

Diana Mazurek, Wojciech Kwaśniewski,
Wiesława Bednarek, Jan Kotarski,
Grzegorz Polak

I Katedra i Klinika Ginekologii Onkologicznej i Ginekologii UM w Lublinie,
Kierownik: Prof. dr hab. n. med.
Jan Kotarski

Address for correspondence/
Adres do korespondencji:
I Katedra i Klinika Ginekologii
Onkologicznej i Ginekologii
UM w Lublinie,
ul. Staszica 16, Lublin
Tel. 81 5327847, fax 81 5320608,
email: dianamazurek@yahoo.pl

Received: 04.05.2015
Accepted: 29.05.2015
Published: 26.06.2015

STATISTIC STATYSTYKA

Word count Liczba słów	1925/1654
Tables Tabele	0
Figures Ryciny	0
References Piśmiennictwo	75

Endometriosis and the ovarian cancer

Endometrioza a rak jajnika

Review article/Artykuł poglądowy

Summary

Endometriosis is a chronic, benign disease that affects women in their reproductive age. Still it has many common features with cancerous diseases. Numerous researchers have proved the undisputed connection between endometriosis and ovarian cancer. But the mechanics for it and risk factors for this disease becoming malignant remain not fully clarified.

Key words: endometriosis, ovarian cancer

Streszczenie

Endometrioza jest przewlekłą, nie złośliwą chorobą dotykającą kobiety w wieku rozrodczym. Posiada ona jednak wiele cech wspólnych z chorobami nowotworowymi. Liczne badania wykazały niezaprzeczalny związek pomiędzy endometriozą i rakiem jajnika. Jednak mechanizm i czynniki ryzyka zezłośliwienia tego schorzenia nie zostały do końca wyjaśnione.

Słowa kluczowe: endometrioza, rak jajnika

INTRODUCTION

Endometriosis is an estrogen-dependant, chronic disease defined as the presence of endometrium glands and tissues outside the uterus cavity [1,2]. Its occurrence rate is estimated at 5 to 15% of women in reproductive age. Endometriosis is more frequently diagnosed in case of women suffering from chronic pelvic pain syndrome and infertility [3].

The etiology of endometriosis remains not fully known. Three groups of theories are taken into account when explaining its pathogenesis: transplantation, metaplastic and inductive [4-8]. Still it is commonly accepted that this disease has a multi-factor pathogenesis, that links genetic, hormonal and immune system causes. In 1990 Heaps et al. [22], analyzing a group of 195 patients, discovered that endometriosis, in vast majority of cases (78.8%) attacks the ovary, and then pelvis, the retrovaginal fascia, rectum and vagina. Although endometriosis is defined as benign disease, it has some features of cancerous diseases. Similarly to malignant cancers it can produce metastases, include in other tissues, infiltrate them and destroy [9]. In 1925 Samson was the first to document a malignant transformation of this disease, observing under his microscope the development of endometrial cancer from endometrial tissue [10]. Since then the epidemiological research results suggest, that endometriosis increases the risk of invasive, epithelial and endometrial clear-cell ovarian carcinoma [11-21]. Based upon this data, describing patients hospitalized due to endometriosis in Sweden in the years of 1969 till 1983, taking their age and time they suffered from the disease into account, the increased risk of ovarian cancer was observed in endometriosis patients [13]. Similar research was conducted in the USA and Canada, for women with medical history containing many years of the aforesaid disease. The results confirm the increased frequency of malignant ovarian carcinomas in this group of women [23,24]. Nagle et al. [25] based on the research of Australian patients also noted the more frequent occurrence of endometrial and clear cell ovarian carcinoma in case of women suffering from endometriosis. Similar results were obtained in tests of the female population of Japan [11]. The cause for this occurrence remains not fully explained, it most probably concerns patients, who were diagnosed with chocolate cysts. Still it is worth noting, that Danazol, which was used for treating endometriosis, was also found to be an independent factor for development of malignant ovarian cancer [26].

With current research showing connections between endometriosis and ovarian cancer, the mechanism and factors making the disease turn malignant remain not fully explained.

