

ENDOMETRİOZİS VE OVER KANSERİ ARASINDAKİ İLİŞKİ

ASSOCIATION BETWEEN ENDOMETRIOSIS AND OVARIAN CANCER

Kemal Güngördük, Muzaffer Sancı, Onur İnce, Varol Gülseren,
Mehmet Gökçü

ÖZET

Endometriozis, üreme çağındaki kadınlar arasında yaklaşık % 10 sıklıkta görülen, benign, hormon bağımlı bir jinekolojik hastalıktır. Epidemiyolojik çalışmalar, endometriozisli kadınlar arasında epitelyal over kanseri, (özellikle endometrioid ve berrak hücreli) riskinin arttığını göstermektedir. Endometriozisi bulunan kadınların yaklaşık %1.0'ü malign transformasyona uğramaktadır. Endometriozis over kanseri ile birkaç genetik özellik paylaşmaktadır. Bir tümör baskılayıcı gen olan ARID1A (AT-zengin etkileşimli alanı 1A (SWI gibi)) endometriozis ile ilişkili over kanserinde (berrak hücreli ve endometrioid adenokarsinomlarda) sıklıkla bozulmaktadır. İmmun değişiklikler, aşırı oksidatif stres ve inflamasyon, östrojen fazlalığı ve steroid hormon etkileşimi gibi patofizyolojik değişimler endometriozisin ilerlemesini ve over kanserine dönüşümünü sağlamaktadır. Bu bilgiler, bazı endometriozislerin malign dönüşüm geçirdiğini göstermektedir. Over kanseri öncü lezyonları olarak bilinen atipik endometriozis, bu histolojik alt tiplerin yaklaşık olarak % 50'sinde tespit edilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Endometriozis, Epitelyal over kanseri, ARID1A

ABSTRACT

Endometriosis is a benign hormone-dependent condition and a common gynecologic disorder, with an estimated frequency of approximately 10% among women of reproductive age. The association between endometriosis and epithelial ovarian cancer has been supported by years of epidemiologic research. Epidemiologic studies have shown an increased risk of epithelial ovarian cancer, especially endometrioid and clear cell histologies, among women with endometriosis. Approximately 1.0% of women with endometriosis may undergo malignant transformation. Endometriosis shares several genetic characteristics with ovarian cancer. A tumor suppressor gene ARID1A (AT-rich interactive domain 1A (SWI-like)) as frequently disrupted in endometriosis-associated ovarian cancer and clear cell and endometrioid adenocarcinomas. The same pathophysiology (immune alterations, excess oxidative stress and inflammation, estrogen excess, and steroid hormone interaction) orchestrates the progression of endometriosis and its transformation to ovarian cancer. These facts show that some endometriosis has been shown to undergo malignant transformation. Ovarian cancer precursor lesions are known to be atypical endometriosis, which was identified in about 50% of these histologic subtypes.

Key Words: Endometriosis, Epithelial Ovarian Cancer, ARID1A

Geliş Tarihi: 30/12/2015

Kabul Tarihi: 01/02/2016

Tepecik Eğitim Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum, İzmir, Türkiye

İletişim: Varol Gülseren

Tepecik Eğitim Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum, İzmir, Türkiye

Tel: 0 532 331 25 87

E-posta: varol_erc@hotmail.com

GİRİŞ

Endometriozisin, üreme çağındaki kadınlardaki tahmini sıklığı %10'dur. Benign, hormon kökenli sık görülen bir jinekolojik hastalıktır. Şiddetli dismenore, kronik pelvik ağrı ve infertilite gibi sekeller yaratma potansiyeli nedeniyle, ciddi klinik problemlerle sonuçlanmaktadır (1). Benign bir hastalık olmasına rağmen, malign tümörlerle benzer şekilde kontrolsüz büyüme, neo-anjiyogenez, lokal invazyon ve uzak yayılım gösterebilir (2).

Endometriozisin kesin etiyojisi ve patogenezi henüz tam olarak açıklanamamıştır. Retrograd menstruasyon, menstruel dokunun implantasyonu, bozulmuş immün yanıt etiopatogenezi rol oynamaktadır. Endometriozis; genetik, hormonal, çevresel faktörler ve immün sistemi kapsayan multifaktöriyel bir patogeneze sahiptir (2). Histolojik olarak benign endometriotik lezyonların, malign transformasyonlara da yol açabilen genetik hatalar sonucu oluştuğu kabul edilmektedir. Çalışmalar, heterozigote kaybını ve tümör supresör genlerde mutasyon varlığını saptamıştır. Bu hastalık, kanser progresyonunda yer bulan hücre fenotipik değişikliklerin oluşmasında rolü olan yüksek genetik instabilite göstermektedir (3). Endometriozis, köken olarak monoklonal patern gösterir. Bu durum, birbirinden ayrı odakların tek öncül hücrelerden köken aldığı konusunda fikir uyandırmaktadır. Ayrıca, endometriozisin genom çapında transkriptomu ovarian kanserdekine benzerlik göstermektedir (3-5).

Birçok epidemiyolojik çalışmada, endometriozis ve ovarian kanser arasında ilişki saptamıştır (4,5). Epidemiyolojik çalışmalar endometriozisli kadınlarda, özellikle endometrioid tip ve berrak hücreli epitelyal ovarian kanserler için artmış risk saptamıştır. Brinton ve ark., 1969 ve 1983 yılları arasında endometriozis nedeniyle hospitalize edilen 20,686 hastanın kayıtlarını incelemiştir (6). Çalışmanın kohortuyla genel popülasyon arasında kanser insidans oranlarını karşılaştırmak için standardize insidans oranları (Standardized incidence ratios-SIRs) hesaplanmıştır. Yaş, periyod ve komorbiditeler için gerekli düzeltmeler yapıldıktan sonra, çalışmanın kohortunun daha yüksek kanser riski taşıdığına işaret eder şekilde, endometriozis grubunun kontrol grubuna göre hazard oranı 1.9 olarak bulunmuştur. Ayrıca uzun süreli ovarian endometrioma öyküsü olan kadınlarda ovarian kanser için ilave artmış risk saptanmıştır (SIR, 4.2) (6). Aynı araştırmacılar, primer infertilitesi olan endometriozis hastalarının genel popülasyona göre 4.19 kat fazla ovarian kanser riski taşıdığına yayımlamışlardır (7).

