Spośród 62 pacjentek, u których potwierdziliśmy współistnienie endometriozy i raka jajnika w jednym pooperacyjnym preparacie histopatologicznym, 33 chore (53,22%) miały raka endometrioidalnego, 16 (25,8%) – raka jasnokomórkowego, 12 (19,35%) – raka surowiczego, a 1 (1,61%) – raka śluzowego. Uzyskane przez nas wyniki potwierdzają hipotezę, że raki jajnika współistniejące ze zmianami o charakterze endometriozy

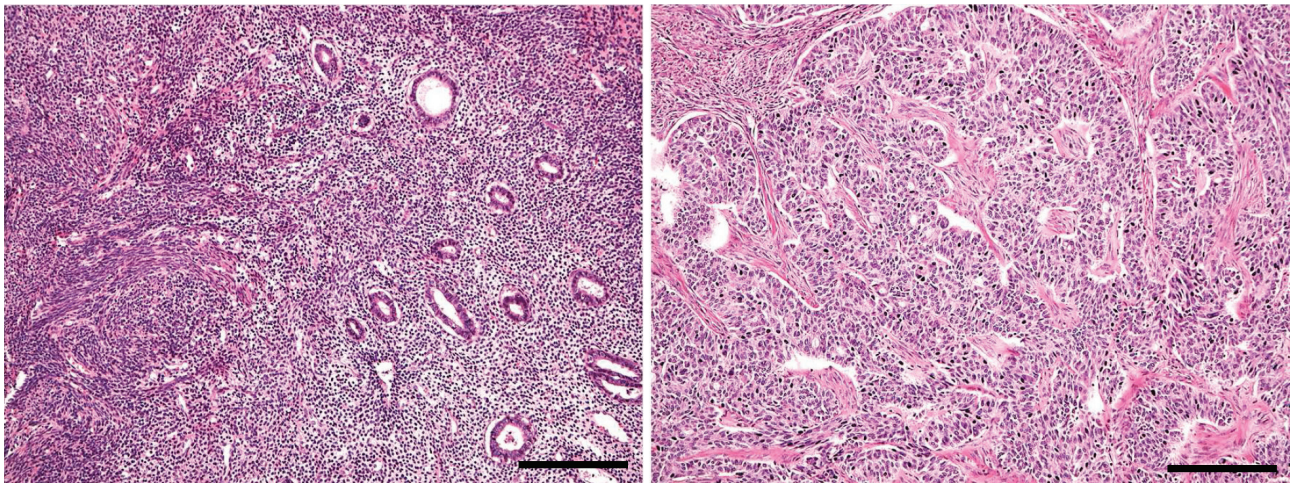
scar after laparotomy were described⁽¹¹⁾. Pearce *et al.*⁽¹²⁾ analyzed data from 13 case-control studies and confirmed the increased risk of clear-cell carcinoma and ovarian endometrioid carcinoma in patients with coexistent endometriosis. According to classification by Kurman and Shih⁽¹³⁾, cancers associated with primary endometrial lesions belong to class I ovarian cancers.

MATERIAL AND METHODS

Recruitment of subjects involved the search through the electronic database of patients treated in the period 2004–2010 at the Oncology Centre in Bydgoszcz. The coexistence of endometriosis and ovarian cancer in one postoperative tissue specimen, confirmed in histological examination, was an inclusion criterion. Preparations, which were prepared in a standard manner, fixed in formalin, embedded in paraffin, stained with hematoxylin and eosin, were subject to histological reassessment, which confirmed endometriosis-associated ovarian carcinoma. Endometriosis and ovarian cancer were defined according to World Health Organization guidelines^(14,15). Ultimately, 62 patients receiving surgical treatment at the Oncology Centre in Bydgoszcz were included in the study (Fig. 1).

RESULTS

Among 62 patients with confirmed coexistence of endometriosis and ovarian cancer in one postoperative tissue specimen, 33 (53.22%) patients had endometrioid carcinoma, 16 (25.8%) patients had clear-cell carcinoma, 12 (19.35%) patients had serous carcinoma, and 1 (1.61%) patient had mucinous carcinoma. Our findings support the hypothesis that ovarian cancers coexisting with endometriosis are usually represented by endometrioid or clear-cell carcinomas