ATYPICAL ENDOMETRIOSIS AS PREDECESSOR OF MALIGNANCY

Clement et al. [27] documented the presence of hyperplasia and cellular atypia. These conditions are frequent-

WSTĘP

Endometrioza jest estrogenozależną, przewlekłą chorobą definiowaną jako obecność gruczołów i zrębu endometrium poza jamą macicy [1,2]. Jej występowanie jest szacowane na 5-15% kobiet w wieku rozrodczym. Endometrioza częściej diagnozowana jest u pacjentek z zespołem bólowym miednicy mniejszej oraz z niepłodnością [3].

Etiologia endometriozy nie została do końca poznana. Wyjaśniając patogenezę choroby brane są pod uwagę trzy grupy teorii: transplantacyjne, metaplastyczne oraz indukcyjne [4-8]. Jednak powszechnie akceptowane jest stanowisko o chorobie posiadającej patogenezę wieloczynnikową łączącą przyczyny genetyczne, hormonalne, immunologiczne. W 1990 roku Heaps i wsp. [22] analizując grupę 195 pacjentek odkryli, że endometrioza w większości przypadków obejmuje jajnik (78,7%), następnie miednicę, przegrodę odbytniczo-pochwową, odbytnicę i pochwę. Chociaż endometrioza jest uważana za chorobę niezłośliwą, posiada wspólne cechy ze schorzeniami nowotworowymi. Podobnie jak nowotwór złośliwy może dawać przerzuty, wszczepiać się w inne tkanki, naciekać je oraz niszczyć [9]. W 1925 roku Samson jako pierwszy udokumentował transformację złośliwą w opisywanej chorobie, obserwując pod mikroskopem proces rozwoju raka endometrialnego z tkanki endometrialnej [10]. Od tamtego czasu wyniki badań epidemiologicznych wskazują, że endometrioza zwiększa ryzyko inwazyjnego nabłonkowego, endometrioidalnego i jasnokomórkowego raka jajnika [11-21]. Na podstawie danych obejmujących pacjentki hospitalizowane z powodu endometriozy w Szwecji w latach 1969-1983 biorąc pod uwagę wiek i czas trwania schorzenia zaobserwowano zwiększone ryzyko rozwoju raka jajnika u pacjentek z endometriozą [13]. Podobne badania zostały przeprowadzone w USA i Kanadzie u kobiet z wieloletnim wywiadem dotyczącym omawianej choroby. Wyniki potwierdziły zwiększoną częstotliwość występowania nowotworu złośliwego jajnika w tej grupie kobiet [23,24]. Nagle i wsp. [25] opierając się na badaniach pacjentek australijskich również odnotowali częstsze występowanie raka endometrialnego i jasnokomórkowego jajnika u kobiet z endometriozą. Podobne wyniki zostały uzyskane w badaniach populacji kobiet japońskich [11]. Przyczyna występowania nie jest do końca wyjaśniona, prawdopodobnie dotyczy pacjentek, u których wykryto torbiele czekoladowe. Jednakże należy zauważyć, że danazol, który był stosowany w leczeniu endometriozy, okazał się niezależnym czynnikiem rozwoju nowotworu złośliwego jajnika [26].

Podczas, gdy obecne badania wykazują związek pomiędzy endometriozą i rakiem jajnika, mechanizm i czynniki ryzyka zezłośliwienia tego schorzenia nie zostały do końca wyjaśnione.

ATYPOWA ENDOMETRIOZA – PREKURSOREM ZŁOŚLIWOŚCI

Clement i wsp. [27] udokumentowali obecność hyperplazji i komórkowej atypii w endometriozie. Powyższe sta-

ly referred to as atypical endometriosis, but should be considered separately. LaGrenade et al [28] published data concerning 5 ovarian tumors (including 3 clear-cell and 2 endometrial) that correlated with atypical endometriosis. In four cases the transition of benign change, through atypical endometriosis and ending with ovarian cancer was observed. Based on other research we should take in consideration, that women with atypical endometriosis of ovary the risk of development of clear-cell cancer appears three years after diagnosis and concerns the same ovary. The above observations were made by Moll et al. [29] giving the chronological correlation between atypical endometriosis and cancer. Similar conclusions were reached by Fukunaga et al. [30] and Ogawa et al. [31]. Summarizing – both atypia of cells and hyperplasia both contribute to the development of endometriosis-related ovarian cancer.