Japonya'da yapılan bir çalışma, ovarian endometriomanın sonradan ortaya çıkan ovarian kanser geliştirme

riskini arttırdığı hipotezini desteklemektedir (8). Klinik olarak belgelenmiş 6398 ovarian endometriomalı hastadan oluşan bir kohort, eyalet çapında 1985-1995 yılları arasında yapılan ve takibi 2002'de gerçekleştirilen Shizuoka Cohort Study on Endometriosis and Ovarian Cancer Programme çerçevesinde prospektif olarak analiz edilmiştir. Onyediyıla kadar endometrioma olgularını içeren kohortun takibinde, endometriomanın kanser riskini anlamlı şekilde arttırdığına işaret edecek şekilde, 46 ovarian kanseri vakasıyla karşılaşılmıştır (SIR, 8.95). Ovarian kanser geliştirme riskindeki artış, ağırlıklı olarak 40 yaşından sonra (ileri yaş) ovarian endometrioma tanısı konan kadınlarla sınırlı olarak bulunmuştur. Tümör çapının 9 cm ya da daha fazla olması ovarian kanser geliştirme için bağımsız bir prediktif faktör olarak belirlenmiştir (9).

Endometriozisle ilişkili over-dışı malignansiler oldukça nadirdir. Bununla beraber literatürde, kolonun (10,11), mesanenin (12,13), vajinanın(3,14), vulvanın (15) ve abdominal duvarın (16-18) endometriozisinden gelişen karsinomlar bildirilmiştir. Epizyotomi bölgesinde ya da sezeryan veya histerektominin abdominal skarlarında endometriozis gelişebilir ancak bu bölgedeki endometriozis odaklarının malign transformasyonu oldukça nadirdir.

Eldeki anektodal verilere göre endometriozise, nadir görülen jinekolojik bir rahatsızlık olan leiomyomatosis peritonealis disseminata (LPD) hastalarında da rastlanmaktadır. Bu rahatsızlıkta östrojen ve progesteron reseptörleri için immün boyaması pozitif olan iyi huylu düz kas hücrelerinden oluşan çoklu subperitoneal veya peritoneal nodüller görülmektedir (6). LPD benign bir hastalık olmasına rağmen, literatürde az sayıda LPD'lı vakada leiomyosarkoma malign dönüşüm bildirilmiştir (7,19).

EPİDEMİYOLOJİ

Epitelyal ovarian kanserler 4 ana histolojik alt grupta sınıflandırılmıştır: seröz (~60%), endometrioid (~10-20%), berrak hücreli (<10%) ve müsinoz (<5 %). Seröz, endometrioid, berrak hücreli ve müsinoz ovarian tümörler histolojik olarak sırasıyla; fallop tüpünün, proliferatif endometriumun, gestasyonel endometriyumun ve endoservikal/gastrointestinal yolun fenotipine benzemektedir.

Yüksek dereceli seröz ovarian karsinomlar belirli bir öncül (prekürsör) lezyon olmadan hızlıca gelişirler. Seröz adenokarsinomların patogenezi multipl genetik ve epigenetik değişikliklerin yeri vardır. Örneğin yüksek dereceli seröz karsinomlar tümör supresör gen olan TP53 mutasyonları ile karakterizedir. Ayrıca BRCA1 veya BRCA2'deki germ hattı (germline) ve so-

matik fonksiyon kaybedici mutasyonlar veya BRCA1'in promotör metilasyonu söz konusudur.

Müsinöz adenokarsinom, en olası şekilde adenom-borderline tümör-karsinom dizisi ile gelişmektedir. KRAS mutasyonu (%75'e varacak kadar) ve TP53 mutasyonu eksikliği müsinöz tümörlerde sıktır. Endometrioid adenokarsinomda Wnt/CTNNB1 (beta-catenin) mutasyonları sıktır. Düşük dereceli endometrioid karsinomlarda PIK3CA (phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase, catalytic subunit alpha)/PTEN (phosphatase and tensin homolog) genlerinde görülen fonksiyon kaybedici mutasyonlar sıktır (15). Aksine, yüksek dereceli endometrioid karsinomlar TP53 mutasyonlarını barındırırken, CTNNB1, PIK3CA ve PTEN mutasyonları görülmemektedir (15). PIK3CA mutasyonları en sık berrak hücreli karsinomda görülürler. Güncel çalışmalar, ARID1A (AT-rich interactive domain 1A (SWI-like)) tümör süpresör geninin berrak hücreli ve endometrioid adenokarsinomlarda ve endometriozis-ilişkili ovaryan kanserlerde sıklıkla bozulduğunu ortaya çıkarmıştır. ARID1A, DNA hasarı varlığında hücre siklusu arrestine ve hücre ölümüne gidişi sağlayan kromatinin yeniden biçimlenmesinde (remodelling) rol oynamaktadır. ARID1A genindeki fonksiyon kaybedici mutasyonlar, hasarlı DNA'nın replikasyonu veya tamirinde oluşabilecek hatalar nedeniyle karsinogeneze yatkınlıkla sonuçlanabilirler. Tüm atipik endometriozis ve atipik olmayan endometriozislerin %86'sında ARID1A ekspresyonu kaybolmuştur (20). Bu veriler ARID1A ekspresyon kaybının endometriozis-atipik endometriozis geçişinin çok erken bir aşamasında gerçekleştiğine işaret etmektedir (21). Endometriozis-ilişkili ovaryan kanserlerden, berrak hücreli kanserler; sık olarak ARID1A ve PIK3CA gen mutasyonlarını ve PPP2R1A (protein phosphatase 2, regulatory subunit A, alpha) ve KRAS ılımlı mutasyonlarını içerirken (20,21), endometrioid kanserde PTEN, CTNNB1 ve KRAS mutasyonları görülmektedir (22,23). Araştırmacılar, endometriozis-ilişkili ovaryan kanser örneklerinde sürücü (driver) tek bir mutasyon saptamayı başaramamışlardır. Kanser gelişimi, hücrelerin ARID1A, PPP2R1A, PIK3CA, PTEN, KRAS veya Wnt/CTNNB1 genlerini içeren bir dizi mutasyona uğradığı çok basamaklı bir süreçte gerçekleşmektedir. Bu mutasyonlar endometriozis-ilişkili ovaryan karsinogenez için anlamı bir etken olabilir. Ancak henüz cevaplanması gereken birçok soru vardır. Bu model, kazanımlarından sonra karsinogenezi yerleşik kılan ek mutasyonlar olduğu varsayımıyla hareket etmektedir.