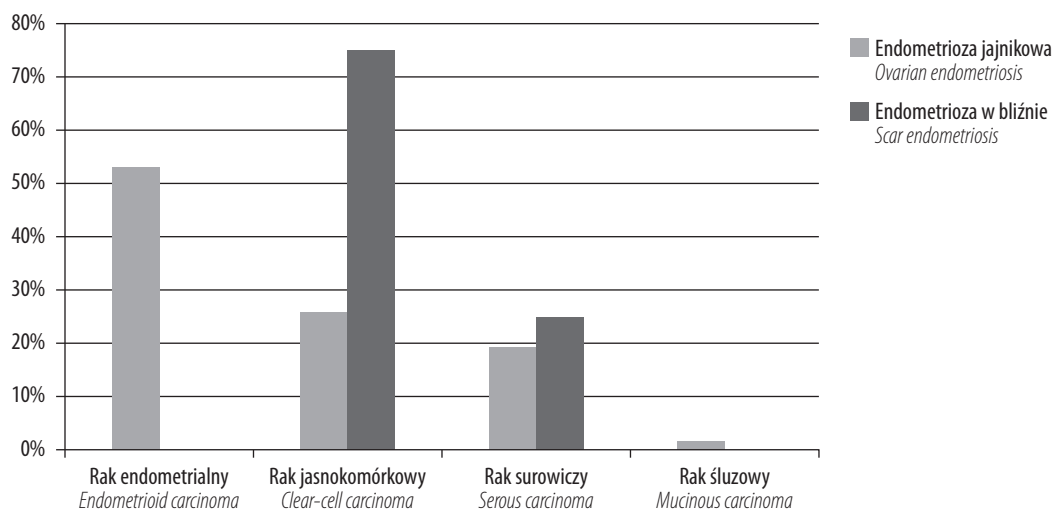


Ryc. 1. Ognisko endometriozy oraz rak endometrialny jajnika u pacjentki włączonej do prezentowanych badań – rutynowe preparaty barwione H&E, skala 200 μ m

Fig. 1. A focus of endometriosis and endometrioid carcinoma of the ovary in a patient included in the present study – standard preparations stained with H&E, scale bar: 200 μ m

są najczęściej rakami endometrioidalnymi lub jasnokomórkowymi, a także to, że raki powstałe z uprzednio stwierdzonej endometriozy w bliźnie po laparotomii mają najczęściej strukturę jasnokomórkową. Spośród czterech pacjentek z guzem nowotworowym zlokalizowanym w bliźnie trzy miały raka jasnokomórkowego, a jedna – raka surowiczego (ryc. 2, tab. 1–4).

as well as the fact that cancers developing from previously identified endometriosis in the abdominal scar after laparotomy are usually clear cell cancers. Among the four patients with the tumor located in the abdominal scar, three had clear-cell carcinoma and one had papillary serous carcinoma (Fig. 2, Tabs. 1–4).



Ryc. 2. Histopatologia raków jajnika związanych z endometriozą
Fig. 2. Histology of endometriosis-associated ovarian carcinomas

	FIGO I	FIGO II	FIGO III	FIGO IV
Rak endometrialny <i>Endometrioid carcinoma</i>	23 (37,09%)	-	10 (16,13%)	-
Rak jasnokomórkowy <i>Clear-cell carcinoma</i>	10 (16,13%)	-	6 (9,68%)	-
Rak surowiczny <i>Serous carcinoma</i>	-	-	12 (19,35%)	-
Rak śluzowy <i>Mucinous carcinoma</i>	-	-	1 (1,61%)	-

Tab. 1. Podział raków jajnika związanych z endometriozą jajnikową pod względem zaawansowania klinicznego według FIGO

Tab. 1. Division of ovarian endometriosis-associated carcinomas in terms of clinical FIGO stage

	G1	G2	G3
Rak endometrialny <i>Endometrioid carcinoma</i>	24	5	4
Rak jasnokomórkowy <i>Clear-cell carcinoma</i>	-	1	15
Rak surowiczny <i>Serous carcinoma</i>	-	-	12
Rak śluzowy <i>Mucinous carcinoma</i>	-	1	-

Tab. 3. Podział raków jajnika związanych z endometriozą jajnikową pod względem stopnia zróżnicowania histopatologicznego (grading)

Tab. 3. Division of ovarian endometriosis-associated carcinomas in terms of histological differentiation (grading)

	FIGO I	FIGO II	FIGO III	FIGO IV
Rak endometrialny <i>Endometrioid carcinoma</i>	-	-	-	-
Rak jasnokomórkowy <i>Clear-cell carcinoma</i>	-	-	3	-
Rak surowiczny <i>Serous carcinoma</i>	-	-	1	-
Rak śluzowy <i>Mucinous carcinoma</i>	-	-	-	-

Tab. 2. Podział raków jajnika związanych z endometriozą w bliźnie pod względem zaawansowania klinicznego według FIGO

Tab. 2. Division of ovarian endometriosis-associated carcinomas located in the scar in terms of clinical FIGO stage