PRE-CANCEROUS CHANGES IN ENDOMETRIOSIS

The endometriosis is commonly perceived as a benign disease, still it has some features common with malignant disease, such as the ability to proliferate in ectopic spots. Previous research concentrated on the potential malignancy of the disease through the analysis of the loss of heterozygosity in suppressor gene. Positive results such as the detection of heterozygosity in genes p53 and p16 were observed in the majority of cases of endometriosis [32-34]. Prowse et al. [53] analyzed 4 cases of endometrial and 6 cases of clear cell tumors co-existing with endometriosis and discovered 22 common losses of heterozygosity. The analysis of the researches indicates that genetic changes connected with this disease occurred in an unforeseen way. The loss of heterozygosity (LOH) in loci 10q 23.3 and the mutation of the suppressor gene of the tumor was observed in case of endometrial ovarian cancer. Sato et al. [34] identified the 10q 23.3 LOH in 13 out of 23 endometrial ovarian cysts and 8 out of 19 endometrial 6 out of 22 clear-cell cancer cases. It does suggest, that the inactivation of the tumor suppressor gene is an early exponent for cancerous transformation of endometriosis.

The mutation or loss of function of p53 suppressor gene in the 17r 13.1 chromosome is essential for the development of ovarian cancer. Bischoff et al. [36] observed that the loss of p53 leads to late stages of endometriosis. And Sainz de la Cuesta et al. [37] discovered the statistically significant over-expression of p53 in a change typical to atypical endometriosis and the ovarian cancer connected with this disease. The pathogenesis of cancer developing on the basis of endometriosis also takes into account the mutations of ARID1A. ARID1A mutations were observed in 55 out of 119 clear-cell cancers (49%) and 10 out of 33 endometrial ovarian cancers (30%). The immune-cell-chemical analyses indicated the lowered expression of the BAF250a protein and its correlation with ARID1A mutation. In case of two patients this mutation and the loss of BAF250a exposition were typ-

ny są często określane jako atypowa endometrioza, ale powinny być rozpoznawane osobno. LaGrenade i wsp. [28] opublikowali dane dotyczące 5 guzów jajnika (w tym 3 jasnokomórkowych i 2 endometrialnych) korelujące z atypową endometriozą. W czterech przypadkach zauważono przemianę zmiany łagodnej poprzez atypową endometriozę do raka jajnika. Bazując na innych badaniach należy zwrócić uwagę, że u kobiet z atypową endometriozą jajnika ryzyko rozwoju raka jasnokomórkowego występuje po trzech latach od rozpoznania choroby w tym samym jajniku. Powyższe obserwacje poczynił Moll i wsp. [29] podając chronologiczną korelację między atypową endometriozą a rakiem. Podobne wnioski w swoich doniesieniach wysnuł Fukunaga i wsp. [30] oraz Ogawa i wsp. [31]. Podsumowując, zarówno komórkowa atypia, jak i hyperplazja przyczyniają się do rozwoju raka jajnika z endometriozą.

ZMIANY PRZEDNOWOTWOROWE ENDOMETRIOZY

Endometrioza jest uważana za chorobę o łagodnym charakterze, jednakże posiada niektóre cechy wspólne ze zmianami złośliwymi, jak zdolność do proliferacji w miejscach ektopowych. Wcześniejsze badania skupione były na potencjalnym zezłośliwieniu schorzenia przez analizę utraty heterozygotyczności w genach supresorowych. Wyniki pozytywne, jak np. detekcja heterozygotyczności w genach p53 oraz p16, były obserwowane w większości przypadków występowania endometriozy [32-34]. Prowse i wsp. [35] analizowali przypadki 4 endometrialnych i 6 jasnokomórkowych nowotworów z współistniejącą endometriozą i odkryli 22 wspólne utraty heterozygotyczności. Analizy badań wskazują, że zmiany genetyczne związane z omawianą chorobą wystąpiły nieprzewidzianie. Utrata heterozygotyczności (LOH) w loci 10q 23.3 i mutacja genu supresorowego guza została zaobserwowana w endometrialnym raku jajnika. Sato i wsp. [34] zidentyfikowali LOH na 10q 23.3 w 13 na 23 torbielach endometrialnych jajnika, 8 z 19 raków endometrioidalnych i 6 z 22 jasnokomórkowych. Sugeruje to, że inaktywacja genu supresorowego guza jest wczesnym wykładnikiem transformacji nowotworowej endometriozy.