Atipik endometriozis ile berrak hücreli ve endometrioid karsinom arasında yakın ilişki tespit edilmiştir (24). Atipik endometriozis ve ERONlar (Endometriozis-related ovarian neoplasms); PTEN mutasyonları

(25), ARID1A mutasyonları (26), HNF-1b'nin upregülasyonu gibi moleküler değişimleri paylaşırlar (27).

Berrak hücreli ovaryan tümörlerin ER ve PR (östrojen ve progesteron reseptörleri) içermemesinden dolayı, berrak hücreli ovaryan karsinoma dönüşen endometriozis karsinogenetik süreç sırasında hormon bağımsızdır (24).

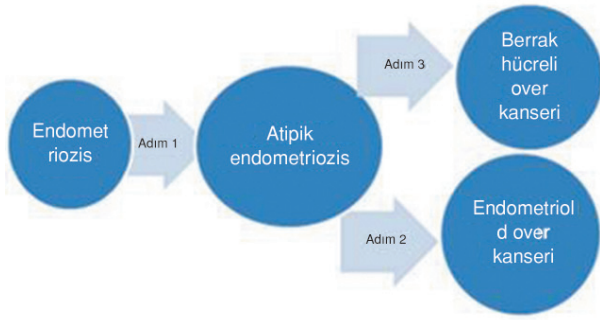
ARID1A mutasyonları berrak hücreli tümörlerde ve bitişik atipik endometriozis alanlarında belirlenirken, uzak endometriozis lezyonlarda saptanmazlar (26). Bu nedenle, bu mutasyonlar karsinogenezde erken bir etkinliği ifade ederler. BAF250a protein ekspresyon kaybı, endometriozisin malign dönüşümü için kullanışlı bir marker olabilir. Samartzis ve arkadaşları (28), immünohistokimyasal boyamada BAF250a eksikliğini, 20 endometriomalının üçünde (%15) ve 22 derin infiltratif endometriozislinin birinde (%5) görürken; 16 peritoneal endometriozisli vakanın ve 30 ötopik endometriom örneklemezinin hiçbirinde gözlemlememişlerdir. Bu konudaki çalışmaların büyük kısmı, endometriozisli kadınlarda özellikle endometrioid ve berrak hücreli karsinomlar olmak üzere, spesifik ovaryan karsinom alt tiplerinde artmış risk tanımlamışlardır (24).

Yirmi vaka-kontrol çalışması ve 15 kohort çalışmasını içeren ve endometriozis-ilişkili ovaryan neoplazmlarda (ERONlar) ile non-ERONları karşılaştıran güncel bir meta-analiz endometrioid ve berrak hücreli karsinomların, ERONlarda (nispi risk- (RR) 1.759, 95% CI 1.551-1.995) non-ERONlara göre (nispi risk- (RR) 2.606, 95% CI 2.225-3.05) daha yüksek olduğunu, seröz karsinomun ERONlarda daha az görüldüğünü (RR 0.733; 95% CI 0.617- 0.871), müsinöz karsinomun her iki grupta benzer insidansa sahip olduğunu bulmuştur (25).

Maeda ve Shi'ye göre (29), sıklıkla ER, PR, CA125 ve vimentin eksprese eden ve serö-müsinöz BOT (SMBT) olarak da adlandırılan endoservikal benzeri müsinöz BOT, mikst Mülleryan fenotipe sahiptir ve muhtemel endometriozis kistten kaynaklanırlar. Tüm müsinöz BOT'ların yaklaşık %15'ini oluşturan SMBT'lerin, ERON'lara mensup olduğu düşünülmektedir.

ENDOMETRİOZİS İLİŞKİLİ OVARYAN KANSERLERİN PATOGENEZİ

Epidemiyolojik çalışmalar endometriozisle yüksek epitelial ovaryan kanser riski arasında bir ilişkiye işaret etmektedir. Genom üzerinden ilişkilendirme çalışmaları endometriozisin ovaryan kanser ile birçok genetik özellik paylaştığını göstermektedir. Aynı patofizyoloji (immün değişiklikler, fazla oksidatif stres ve inflamasyon, östrojen fazlalığı ve steroid hormon etkileşimleri) endometriozisin progresyonunu ve ovaryan kansere



Şekil 1 • Karsinojenik yollar.

dönüşümünü yönetmektedir. Bu olaylar, bazı endometriozislerin malign transformasyona uğradığını göstermektedir. Ovaryan kanser prekürsör lezyonları, bu histolojik alt grupların yaklaşık %50'sinde tespit edilen, atipik endometriozis olarak bilinmektedir. Birçok araştırmacı atipik endometrioziste invaziv epitelyal malignansi olasılığının ortaya çıktığı konusunda hemfikirdir (30–32).