	G1	G2	G3
Rak endometrialny <i>Endometrioid carcinoma</i>	-	-	-
Rak jasnokomórkowy <i>Clear-cell carcinoma</i>	-	-	3
Rak surowiczny <i>Serous carcinoma</i>	-	-	1
Rak śluzowy <i>Mucinous carcinoma</i>	-	-	-

Tab. 4. Podział raków jajnika związanych z endometriozą w bliźnie pod względem stopnia zróżnicowania histopatologicznego (grading)

Tab. 4. Division of ovarian endometriosis-associated carcinomas located in the scar in terms of histological differentiation (grading)

OMÓWIENIE

Wydaje się, iż endometrioza promuje rozwój określonych histopatologicznych typów raka jajnika. Zgodnie z kryteriami molekularnymi Shiha i Kurmana⁽¹³⁻¹⁵⁾ raki nabłonkowe jajnika dzieli się na dwa typy: I oraz II.

Raki związane z endometriozą reprezentują typ I karcinogenezy. Raki tego typu rozwijają się wolno, mają wysoki stopień zróżnicowania histopatologicznego (*grading*), a tym samym niski potencjał mitotyczny. W toku rozwoju często prezentują uchwytą w badaniach diagnostycznych zmianę prekursorową o charakterze łagodnym czy zmianę graniczną, z której się rozwijają. Do raków typu I zaliczamy: wysoko zróżnicowane raki surowicze, śluzowe i endometrioidalne jajnika, jak również raki jasnokomórkowe i z komórek przejściowych, stanowiące łącznie do 25% wszystkich zmian złośliwych rozwijających się w jajniku. Raki te mają względnie stabilny genom, a najczęstsze mutacje dotyczą genów *K-RAS*, *BRAF*, *PTEN*, *BCL-2* i *ARID1A*.

Z kolei raki typu II są guzami szybko się rozprzestrzeniającymi, o pierwotnie dużym zaawansowaniu w obrębie jamy brzusznej i miednicy oraz niezwykle agresywnym przebiegu klinicznym, bez uchwytnej uprzednio zmiany prekursorowej. Raki te stanowią 75% złośliwych zmian jajnika. Zaliczamy do nich nisko zróżnicowane raki surowicze, raki niezróżnicowane i *carcinosarcoma*. Typ II raka jajnika jest genetycznie niestabilny i charakteryzuje się obecnością wielu mutacji (najczęstsza – w genie *p53*). W retrospektywnym badaniu kohortowym (20 686 pacjentek) Brinton i wsp.⁽¹⁶⁾ wykazali wzrost zachorowań na choroby rozrostowe, w tym raka jajnika, raka piersi i układu krwiotwórczego, wśród kobiet z endometriozą. Ryzyko zachorowania zwiększało się wraz z czasem od zdiagnozowania endometriozy. Średni współczynnik występowania (*standardized incidence ratio*, SIR) przy 95-procentowym przedziale ufności (*confidence interval*, CI) wyniósł dla raka jajnika 1,9, ale już po 10 latach od postawienia diagnozy rósł do 4,2 (95% CI: 2,0–7,7). Kolejne badanie kohortowe, obejmujące 28 163 kobiety, również wykazało korelację między ryzykiem zachorowania na raka jajnika a zdiagnozowaną wcześniej endometriozą⁽¹⁷⁾. W 2004 i 2005 roku ukazały się wyniki następných badań kohortowych⁽¹⁸⁻²⁰⁾, wykazujących częstsze rozpoznania raka jajnika u kobiet leczących się z powodu niepłodności pierwotnej na tle endometriozy (SIR 4,19, 95% CI: 2,0–7,7). W badaniach tych pacjentki z endometriozą chorowały też znamienne częściej na inne nowotwory, np. czerniaki, raki jelita grubego, tarczycy. Melin i wsp.⁽²¹⁾ w badaniu z udziałem 64 492 kobiet nie wykazali częstszych zachorowań na nowotwory złośliwe w grupie pacjentek z endometriozą (SIR 1,04) w porównaniu z grupą kontrolną, ale odnotowali znamienne częstsze zachorowania na raka jajnika (1,43, 95% CI: 1,2–1,7), raki układu dokrewnego (1,36, 95% CI: 1,2–1,6), guzy mózgu (1,22, 95% CI: 1,0–1,4) i chłoniaki nieziarnicze (1,24, 95% CI: 1,0–1,5). Także w tym badaniu ryzyko zachorowania na raka rosło (SIR 2,23) wraz z czasem

DISCUSSION

It seems that endometriosis promotes the development of specific histologic types of ovarian cancer. According to molecular criteria of Shih and Kurman⁽¹³⁻¹⁵⁾, two types of epithelial ovarian cancers are distinguished, i.e. type I and type II.