Mutacja lub utrata funkcji genu supresorowego p53 na chromosomie 17p 13.1 jest bardzo istotna w rozwoju raka jajnika. Bischoff i wsp. [36] zauważyli, że utrata p53 prowadzi do późnych stadiów endometriozy. Z kolei Sainz de la Cuesta i wsp. [37] odkryli statystycznie znaczącą nadekspresję p53 w przemianie typowej do atypowej endometriozy i raka jajnika związanego z tym schorzeniem. W patogenezie raka rozwijającego się na podłożu endometriozy bierze się również pod uwagę mutacje ARID1A. Mutacje ARID1A były zaobserwowane w 55 z 119 raków jasnokomórkowych (46%) oraz 10 z 33 raków endometrialnych jajnika (30%). Analizy immunohistochemiczne wskazują na zmniejszenie ekspresji białka BAF250a i jego korelację z mutacją ARID1A. U dwóch pacjentek mutacja ta i utrata ekspresji BAF250a były typowe dla guzów i atypowej endometriozy, ale nie

ical for tumors and atypical endometriosis, but were not present in distant endometrial foci [38,39].

Research results for cytokines and chemokines influence were also published for substances like: interleukin-1, cyclooxygenase COX-2, interleukin-8, TNF- α , TGF- β and HNF-1 α , suggesting their role in the pathogenesis of the said tumor [41].

OXIDATIVE STRESS

The oxidative stress participates in the pathogenesis of many diseases. This phenomena is linked with development of cancers, diabetes, cardiovascular and liver diseases, lung fibrosis, neurological changes and the secondary immunodeficiencies [42]. Hem and iron are stored outside the uterus as the result of blocked menstruation and bleeding from ectopic foci of endometriosis, which can lead to induction of oxidative stress and DNA destruction, probably thus increasing the risk of ovarian cancer [43-45]. Yamaguchi et al. [44] discovered that the concentration of free iron in endometrial cysts was markedly higher than in other cysts. The authors also observed the concentration of substances linked with oxidative stress, such as: lactose dehydrogenase, lipid peroxidase, 8-Oxo-2'-deoxyguanosine in endometrial cysts of ovary.

The oxidative stress plays a major role in development and progression of endometriosis leading to carcinogenesis [46-48]. Also Sanches et al. [49] observed that markers of oxidative stress are found in the tissues of cancer-affected ovary. In the context of viral hepatitis the connection between the HNF-1 β factor and the oxidative stress was investigated, which is induced during HCV infections [50-52].

INFLAMMATION

Inflammations can be one of the causes for carcinogenesis. In 1863 Virchow, observing the leukocytes in cancerous tissues observed the connection between inflammation and cancerous transformation. The inflammatory cells and cytokines can stimulate angiogenesis, cell proliferation, halting apoptosis, metastases and production of reactive forms of oxygen (ROS) that induce DNA destruction and mutations and can lead to development of cancer [53,54].

Endometriosis is connected with local inflammatory reaction. The peritoneal fluid of women with this disease frequently has increased number of macrophages, as well as cytokines and chemokines such as: TNF- α , interleukin-1 β , interleukin-6 and interleukin-8 [55]. Acute and chronic inflammatory conditions are classic features of endometriosis. It was observed that inflammation contributes to the development and spreading of ectopic endometrium and forms a link between endometriosis and ovarian cancer [56]. Slater et al. [57] discovered that the interleukin-6 levels were higher in endometriosis, and endometrial cancer, when compared to proper epithelial cells of uterus, thus suggesting that this protein plays

występowały w odległych ogniskach endometrialnych [38, 39].

Opublikowane zostały wyniki badań dotyczące udziału cytokin i chemokin, takich jak interleukina-1, cyklo-oxygenaza COX-2, interleukina-8, TNF- α , TGF- β i interleukina-6, które potwierdzają ich rolę w rozwoju endometriozy i raka jajnika związanego z tym schorzeniem [40]. Inne badania skoncentrowane na raku jasnokomórkowym dowodzą, że transkrypcyjny czynnik jądrowy komórki wątrobowej HNF-1 β odgrywa rolę w patogenezie wyżej wymienionego nowotworu [41].