Endometriozisin kansere dönüşümü tek bir yolağı takip eden bir süreç değildir. Her farklı histolojik alt türü klinik ve genetik olarak kendine özgüdür. Endometriozisin malign transformasyonu üç grupta sınıflandırılır: (i) epitelyal ovaryan kanserler (endometrioid adenokarsinom ve berrak hücreli karsinom), (ii) diğer Mülleryan tip tümörler (Mülleryan tip müsinöz borderline tümörleri ve seröz borderline tümörler) ve (iii) adenosarkom ve endometrial stromal sarkom (18).

Güncel moleküler çalışmalar, endometriozisin endometriozis-ilişkili ovaryan kanserler ile bağlantısını; inflamasyon, oksidatif stres ve hiperöstrojenizm ile ilişkili yolak ve ağlar vasıtasıyla ortaya koymaya çalışmaktadır (Şekil 1) (33,34).

İnflamasyon ve İmmünite

Endometriozis, perineal talk kullanımı ve asbest maruziyeti ile artarken, aspirin ve NSAID'lerin kullanımı ile azalmaktadır. Ovulasyon, endometriozis ve talk kullanımı ovaryan yüzey epitelinin ve pelvik peritonun inflamatuvar yanıtlarıyla ilişkili olabilir ve bu durum ovaryan dokunun yeniden oluşumuna, proliferasyonuna ve tümör oluşumuna sebebiyet verebilir. Bu risk faktörleri, persistan pelvik inflamasyonun ovaryan kanser riskinde rol oynadığı görüşünü desteklemektedir (35). Genel olarak, kronik inflamasyonun birçok kanserde rolü vardır; mide kanseri (*Helicobacter pylori* enfeksiyonu), kolorektal kanser (ülseratif kolit ve Chron hastalığı), akciğer kanseri (tütün kullanımı ilişkili kronik inflamasyon), malign mezotelyoma ve asbest maruziyeti ile ilişkili akciğer kanseri, hepatoselüler karsinoma (hepatit B ve C enfeksiyonu), ovaryan kanser (uzun süreli endometriozis yüküsü) ve daha fazlası sayılabilir.

Kalıtılabilir bağışıklık hakkındaki yeni gelişmeler, inflamasyonla uyarılan karsinogenezin altında yatan moleküler mekanizmalar için ışık tutmaktadır. Kalıtılabilir bağışıklık; toll-like reseptörleri (TLRs), Nod-like reseptörleri (NLRs), RIG-like reseptörleri (RLRs), ve sitozolik DNA reseptörlerini içeren kalıp tanıma reseptörleri (pattern-recognition receptors - PRRs) ağı sayesinde oluşmaktadır. TLRs çevresel uyarıcılar ile doğuştan gelen bağışıklık arasındaki etkileşimlere aracılık eder ve inflamatuvar sinyalleri tetiklerler. TLRs sadece konak defansında mikrobiyal enfeksiyonlara karşı konak defansında yer almaz, aynı zamanda tümöral hücre büyümesinde ve karsinogenezin uyarılmasında rol oynarlar. Endometrioziste PRRs aşırı-ekspresyonu, kronik inflamasyon yollarını uyarır, endometriozis proliferasyonunu hızlandırır ve daha sonradan da karsinogeneze sebep olurlar (36).

Oksidatif Stres

Menstruasyon süresince pelviste, peritonda ve overde kronik inflamasyon ve oksidatif stres oluşur. Kadın üreme sistemi; proteinlere, lipitlere ve DNA yapısına zarar veren reaktif oksijen türlerinin (ROS) zararlı etkilerine karşı hassastır. ROS'un net emisyonu, serbest radikallerin üretimi (prooksidatif süreç) ve antioksidanlar tarafından yok edilmeleri (antioksidan savunma süreci) arasındaki denge tarafından belirlenmektedir. Oksidatif stres endometriozisin ilerlemesi için kilit faktördür.

Endometriotik kistler ve peritoneal kavitenin içerisinde tekrarlayan kanamalar; hem ve demir birikimi, Fenton reaksiyonu altında ROS oluşturma vasıtasıyla ovaryan kanser gelişiminde rol oynamaktadır (37,38). Aşırı demir, serbest radikallerle indüklenen kromozomal instabilite aracılığıyla kanser riskini attırmaktadır. Endometriozise bağlı kanama ile uyarılan persistan oksidatif stres, karsinogenez ile ilişkili olabilmektedir.

Güncel çalışmalar, berrak hücreli karsinomları (CCC) berrak hücreli olmayan karsinomlardan ayırt eden gen grupları belirlemiştir; CCC'da spesifik bir transkripsiyon faktörü olan hepatosit nükleer faktör-1beta (HNF-1beta)'nın ekspresyonu doğrulanmıştır ve genetik değişikliklerin oksidatif stres durumunda söz konusu olabileceği ortaya konmuştur (39). HNF-1beta, ovaryan CCC'da anlamlı şekilde upregüle edilmiştir ve CCC olmayan karsinom örneklerinde ekspresyonu nadiren görülmektedir (40). CCC'a hassasiyet genlerinden %87'si redoks ilişkili genlerdir. Ayrıca anti oksidan ve detoksifikasyon enzimlerini de içermektedirler (39). CCC, örneklerinde upregüle edilmiş genlerden %41'i HNF-1beta'nın hedefleridir (41). HNF-1beta'nın anti-apoptosis, detoksifikasyon, sağkalım, hücre siklusu regülasyonu ve glikojen sentezinde rol oynadığı düşünül-

mektedir. Endometriozis vakalarının %60'ı aşırı HNF-1beta ekspresyonu göstermektedir (42).