Endometriosis-associated cancers represent type I carcinogenesis. These tumors show slow development, are well differentiated and thus show low mitotic potential. In the course of their development, benign precursor lesion or borderline lesion, from which they develop, may be often observed during diagnostic testing. Type I cancers include well differentiated serous carcinomas, mucinous and endometrioid ovarian cancers as well as clear-cell carcinomas and transitional cell cancers, accounting for up to 25% of all ovarian malignancies. These cancers have relatively stable genome, with the most common mutations in *K-RAS*, *BRAF*, *PTEN*, *BCL-2* and *ARID1A*.

Type II carcinomas are tumors that spread rapidly, show high primary advancement within the abdomen and pelvis as well as very aggressive clinical course with no detectable precursor lesion. These cancers account for 75% of ovarian malignancies and include low-differentiated serous carcinomas, undifferentiated carcinomas and carcinosarcomas. Type II ovarian cancer is genetically unstable and shows multiple mutations, with most common in *p53* gene. Brinton *et al.*⁽¹⁶⁾ conducted a retrospective cohort study including 20,686 patients and showed an increased incidence of proliferative diseases, including ovarian, breast and hematologic cancers, in women with endometriosis. The risk of cancer increased with time since diagnosis of endometriosis. The standardized incidence ratio (SIR) with 95% confidence interval (CI) was 1.9 for ovarian cancer, however, it increased up to 4.2 (95% CI: 2.0–7.7) after 10 years since diagnosis. Another cohort study including 28,163 women also showed a correlation between the risk of ovarian cancer and previously diagnosed endometriosis⁽¹⁷⁾. Further cohort studies were published in 2004 and 2005⁽¹⁸⁻²⁰⁾, and showed that the diagnosis of ovarian cancer was more common in women receiving treatment for endometriosis-related primary infertility (SIR 4.19, 95% CI: 2.0–7.7). These studies showed that other types of tumors, such as melanoma, colon or thyroid cancer, were more common in endometriosis patients. Melin *et al.*⁽²¹⁾, in their study including 64,492 women, did not report a more frequent occurrence of malignant tumors in endometriosis patients (SIR 1.04) compared to controls, however, they observed significantly increased incidence of ovarian cancers (1.43, 95% CI: 1.2–1.7), endocrine carcinomas (1.36, 95% CI: 1.2–1.6), brain tumors (1.22, 95% CI: 1.0–1.4) and non-Hodgkin lymphomas (1.24, 95% CI: 1.0–1.5) in this patient population. This study also showed that the risk of cancer increased (SIR 2.23) with the duration of endometriosis (10–15 years and more). Patients diagnosed

trwania endometriozy (10–15 lat i więcej). W grupie kobiet, u których rozpoznano endometriozę po histerektomii, nie wykazano natomiast zwiększonego ryzyka zachorowania na raka jajnika. Co istotne, w powyższym badaniu około 81% pacjentek miało histopatologiczne potwierdzenie endometriozy. Kobayashi i wsp.⁽²²⁾ w badaniu kohortowym na 6398 pacjentkach z endometriozą jajnikową potwierdzili wystąpienie raka jajnika u 46 chorych (*follow-up* do 17 lat od pierwszej diagnozy), co daje SIR = 8,95. Zauważyć jednak należy, że tylko około 30% uczestniczek badania miało histopatologiczne potwierdzenie endometriozy.

Olson i wsp.⁽²³⁾ nie wykazali związku endometriozy z rakiem jajnika. Jest to największe dotychczas badanie prezentujące takie wyniki; spośród 37 434 kobiet w wieku pomenopauzalnym 1392 samodzielnie zgłosiły wcześniejsze występowanie endometriozy. Trzeba podkreślić niską jakość konstrukcji badania: rozpoznanie endometriozy nie było w żaden sposób weryfikowane przez specjalistów.

Niewyjaśnione pozostaje to, czy ewentualna predyspozycja do rozwoju raka jajnika dotyczy wybranych (rak endometrioidalny i jasnokomórkowy), czy może wszystkich podtypów histologicznych^(24,25). W artykule przeglądowym z 2014 roku⁽²⁶⁾ zauważono, że w 39,2% przypadków endometrioza towarzyszy rakowi jasnokomórkowemu, w 21,2% – endometrioidalnemu, w 3,3% – surowiczemu, a w 3% – śluzowemu.