STRES OKSYDACYJNY

Stres oksydacyjny bierze udział w patogenezie wielu schorzeń. Zjawisko to związane jest z rozwojem nowotworów, cukrzycy, chorób układu krążenia, wątroby, zwłóknienia płuc, zmian neurologicznych oraz zespołu upośledzonego niedoboru odporności [42]. Hem i żelazo gromadząc się poza jamą macicy w wyniku wstecznego miesiączkowania oraz krwawień z ektopowych ognisk endometriozy mogą indukować zjawisko stresu oksydacyjnego oraz niszczenia DNA, prawdopodobnie zwiększając ryzyko raka jajnika [43-45]. Yamaguchi i wsp. [44] odkryli, że koncentracja wolnego żelaza w torbielach endometrialnych była znacznie wyższa niż w pozostałych torbielach. Autorzy również zaobserwowali wyższą koncentrację substancji związanych ze stresem oksydacyjnym takich jak: dehydrogenaza laktozy, peroksydaza lipidowa, 8-hydrokso-2-deoksyguanozyna w torbielach endometrialnych jajnika.

Stres oksydacyjny odgrywa dużą rolę w rozwoju oraz progresji endometriozy prowadząc do karcynogenezy [46-48]. Również Sanchez i wsp. [49] zauważyli w swoich badaniach, że markery stresu oksydacyjnego są znajdowane w tkance nowotworowo zmienionej jajnika. W kontekście wirusowego zapalenia wątroby był badany związek pomiędzy czynnikiem HNF-1 β i stresem oksydacyjnym, który jest indukowany podczas infekcji HCV [50-52].

ZAPALENIE

Stan zapalny może być jedną z przyczyn karcynogenezy. W 1863 roku Virchow, obserwując leukocyty w tkankach nowotworowych, zauważył związek między zapaleniem i transformacją nowotworową. Komórki zapalne i cytokiny mogą stymulować angiogenezę, proliferację komórek, hamowanie apoptozy, przerzuty oraz produkcję reaktywnych form tlenu (ROS), które indukują niszczenie DNA i mutacje oraz mogą prowadzić do rozwoju nowotworów [53,54].

Endometrioza jest związana z miejscową reakcją zapalną. U kobiet z tym schorzeniem płyn otrzewnowy często zawiera zwiększoną liczbę makrofagów, a także cytokin i chemokin, takich jak: TNF- α , interleukina-1 β , interleukina-6 oraz interleukina-8 [55]. Ostre i przewlekłe stany zapalne są klasycznymi cechami endometriozy. Zauważono, że zapalenie przyczynia się do rozwoju i rozprzestrzeniania się ektopowego endometrium i sta-

a role in progression of both diseases. Szlosarek et al. [58] attempted to define the role of TNF- α in the pathogenesis of ovarian cancer. The TNF- α expression was higher in the cancerous cells, when compared to normal, healthy ovarian tissue. Other researchers suggest the higher TNF- α expression during the processes of angiogenesis, cell adhesion or inflammation [59].

ESTROGENS

In numerous researches and reports the authors attempt to define the dependency between hyperestrogenism and malignant tumors of female reproductive organs. Higher estrogens levels play a role in pathogenesis of breast, endometrial and ovarian cancers [60-62]. Hyperestrogenism stimulates the development of endometriosis and seems to be connected with the cancerous transformation of endometrial cysts of the ovary [63-64].

Aromatase catalyzes the conversion of androstenedione and testosterone into estriol and estradiol. This enzyme is not normally present in eutopic endometrium, but the research of Zeitoun et al. [65] indicates the high level of aromatase activity in endometrial foci. The result is the transformation of androgens into estrogens. Other research of Zeitoun et al. [66] observes that the 17 α -hydroxysteroid dehydrogenase type 2, which catalyzes the inactivation of estradiol into estrone is not found in endometriosis foci, but in eutopic endometrium. The estradiol stimulates COX2 increasing PGE 2 synthesis. And the PGE 2 activates aromatase in endometrial changes [65]. The research of O'Donell et al. [67] reports that the activity of estrogens in the cells of ovarian cancer is connected with the alpha estrogen receptor and the beta receptor does not participate in carcinogenesis. In their works Marsuzagi et al. [68] recorded the higher values of alpha receptor than those of beta receptor in foci of active endometriosis, thus suggesting that the alpha receptor can be relevant for the pathogenesis of the aforesaid disease.

The dualist model of development of endometriosis-related ovarian cancer, in which the lowered expression of estrogen receptors is the crucial point for carcinogenesis, differing the occurrence of estrogen-dependant cancer (e.g. endometrial) from estrogen-independent (e.g. clear-cell) forms was proposed by Mandai et al. [69] and Tanase et al. [70].