Endometriozis, oksidatif stresle baş edebilmek için adaptif mekanizmalar geliştirmiştir. Aşırı kanama ve demir, endometriotik hücre büyümesine zararlı etkileri olan aşırı oksidatif strese yol açabilir. Endometriotik hücreler, ROS'leri detoksifiye etmek ve oksidatif stres koşulları altında sağ kalabilmek için daha fazla HNF-1beta üretimi gösterirler. HNF-1beta, hücre ölümüne sebep olmadan DNA hasar yanıtını başlatmada ve hücre siklusu arrestinin düzenlenmesinde önemli rol oynamaktadır. HNF-1beta, upregülasyonu demirle indüklenen genomik instabilitenin birikmesi için yeterlidir ve artmış hücre geçişi bu süreci ilerletip birikime katkıda bulunabilir. Demir maruziyeti nedeniyle genomik instabilite daha da artabilir ve karsinogenez ile sonuçlanabilir. Endometriotik hücreler, oksidatif stresle baş etmek için etkili yollar geliştirmiştir. Görüldüğü kadarıyla stres dönemlerinde, asgari bir grup korunma mekanizmalarını ve geçici olarak HNF-1beta gibi bazı anahtar genleri devreye sokarak hayatta kalırlar.

Östrojen

Endometriozis ve endometrioid adenokarsinom benzer bir hormonal mekanizmaya sahiptir. Hiperöstrojenizm, östrojene bağlı lezyonların gelişimine neden olan ortak bir bulgudur ve endometriozisten kanser gelişimi için önemli bir risk faktörüdür (43). Overlerin ve endometrium dokusunun endometrioid adenokarsinomu, aşırı endojen ve egzogen östrojene mazur kalma durumunda gelişirler. Östrojen, hücre bölünmesine yol açar ve kanserde sıklıkla disregüle olan PI3K ve MAPK çoğalma kanallarını aktive eder.

Östrojenin, rastgele genetik hataların birikmesi ve artan telomeraz aktivitesi yoluyla endometrial tümörigenezin erken evrelerine katkıda bulunacağı düşünülmektedir. Genomik ve non-genomik östrojen reseptör sinyal yolları, üreme sisteminde veya dışında tümör oluşum ve gelişiminde rol oynarlar. Overin endometrioid adenokarsinomu ER için büyük oranda pozitifdir. Fakat östrojen ve endometrial karsinogenez arasındaki moleküler bağlantı iyi anlaşılmamıştır. Öte yandan, CCC için özellikle ER ekspresyonu negatiftir ve östrojenden bağımsızdır. Demir aracılı ROS oksidatif olarak genomik DNA'yı değiştirir ve bunun sonucunda promotör bölgede DNA metilasyonu, histon deasetilasyonu, hem ve demir bağlanması, kromatin yeniden oluşumu ve ubikülin ligaz aktivitesi gibi yollarla ER azalmasına yol açabilirler (44,45). ER'nin esas olarak aberant DNA metilasyonu yoluyla inaktif olduğu düşünülmektedir (46). Östrojen fonksiyonunun kaybı, CCC ilerlemesinde bir dönüm noktası olabilir.

Endometriozis ve Kanser

Endometriozise bağlı overyan kanser, karsinogenezde iki yola sahiptir. Bunlar; endometrioid morfolojili östrojen bağımlı karsinogenez ve östrojenden bağımsız, berrak hücre morfolojili, oksidatif strese bağlı karsinogenezdir (47).

Endometriozisin, overyan kansere yol açma riski %0,3-0,8 oranındadır (48). Öte yandan, endometriozisin menopoza girmemiş kadınların %10-%15'i ve infertilite tanılı kadınların %30-%50'sini etkilediği göz önüne alındığında ERON'un (Endometriozis-ilişkili overyan kanser) klinik özelliklerinin anlaşılmasının, korunma stratejileri, erken teşhis ve özel tedavilerin geliştirilmesinin önemi ortaya çıkmaktadır.

Bu alanda yapılan çalışmalar teşhis esnasında, ERON hastaların diğer overyan karsinomlu hastalara göre daha genç olduğunu, tümörlerinin daha erken evrede ve daha düşük dereceli ortaya çıktığını ortaya koymaktadır (48). Yakın dönemde yapılan bir çalışmada ERON teşhisi konulan hastaların diğer over kanseri hastalarına göre altı yaş daha genç ve %35'nin premenopozal dönemde olduğu gösterilmiştir. Mangili ve ark.'da, ERON'lu hastaların ortalama teşhis yaşını 55, ERON olmayan hastaların yaşını ise 62 olarak bulmuştur (P=0.03) (48).