Ze względu na zróżnicowanie histopatologiczne raki jajnika mają różny przebieg kliniczny i różną wrażliwość na leczenie adiuwantowe. Boyraz i wsp.⁽²⁷⁾ opisali związek między endometriozą a rakiem jajnika oraz zróżnicowali podtypy histologiczne tego raka pod względem częstości współistnienia ze zmianami o charakterze endometriozy. W grupie 1086 pacjentek tylko u 45 (4,1%) odnaleziono ogniska raka i endometriozy. Wśród tych kobiet 37,8% miało raka jasnokomórkowego, 33,3% – endometrioidalnego, 13% – surowiczego, 8% – śluzowego. Raki, w których przypadku pooperacyjne badania histopatologiczne nie wykazały zmian endometriotycznych, w 50–60% były rakami surowiczymi, w 10% – śluzowymi, w 8% – jasnokomórkowymi, a w 7% – endometrioidalnymi. Choć rak jasnokomórkowy jajnika ma gorsze rokowanie niż raki należące do innych podtypów histologicznych, około 60% raków jajnika związanych z endometriozą jest rozpoznawanych w pierwszym stadium zaawansowania według FIGO^(28,29). Poza tym uważa się, iż w rakach ze współistniejącą endometriozą wyniki leczenia są lepsze – ze względu na szybką manifestację choroby. Buis i wsp.⁽¹⁰⁾ oszacowali, że ryzyko rozwoju guzów o pośrednim typie złośliwości i raków z prekursorowych zmian endometriotycznych rośnie 3–8 razy.

Rak endometrioidalny jajnika w chwili rozpoznania jest zazwyczaj rakiem wysoko zróżnicowanym (*low-grade*, G1–G2) ograniczonym do jajników. Można go także scharakteryzować określonym profilem markerów molekularnych. Najbardziej swoiste są: mutacja somatyczna genu *CTNNB1*, kodującego β-kateninę, a także genów *PTEN* i *PIK3CA* oraz niestabilność mikrosatelitarna wywołana metylacją promotora genu *MLH1*⁽³⁰⁾.

with endometriosis after hysterectomy did not show an increased risk of ovarian cancer. Importantly, endometriosis was confirmed histologically in about 81% of patients included in the above mentioned study. Kobayashi *et al.*⁽²²⁾ conducted a cohort study including 6,398 patients with ovarian endometriosis and confirmed ovarian cancer in 46 patients (follow-up was up to 17 years since the original diagnosis) (SIR = 8.95). However, it should be noted that endometriosis was confirmed histologically in only 30% of subjects.

Olson *et al.*⁽²³⁾ found no relationship between endometriosis and ovarian cancer. So far, this has been the largest study showing such results; among 37,434 postmenopausal women, 1,392 patients reported previous endometriosis. It should be emphasized, however, that the quality of study design was poor: endometriosis diagnosis was not verified by experts.

It remains unclear whether potential predisposition to ovarian cancer is associated with only selected (endometrioid and clear-cell carcinoma) or perhaps all histological subtypes of cancer^(24,25). It was noticed in a review paper in 2014⁽²⁶⁾ that endometriosis coexists with clear-cell carcinoma in 39.2%, endometrioid carcinoma in 21.2%, serous carcinoma in 3.3% and mucinous carcinoma in 3% of cases. As a result of histological diversity of ovarian cancers, their clinical course and sensitivity to adjuvant therapy differs. Boyraz *et al.*⁽²⁷⁾ described a relationship between endometriosis and ovarian cancer as well as distinguished its histological subtypes related to the frequency of coexistence with endometriosis. Among 1,086 patients, cancer and endometriosis were detected in only 45 (4.1%) subjects. Among these women, 37.8% had clear-cell carcinoma, 33.3% had endometrioid carcinoma, 13% had serous carcinoma, and 8% had mucinous carcinoma. Among cancers without coexistent endometriosis confirmed histologically during postoperative evaluation, 50–60% were serous carcinomas, 10% were mucinous carcinomas, 8% were clear-cell carcinomas, and 7% were endometrioid carcinomas. Although clear-cell carcinoma has worse prognosis compared to cancers belonging to other histological subtypes, about 60% of endometriosis-associated ovarian cancers are diagnosed in the first FIGO stage^(28,29). Furthermore, the treatment outcomes in endometriosis-associated cancers are considered better due to rapid manifestation of the disease. Buis *et al.*⁽¹⁰⁾ estimated a 3–8-fold increase in the risk of moderately malignant tumors and tumors developing from precursor endometriosis.

At diagnosis, endometrioid ovarian cancer usually presents as well differentiated (low grade, G1–G2) cancer limited to the ovaries. It is also characterized by a specific profile of molecular markers. The most specific markers include somatic mutation of *CTNNB1*, encoding β-catenin, *PTEN* and *PIK3CA* mutations as well as microsatellite instability caused by methylation of *MLH1* gene⁽³⁰⁾.

These cancers account for up to 10% of ovarian cancers and show 80% survival rate during 5-year follow-up period for FIGO stage I⁽¹⁰⁾.