ENDOMETRIOSIS-RELATED OVARIAN CANCER – FORECASTS

The majority of research and works analyzing the occurrence of ovarian cancer related with endometriosis, including the endometrial and clear-cell types, indicate that the above listed cases of malignant cancers are characterized by higher survival rates of younger patients will lower malignancy grades, when compared to women with co-existing endometriosis [71-74]. The clear-cell cancer has worse prognostics than the endometrial one, especially in Asian countries [75]. During the first, 2010 Clear

nowi ogniwo pomiędzy endometriozą a rakiem jajnika [56]. Slater i wsp. [57] odkryli, że poziom interleukiny-6 był wyższy w endometriozie i raku endometrioidalnym w porównaniu do prawidłowych komórek nabłonkowych macicy, sugerując tym samym, że białko bierze udział w progresji obu schorzeń. Szlosarek i wsp. [58] podjęli próbę sprecyzowania roli TNF- α w patogenezie raka jajnika. Ekspresja TNF- α była wyższa w komórkach nowotworowych w porównaniu do prawidłowej, zdrowej tkanki jajnika. Inne badania wykazują wyższą ekspresję TNF- α w trakcie procesów angiogenezy, adhezji komórek czy zapalenia [59].

ESTROGENY

W licznych badaniach i doniesieniach autorzy próbują określić zależność pomiędzy hiperestrogenizmem a nowotworami złośliwymi żeńskich narządów płciowych. Wyższe wartości estrogenów odgrywają rolę w patogenezie raka piersi, endometrium i jajnika [60-62]. Hiperestrogenizm stymuluje rozwój endometriozy i wydaje się być związany z transformacją nowotworową torbieli endometrialnych jajnika [63-64].

Aromataza katalizuje konwersję androstendionu i testosteronu do estriolu i estradiolu. Enzym ten nie jest obecny w warunkach fizjologicznych w eutopowym endometrium, ale badania prowadzone przez Zeitouna i wsp. [65] wskazują na wysoki poziom aktywności aromatazy w ogniskach endometrialnych. W rezultacie androgeny przekształcają się w estrogeny. W innych badaniach Zeitouna i wsp. [66] zauważono, że enzym dehydrogenaza 17- β -hydroksysteroidowa typu 2, który katalizuje inaktywację estradiolu do estronu, nie występuje w ogniskach endometriozy, ale w eutopowym endometrium. Estradiol stymuluje cyklooksyzogenazę-2 (COX-2) zwiększając syntezę PGE 2. PGE 2 natomiast aktywuje aromatazę w zmianach endometrialnych [65]. Badania O'Donella i wsp. [67] donoszą, że działanie estrogenów w komórkach raka jajnika jest związane z receptorem alfa estrogenu, natomiast receptor beta nie bierze udziału w karcynogenezie. W swoich pracach Matsuzagi i wsp. [68] odnotowali wyższe wartości receptora alfa niż receptora beta w ogniskach aktywnej endometriozy, sugerując tym samym, że receptor alfa może być istotny w patogenezie powyższego schorzenia.

Dualistyczny model rozwoju raka jajnika związanego z endometriozą, w którym zmniejszenie ekspresji receptorów estrogenowych jest kluczowym punktem dla karcynogenezy, różniącym powstawanie raka endometrioidalnego (np. endometrioidalnego) od estrogeniezależnego (np. jasnokomórkowego) było postulowane przez Mandai i wsp. [69] oraz Tanase i wsp. [70].

RAK JAJNIKA ZWIĄZANY Z ENDOMETRIOZĄ – PROGNOZY

Większość badań i prac, które analizują występowanie raka jajnika związanego z endometriozą, uwzględniając typ endometrioidalny i jasnokomórkowy, wskazują, że

Cell Ovarian Carcinoma Session it was decided, that although the patients in lower stages of ovarian cancer advancement have better prognoses than the women in higher stages of development, the high malignancy level of the clear cell type results in worse prognoses [76]. Further understanding of pathogenesis and progression of endometriosis-related cancer, especially of the role played by the oxidative stress is required to prevent carcinogenesis in case of patients suffering from the aforesaid disease [24].