Overyan kanserin FIGO evresi ve derecesi, beş yıllık sağkalım oranlarıyla anlamlı bir şekilde koreledir. Eldeki veriler ERON'un daha erken evrede ve daha düşük dereceli olarak teşhis edildiğine işaret etmektedir (48). Overyan kanserde erken aşama ve düşük derece beş yıl içinde hayatta kalma oranını yükselttiği için ERON'un teşhisi hasta için daha iyi bir klinik sonuç anlamına gelebilir. Davis ve ark.'nın yakın dönemde yaptığı bir çalışmada, ERON'lu hastalar ile en yaygın overyan tümör olan papiller seröz histolojili hastalar karşılaştırmıştır (49). Bu çalışmanın bulguları ERON'lu hastaların daha erken aşamada (I/II) daha düşük derecede ve daha genç yaşta teşhis edildiklerini ve tekrarlama olasılığının daha düşük olduğunu göstermiştir. Benzer şekilde I/II. derece tümörler ERON'lu hastalarda diğer overyan tümörü hastalarına göre daha sık bulunmaktadır (49). Yukarıda özetlendiği üzere, çoğu çalışma ERON'nin daha genç yaş, daha erken evre ve düşük derecede teşhis edildiğini göstermektedir. Bu olumlu işaretlere rağmen, kanserin evresi kontrol edildikten sonra, ERON'lu ve ERON'lu olmayan hastaların beş yıllık yaşam oranları arasında bir fark bulunmamaktadır (48,49).

Endometriozis sonucunda oluşan overyan kanserlerin bazı özel karakteristikleri vardır. Bunlardan bazıları; endometrioid veya berrak hücreli sitolojiye sahip olmaları, diğer overyan kanser tiplerinden daha önce tanınması ve daha iyi prognoza sahip olmalarıdır (49). Buna

karşın, endometriozisin kanser sağkalımında prognostik bir faktör olup olmadığı açık değildir. Bir taraftan, bazı çalışmalarda; endometriozis ile sağkalım arasında tanımlayıcı bir ilişki bulunmamıştır (49). Diğer taraftan, büyük bir İsveç çalışmasında kombine edildiği tüm malignansilerde, endometriozisli kadınlarda daha iyi sağkalım süreleri saptanmıştır. Meme ve ovaryan kanser vakalarında, bu sağkalım süreleri göze daha çok çarpmaktadır (49). Hem tek taraflı ooforektominin hem de tüm görülebilen endometriozis lezyonlarının radikal eksizyonunun koruyucu etkisi tanımlanmıştır (49). Ovaryan kanser riskleri ve prognozu hakkındaki en güncel meta-analiz; endometriozisin artmış ovaryan kanser riskiyle güçlü bir ilişkisi olduğunu ve bu kanserlerin düşük dereceli tiplere ve spesifik histolojilere eğilimli olduğunu göstermiştir (49). Her iki hastalık ilerleyici ve östrojen bağımlıdır. Sıklıkla geç menopozla ve infertilite ile ilişkilidir. Ek olarak, tubal ligasyon, histerektomi ve progesteron tedavisi her iki hastalığın insidansında azaltabilmektedir (49).

Patolojik çalışmalar; normal endometriotik kist epitelinden, invaziv endometrioid veya berrak hücreli karsinoma olan tümör progresyonundaki ardışık basamakların oluşturduğu bir morfolojik dizi tespit etmiştir (44,48). Endometriozisin malign transformasyonunda en erken basamak olduğu düşünülen atipik endometriozis; eozinofilik sitoplazma, orta ile belirgin derecede pleomorfizm gösteren hiperkromatik veya geniş nükleus, artmış nükleer/sitoplazma oranı, hüresel kalabalıklaşma, tabakalaşma veya tufting gösteren sitolojik atipi ile karakterizedir (49). Endometriozis içinde önceden alınan biopsi sonucuna göre atipi içeren kadınların, aynı overde birkaç yıl sonra berrak hücreli veya endometrioid karsinom geliştirdiği saptanmıştır. Bu durum, iki hastalık arasındaki kronolojik ilişkiyi de onaylamaktadır (49). Tanase ve ark. (44), endometriozis nedeniyle üç kere laparoskopiyeye girmiş ve üçüncü operasyonda grade I endometrioid karsinom tanısı alan bir hastayı olgu olarak bildirmişlerdir. Önceki laparoskopilerden toplanan örneklerle yapılan histolojik derleme, atipik endometriozis varlığını ortaya koymuş ve bu sebepten hastalık, benign bir endometriotik kistden atipik endometriozise ve en sonunda da 10 yıl içinde endometrioid karsinoma ilerlediği izlenimini vermiştir.

Sonuç

Endometriozisli kadınların ovaryan kanser geliştirmede artmış risk altında oldukları düşünülmeli ve dikkatli olunmalıdır. Endometriotik kistlerin %1-3'ünde gözlenen atipik endometriozis, çoğu ovaryan endometrioid ve berrak hücreli karsinom için öncül lezyondur. En-

dometriozisli kadınlar için bu malignansileri geliştirme riski dört kat fazladır.

CTNNB1, PTEN, ARID1A ve PIK3CA genlerinin mutasyonları, ayrıca HNF-1b'nin upregülasyonu, ERONların patogenezinde büyük rol oynamaktadırlar. BAF250a protein ekspresyon kaybı, endometriozisin malign dönüşümü için kullanışlı bir marker olabilir.

Endometriozisle ilişkili over-dışı malignansiler nadirdir. Endometriozis – ovaryan kanser dönüşümünün altında yatan mekanizma kesin olarak belirlenememiştir ve endometriozisin anlaşılmasında ve tedavisinde yeni yaklaşımlara ihtiyaç vardır.