Raki te stanowią do 10% raków jajnika, a w I stopniu zaawansowania klinicznego według FIGO cechują się 80-procentową przeżywalnością w 5-letniej obserwacji⁽¹⁰⁾.

W chwili rozpoznania rak jasnokomórkowy jajnika w około 50% przypadków znajduje się w pierwszym stadium zaawansowania klinicznego według FIGO. W około 50% tych raków udowodniono bezpośredni związek z endometriozą miednicy⁽³¹⁾. Guzy występują przeważnie jednostronnie, mają charakter dużych torbieli z martwicą i wylewami krwawymi. Komórki guzów, wykazujące ekspresję dla CK7, CEA, CA-125 i CD 15, cechują się atypią jądra komórkowego, charakterystyczną, obfitą, jasną cytoplazmą i obecnością komórek *hobnail* z jądrem położonym na obrzeżach. Markerem molekularnym około 60% raków jasnokomórkowych jest mutacja w obrębie genu *PIK3CA*⁽³²⁾. Rak jasnokomórkowy jajnika stanowi około 6% raków tego narządu, a rokowanie jest zazwyczaj dobre (70% 5-letnich przeżyć). Tylko w kilku pracach typu *case report* potwierdzono współistnienie endometriozy i jej transformację w raka słuźowego jajnika⁽³³⁾. Andolf i wsp.⁽³⁴⁾ oszacowali ryzyko wystąpienia endometriozy po wykonanej procedurze medycznej w grupie 708 090 kobiet, u których diagnozę po raz pierwszy postawiono po cięciu cesarskim. Okazało się, że u kobiet, które urodziły dzieci w wyniku cięcia cesarskiego, endometriozę rozpoznawano częściej niż u tych, które urodziły siłami natury. Jedynie 0,1% porodów zabiegowych powikłanych było powstaniem endometriozy w bliźnie, jednak powikłanie to dotyczyło aż 9% kobiet, u których poród zakończył się cesarskim cięciem. Udowodniono, że ryzyko rozwoju endometriozy po cięciu cesarskim wzrasta w porównaniu z porodem siłami natury – ryzyko względne (*relative risk*, RR) wynosi 1,8 (95% CI: 1,7–1,9), ale nie zależy od liczby cięć cesarskich. Wicherek i wsp.⁽³⁵⁾ opisali zależność rozwoju endometriozy w bliźnie po cięciu cesarskim od czasu jego wykonania. Endometrioza pojawiała się częściej po elektrywnych cięciach cesarskich (69%) niż po cięciach cesarskich wykonanych po rozpoczęciu porodu (31%) – ze względu na brak specyficznych zmian w obrębie komórek układu immunologicznego przed samoistnym zainicjowaniem czynności skurczowej. Paull i wsp.⁽³⁶⁾ odnotowali 10 razy częstsze występowanie endometriozy w bliźnie po epizjotomii w przypadkach, w których po porodzie dokonywano wyłęczekowania macicy ze względu na stwierdzone braki w utkanie popłodu. W wywiadzie przeprowadzonym z pacjentkami operowanymi w naszym ośrodku z powodu raka w bliźnie po laparotomii u każdej z kobiet potwierdziliśmy wykonanie elektrywnego cięcia cesarskiego jako sposobu ukończenia ostatniej ciąży. Zarówno u naszych pacjentek, jak i u ponad 30 chorych opisywanych w literaturze głównym rozpoznaniem histopatologicznym w tak umiejscowionych rakach jest rak jasnokomórkowy.

PODSUMOWANIE

Zebrałiśmy wyniki badań histopatologicznych pacjentek z rakiem jajnika operowanych w Centrum Onkologii w Bydgoszczy między 2004 a 2010 rokiem. Tylko 5,1%

FIGO stage I clear-cell ovarian carcinoma is diagnosed in approximately 50% of cases. A direct relationship with pelvic endometriosis was shown for about 50% of these carcinomas⁽³¹⁾. Usually, these tumors are unilateral, in the form of large cysts with necrotic and hemorrhagic regions. Tumor cells expressing CK7, CEA, CA-125 and CD 15 show nuclear atypia, characteristic, abundant, bright cytoplasm and the presence of hobnail cells with the nucleus located peripherally. *PIK3CA* mutation is a molecular marker for about 60% of clear cell carcinomas⁽³²⁾. Clear cell ovarian carcinoma accounts for about 6% of all ovarian cancers and the prognosis is usually good (the 5-year survival rate is 70%). The coexistence of endometriosis and its transformation into mucinous ovarian carcinoma was confirmed in only few case reports⁽³³⁾.

Andolf *et al.*⁽³⁴⁾ estimated the risk of endometriosis following medical procedure in a group of 708,090 women who were first diagnosed after cesarean section. It was shown that endometriosis was more common in patients undergoing cesarean section compared to those undergoing natural labor. Complications in the form of endometriosis in the scar were observed in only 0.1% of patients, however, these affected 9% of patients after cesarean section. It was shown that the risk of endometriosis developing after cesarean section is increased compared to natural delivery, with the relative risk (RR) of 1.8 (95% CI: 1.7–1.9), regardless of the number of procedures. Wicherek *et al.*⁽³⁵⁾ described a relationship between the development of endometriosis in cesarean section scar and its timing. Endometriosis was more common in elective cesarean sections (69%) compared to those performed during spontaneous labor (31%), which resulted from the absence of specific changes in the immune cells prior to spontaneous initiation of contractile activity. Paull *et al.*⁽³⁶⁾ reported 10-times more frequent occurrence of endometriosis in the episiotomy scar in patients undergoing uterine curettage after delivery due to remaining placental tissue. As shown in medical history of patients receiving surgical treatment in our center due to cancer occurring in a laparotomy scar, last pregnancy termination by means of elective cesarean section was confirmed in all patients. Clear-cell carcinoma was the major histological diagnosis among cancers located in the scar for both, our patients as well as more than 30 patients described in the literature.

SUMMARY

We have collected histological data of patients with ovarian carcinoma who received treatment in the period 2004–2010 at the Oncology Centre in Bydgoszcz. Among all these patients, carcinoma with coexisting pelvic endometriosis was found in only 5.1% of women. According to Sampson's criteria, endometrioid carcinoma was the most common histological diagnosis among pelvic carcinomas, while clear-cell carcinoma was the most common type among cancers arising from endometriosis in the abdominal wall scar after laparotomy.

wszystkich pacjentek z rakiem jajnika operowanych w naszym ośrodku miało opisanego raka współistniejącego z endometriozą. Jeśli przyjąć klasyczne kryteria Sampsona, rak endometrialny był najczęstszym rozpoznaniem histopatologicznym wśród raków jajnika w miednicy, a rak jasnokomórkowy – najczęstszym typem spośród raków powstałych w endometriozie w bliźnie po laparotomii.

Konflikt interesów

Autorzy nie zgłaszają finansowych ani osobistych powiązań z innymi osobami lub organizacjami, które mogłyby negatywnie wpłynąć na treść publikacji oraz rościć sobie prawo do tej publikacji.

Piśmiennictwo/References

1. Goumenou A, Matalliotakis I, Mahutte N *et al.*: Endometriosis mimicking advanced ovarian cancer. *Fertil Steril* 2006; 86: 219.e23–e25.
2. Kajihara H, Yamada Y, Shigetomi H *et al.*: The dichotomy in the histogenesis of endometriosis-associated ovarian cancer: clear cell-type *versus* endometrioid-type adenocarcinoma. *Int J Gynecol Pathol* 2012; 31: 304–312.
3. Tanase Y, Furukawa N, Kobayashi H *et al.*: Malignant transformation from endometriosis to atypical endometriosis and finally to endometrioid adenocarcinoma within 10 years. *Case Rep Oncol* 2013; 6: 480–484.
4. Van Gorp T, Amant F, Neven P *et al.*: 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. Thomas EJ, Campbell IG: Evidence that endometriosis behaves in a malignant manner. *Gynecol Obstet Invest* 2000; 50 Suppl 1: 2–10.
6. Sampson JA: Endometrial carcinoma of the ovary, arising in endometrial tissue in that organ. *Arch Surg* 1925; 10: 1–72.
7. Scott RB, Te Linde RW, Wharton LR Jr: Further studies on experimental endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 1953; 66: 1082–1103.
8. Boyraz G, Selcuk I, Yazicioğlu A *et al.*: Ovarian carcinoma associated with endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2013; 170: 211–213.
9. Heidemann LN, Hartwell D, Heidemann CH *et al.*: The relation between endometriosis and ovarian cancer – a review. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2014; 93: 20–31.
10. Buis CC, van Leeuwen FE, Mooij TM *et al.*: Increased risk for ovarian cancer and borderline ovarian tumours in subfertile women with endometriosis. *Hum Reprod* 2013; 28: 3358–3369.
11. Shalin SC, Haws AL, Carter DG *et al.*: Clear cell adenocarcinoma arising from endometriosis in abdominal wall cesarean section scar: a case report and review of the literature. *J Cutan Pathol* 2012; 39: 1035–1041.
12. Pearce CL, Templeman C, Rossing MA; Ovarian Cancer Association Consortium: Association between endometriosis and risk of histological subtypes of ovarian cancer: a pooled analysis of case-control studies. *Lancet Oncol* 2012; 13: 385–394.
13. Kurman RJ, Shih IM: The origin and pathogenesis of epithelial ovarian cancer: a proposed unifying theory. *Am J Surg Pathol* 2010; 34: 433–443.
14. Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington CS *et al.* (eds.): WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs. IARC Press, Lyon 2014: 97–100.
15. Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington CS *et al.* (eds.): WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs. IARC Press, Lyon 2014: 15–40.
16. Kurman RJ, Shih IM: Pathogenesis of ovarian cancer: lessons from morphology and molecular biology and their clinical implications. *Int J Gynecol Pathol* 2008; 27: 151–160.