REFERANSLAR

1. Giudice LC, Kao LC. Endometriosis. *Lancet*. 2004; 364:1789-99.
2. Figueira PG, Abrao MS, Krikun G, Taylor HS. Stem cells in endometrium and their role in the pathogenesis of endometriosis. *Ann N Y Acad Sci*. 2011;1221:10-7.
3. Munksgaard PS, Blaakaer J. The association between endometriosis and ovarian cancer: a review of histological, genetic and molecular alterations. *Gynecol Oncol*. 2012;124:164-9.
4. Somigliana E, Vigano' P, Parazzini F, Stoppelli S, Giambattista E, Vercellini P. Association between endometriosis and cancer: a comprehensive review and a critical analysis of clinical and epidemiological evidence. *Gynecol Oncol*. 2006;101(2):331-41.
5. Dinulescu DM, Ince TA, Quade BJ, Shafer SA, Crowley D, Jacks T. Role of K-ras and Pten in the development of mouse models of endometriosis and endometrioid ovarian cancer. *Nat Med*. 2005;11:63-70.
6. Brinton LA, Gridley G, Persson I, Baron J, Bergqvist A. Cancer risk after a hospital discharge diagnosis of endometriosis. *Am J Obstet Gynecol*. 1997;176:572-9.466 H. Kobayashi
7. Brinton LA, Lamb EJ, Moghissi KS, et al. Ovarian cancer risk associated with varying causes of infertility. *Fertil Steril*. 2004;82:405-14.
8. Kobayashi H, Sumimoto K, Moniwa N, et al. Risk of developing ovarian cancer among women with ovarian endometrioma: a cohort study in Shizuoka. *Jpn Int J Gynecol Cancer*. 2007;17:37-43.
9. Kobayashi H, Sumimoto K, Kitanaka T, et al. Ovarian endometrioma—risks factors of ovarian cancer development. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2008;138:187-93.
10. Borghese B, Barbaux S, Mondon F, et al. Research resource: genome-wide profiling of methylated promoters in endometriosis reveals a subtelomeric location of hypermethylation. *Mol Endocrinol*. 2010;24:1872-85.
11. Evian Annual Reproduction (EVAR) Workshop Group 2010, Fauser BC, Diedrich K, Bouchard P, et al. Contemporary genetic technologies and female reproduction. *Hum Reprod Update*. 2011;17:829-47.
12. Nasu K, Kawano Y, Tsukamoto Y, Takano M, Takai N, Li H, Furukawa Y, Abe W, Moriyama M, Narahara H. Aberrant DNA methylation status of endometriosis: epigene-