Conflict of interest

The authors do not report any financial or personal links with other persons or organizations, which might affect negatively the content of this publication or claim authorship rights to this publication.

17. Kurman RJ, Vang R, Junge J *et al.*: Papillary tubal hyperplasia: the putative precursor of ovarian atypical proliferative (borderline) serous tumors, noninvasive implants, and endosalpingiosis. *Am J Surg Pathol* 2011; 35: 1605–1614.
18. Brinton LA, Sakoda LC, Sherman ME *et al.*: Relationship of benign gynecologic diseases to subsequent risk of ovarian and uterine tumors. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14: 2929–2935.
19. Borgfeldt C, Andolf E: Cancer risk after hospital discharge diagnosis of benign ovarian cysts and endometriosis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2004; 83: 395–400.
20. Brinton LA, Lamb EJ, Moghissi KS *et al.*: Ovarian cancer risk associated with varying causes of infertility. *Fertil Steril* 2004; 82: 405–414.
21. Brinton LA, Westhoff CL, Scoccia B *et al.*: Causes of infertility as predictors of subsequent cancer risk. *Epidemiology* 2005; 16: 500–507.
22. Ness RB, Cramer DW, Goodman MT *et al.*: Infertility, fertility drugs, and ovarian cancer: a pooled analysis of case-control studies. *Am J Epidemiol* 2002; 155: 217–224.
23. Melin A, Sparén P, Persson I *et al.*: Endometriosis and the risk of cancer with special emphasis on ovarian cancer. *Hum Reprod* 2006; 21: 1237–1242.
24. Kobayashi H, Sumimoto K, Moniwa N *et al.*: Risk of developing ovarian cancer among women with ovarian endometrioma: a cohort study in Shizuoka, Japan. *Int J Gynecol Cancer* 2007; 17: 37–43.
25. Olson JE, Cerhan JR, Janney CA *et al.*: Postmenopausal cancer risk after self-reported endometriosis diagnosis in the Iowa Women's Health Study. *Cancer* 2002; 94: 1612–1618.
26. Jimbo H, Yoshikawa H, Onda T *et al.*: Prevalence of ovarian endometriosis in epithelial ovarian cancer. *Int J Gynaecol Obstet* 1997; 59: 245–250.
27. Boyraz G, Selcuk I, Yazicioğlu A *et al.*: Ovarian carcinoma associated with endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2013; 170: 211–213.
28. Nezhat FR, Pejovic T, Reis FM *et al.*: The link between endometriosis and ovarian cancer: clinical implications. *Int J Gynecol Cancer* 2014; 24: 623–628.
29. Nezhat F, Apostol R, Mahmouq M *et al.*: Malignant transformation of endometriosis and its clinical significance. *Fertil Steril* 2014; 102: 342–344.
30. Kumar S, Munkarah A, Arabi H *et al.*: Prognostic analysis of ovarian cancer associated with endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 2011; 204: 63.e1–63.e7.
31. Cho KR, Shih I-M: Ovarian cancer. *Annu Rev Pathol* 2009; 4: 287–313.
32. Bell KA, Kurman RJ: A clinicopathologic analysis of atypical proliferative (borderline) tumors and well-differentiated endometrioid adenocarcinomas of the ovary. *Am J Surg Pathol* 2000; 24: 1465–1479.
33. Lim D, Oliva E: Precursors and pathogenesis of ovarian carcinoma. *Pathology* 2013; 45: 229–242.
34. Andolf E, Thorsell M, Källén K: Caesarean section and risk for endometriosis: a prospective cohort study of Swedish registries. *BJOG* 2013; 120: 1061–1065.
35. Wicherek L, Klimek M, Skręt-Magierło J *et al.*: The obstetrical history in patients with Pfannenstiel scar endometriomas – an analysis of 81 patients. *Gynecol Obstet Invest* 2007; 63: 107–113.
36. Paull T, Tedeschi LG: Perineal endometriosis at the site of episiotomy scar. *Obstet Gynecol* 1972; 40: 28–34.