- tics as the pathogenesis, biomarker and therapeutic target. *J Obstet Gynaecol Res.* 2011;37:683–95.
13. Borghese B, Santulli P, He'quet D, Pierre G, de Ziegler D, Vaiman D, Chapron C. Genetic polymorphisms of DNMT3L involved in hypermethylation of chromosomal ends are associated with greater risk of developing ovarian endometriosis. *Am J Pathol.* 2012;180:1781–6.
 14. Wu Y, Strawn E, Basir Z, Halverson G, Guo SW. Promoter hypermethylation of progesterone receptor isoform B (PR-B) in endometriosis. *Epigenetics.* 2006;1:106–11. 17
 15. Kurman RJ, Shih IM. Molecular pathogenesis and extra-ovarian origin of epithelial ovarian cancer—shifting the paradigm. *Hum Pathol.* 2011;42:918–31.
 16. Goodman MT, Shvetsov YB. Incidence of ovarian, peritoneal, and fallopian tube carcinomas in the United States, 1995–2004. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2009;18:132–9.
 17. Haruta S, Furukawa N, Yoshizawa Y, Tsunemi T, Nagai A, Kawaguchi R, Tanase Y, Yoshida S, Kobayashi H. Molecular genetics and epidemiology of epithelial ovarian cancer. *Oncol Rep.* 2011;26:1347–56.
 18. Higashiura Y, Kajihara H, Shigetomi H, Kobayashi H. Identification of multiple pathways involved in the malignant transformation of endometriosis. *Oncol Lett.* 2012;4:3–9. 22
 19. Ness RB, Cramer DW, Goodman MT, Kjaer SK, Mallin K, Mosgaard BJ, Purdie DM, Risch HA, Vergona R, Wu AH. Infertility, fertility drugs, and ovarian cancer: a pooled analysis of case-control studies. *Am J Epidemiol.* 2002;155:217–24.
 20. Wiegand KC, Shah SP, Al-Agha OM, Zhao Y, Tse K, Zeng T, Senz J, McConechy MK, Anglesio MS, Kalloger SE, Yang W, Heravi-Moussavi A, Giuliany R, Chow C, Fee J, Zayed A, Prentice L, Melnyk N, Turashvili G, Delaney AD, Madore J, Yip S, McPherson AW, Ha G, Bell L, Fereday S, Tam A, Galletta L, Tonin PN, Provencher D, Miller D, Jones SJ, Moore RA, Morin GB, Oloumi A, Boyd N, Aparicio SA, Shih IM, Mes-Masson AM, Bowtell DD, Hirst M, Gilks B, Marra MA, Huntsman DG. ARID1A mutations in endometriosis-associated ovarian carcinomas. *N Engl J Med.* 2010;363:1532–43.
 21. Yamamoto S, Tsuda H, Takano M, Tamai S, Matsubara O. Loss of ARID1A protein expression occurs as an early event in ovarian clear-cell carcinoma development and frequently coexists with PIK3CA mutations. *Mod Pathol.* 2012;25:615–24.
 22. Kolasa IK, Rembiszewska A, Janiec-Jankowska A, Dansonka-Mieszkowska A, Lewandowska AM, Konopka B, Kupryjan'czyk J. PTEN mutation, expression and LOH at its locus in ovarian carcinomas. Relation to TP53, K-RAS and BRCA1 mutations. *Gynecol Oncol.* 2006;103:692–7.
 23. Palacios J, Gamallo C. Mutations in the beta-catenin gene (CTNNB1) in endometrioid ovarian carcinomas. *Cancer Res.* 1998;58:1344–7.
 24. Lassus H, Pasanen A, Bützow R. Is endometriosis a pre-malignant condition to ovarian carcinoma? *Duodecim.* 2015;131(19):1777-84.
 25. Kobayashi H, Sugimoto H, Onishi S, Nakano K. Novel biomarker candidates for the diagnosis of ovarian clear cell carcinoma. *Oncol Lett.* 2015 Aug;10(2):612-618
 26. Wiegand KC, Shah SP, Al-Agha OM, et al. ARID1A mutations in endometriosis-associated ovarian carcinomas. *N Engl J Med.* 2010 Oct 14;363(16):1532-43.
 27. Takeda T, Banno K, Okawa R, et al. ARID1A gene mutation in ovarian and endometrial cancers. *Oncol Rep.* 2016 Feb;35(2):607-13
 28. Samartzis EP1, Samartzis N, Noske A, et al. Loss of ARID1A/BAF250a-expression in endometriosis: a biomarker for risk of carcinogenic transformation? *Mod Pathol.* 2012 Jun;25(6):885-92.
 29. Maeda D, Shih IM. Pathogenesis and the role of ARID1A mutation in endometriosis-related ovarian neoplasms. *Adv Anat Pathol.* 2013 Jan;20(1):45-52.
 30. Ogawa S, Kaku T, Amada S, et al. Ovarian endometriosis associated with ovarian carcinoma: a clinicopathological and immunohistochemical study. *Gynecol Oncol.* 2000;77:298–304.
 31. Ballouk F, Ross JS, Wolf BC. Ovarian endometriotic cysts. An analysis of cytologic atypia and DNA ploidy patterns. *Am J Clin Pathol.* 1994;102:415–9.
 32. Sato N, Tsunoda H, Nishida M, et al. Loss of heterozygosity on 10q23.3 and mutation of the tumor suppressor gene PTEN in benign endometrial cyst of the ovary: possible sequence progression from benign endometrial cyst to endometrioid carcinoma and clear cell carcinoma of the ovary. *Cancer Res.* 2000;60:7052–6.
 33. 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;14:2929–35.
 34. Worley MJ, Welch WR, Berkowitz RS, Ng SW. Endometriosis-associated ovarian cancer: a review of pathogenesis. *Int J Mol Sci.* 2013;14:5367–79.
 35. Ness RB, Grisso JA, Cotteau C, et al. Factors related to inflammation of the ovarian epithelium and risk of ovarian cancer. *Epidemiology.* 2000;11:111–7.
 36. Yamada Y, Shigetomi H, Onogi A, et al. New insights into pattern recognition receptors and their ligands in gynecologic pathologies. *Hum Immunol.* 2011;72:213–8.
 37. Yamaguchi K, Mandai M, Toyokuni S, et al. Contents of endometriotic cysts, especially the high concentration of free iron, are a possible cause of carcinogenesis in the cysts through the iron-induced persistent oxidative stress. *Clin Cancer Res.* 2008;14:32–40.
 38. Kobayashi H, Yamada Y, Kanayama S, et al. The role of hepatocyte nuclear factor-1beta in the pathogenesis of clear cell carcinoma of the ovary. *Int J Gynecol Cancer.* 2009;19:471–9.
 39. Kajihara H, Yamada Y, Kanayama S, et al. Clear cell carcinoma of the ovary: potential pathogenic mechanisms. *Oncol Rep.* 2010;23:1193–203.
 40. Tsuchiya A, Sakamoto M, Yasuda J, et al. Expression profiling in ovarian clear cell carcinoma: identification of hepatocyte nuclear factor-1 beta as a molecular marker and a possible molecular target for therapy of ovarian clear cell carcinoma. *Am J Pathol.* 2003;163:2503–12.
 41. Kobayashi H, Kajiwara H, Kanayama S, et al. Molecular pathogenesis of endometriosis-associated clear cell carcinoma of the ovary. *Oncol Rep.* 2009;22:233–40.

42. Kato N, Sasou S, Motoyama T. Expression of hepatocyte nuclear factor-1beta (HNF-1beta) in clear cell tumors and endometriosis of the ovary. *Mod Pathol.* 2006;19:83–9.
43. Zanetta GM, Webb MJ, Li H, Keeney GL. Hyperestrogenism: a relevant risk factor for the development of cancer from endometriosis. *Gynecol Oncol.* 2000;79:18–22.
44. Tanase Y, Yamada Y, Shigetomi H, et al. Modulation of estrogenic action in clear cell carcinoma of the ovary. *Exp Ther Med.* 2012;3:18–24.
45. Swedenborg E, Power KA, Cai W, Pongratz I, Ru"egg J. Regulation of estrogen receptor beta activity and implications in health and disease. *Cell Mol Life Sci.* 2009;66:3873–94.
46. Suzuki F, Akahira J, Miura I, et al. Loss of estrogen receptor beta isoform expression and its correlation with aberrant DNA methylation of the 5'-untranslated region in human epithelial ovarian carcinoma. *Cancer Sci.* 2008;99:2365–72.
47. Mandai M, Yamaguchi K, Matsumura N, Baba T, Konishi I. Ovarian cancer in endometriosis: molecular biology, pathology, and clinical management. *Int J Clin Oncol.* 2009;14:383–91.
48. Mangili G¹, Bergamini A, Taccagni G, et al. Unraveling the two entities of endometrioid ovarian cancer: a single center clinical experience. *Gynecol Oncol.* 2012 Sep;126(3):403-7.
49. Davis M, Rauh-Hain JA, Andrade C, et al. Comparison of clinical outcomes of patients with clear cell and endometrioid ovarian cancer associated with endometriosis to papillary serous carcinoma of the ovary. *Gynecol Oncol.* 2014 Mar;132(3):760-6.