CONCLUSIONS

The relation between endometriosis and endometriosis-related ovarian cancer has been researched for years. The analyses conducted up to this day indicate a significant link between the disease and cancerous changes of ovary. In future this research will allow to fully understand the role of oxidative stress, inflammatory states or steroid hormones in development of ovarian cancer. The above theories are possible, but still not sole causes of cancerous transformation of ectopic endometrium. Better understanding of the pathogenic mechanisms of ovarian cancer connected with a chronic disease in form of endometriosis will allow to develop methods of appropriate prevention of carcinogenesis in women suffering from this disease and also introduction and application of efficient treatment.

The exponents of inflammatory conditions, oxidative stress, iron metabolism or the hyperestrogenism may also form the basis for creation of diagnostic tests and treatment plans, which makes further research of the histological, genetic, molecular changes accompanying endometriosis so essential and recommended.

wyżej wymienione przypadki nowotworów złośliwych posiadają wyższy odsetek przeżycia u młodszych pacjentek z niskim stopniem złośliwości w porównaniu do kobiet bez współistniejącej endometriozy [71-74]. Rak jasnokomórkowy rokuje gorzej niż endometrioidalny, zwłaszcza w krajach azjatyckich [75]. Podczas Pierwszego Sympozjum Raka Jasnokomórkowego Jajnika w 2010 roku uznano, że chociaż pacjentki z niskim stopniem zaawansowania raka jajnika mają lepsze rokowanie niż kobiety z nowotworami w wyższym stadium zachorowania, wysoki stopień złośliwości przypadków typu jasnokomórkowego gorzej rokuje [76]. Dalsze zrozumienie patogenezy i progresji raka jajnika związanego z endometriozą, zwłaszcza roli jaką odgrywa stres oksydacyjny jest konieczne celem prewencji karcynogenezy u pacjentek z wyżej wymienionym schorzeniem [24].

WNIOSKI

Zależność jaka występuje pomiędzy endometriozą a rakiem jajnika związanym z endometriozą jest badana od lat. Przeprowadzone dotychczas analizy wykazują istotny związek między omawianą chorobą a zmianami nowotworowymi jajnika. W przyszłości badania w pełni wyjaśnią jaką rolę odgrywa stres oksydacyjny, stan zapalny czy hormony steroidowe w rozwoju raka jajnika. Powyższe teorie są możliwymi, ale nie jedynymi przyczynami transformacji nowotworowej ektopowego endometrium. Lepsze zrozumienie mechanizmów patogenezy raka jajnika związanego z przewlekłym schorzeniem jakim jest endometrioza, pozwoli na opracowanie metod odpowiedniego zapobiegania karcynogenezy u kobiet z tą chorobą, jak również na wprowadzenie i zastosowanie właściwego i skutecznego leczenia.

Wykładniki stanu zapalnego, stresu oksydacyjnego, metabolizmu żelaza czy hiperestrogenizm mogą również posłużyć jako podstawa do utworzenia testów diagnostycznych i sposobów terapii, dlatego istotne i wskazane jest dalsze badanie i poznawanie histologicznych, genetycznych, molekularnych zmian towarzyszących endometriozie.

References/Piśmiennictwo:

1. Olive DL, Schwartz LB. Endometriosis. *N Engl J Med Jun* 1993; 328: 1759-1769.
2. Giudice LC, Kao LC. Endometriosis. *Lancet* 2004; 364: 1789-1799.
3. Olive DL. Medical therapy of endometriosis. *Semin Reprod Med* 2003; 21: 209-222.
4. Pearce CL, Templeman C, Rossing MA, et al. Association between endometriosis and risk of histological subtypes of ovarian cancer: A pooled analysis of case-control studies. *Lancet Oncol* 2012; 13: 385-394.
5. Gazvani R, Templeton A. New considerations for the pathogenesis of endometriosis. *Int J Gynaecol Obstet* 2002;76:117-126.
6. Halme J, Hammond MG, Hulka JF, et al. Retrograde menstruation in healthy women and in patients with endometriosis. *Obstet Gynecol* 1984; 64: 151-154.
7. Sampson JA. Metastatic or embolic endometriosis, due to the menstrual dissemination of endometrial tissue into the venous circulation. *Am J Pathol* 1927; 3: 93-110.
8. Sainz de la Cuesta R, Eichhorn JH, et al. Histologic transformation of benign endometriosis to early epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1996; 60: 238-244.
9. Vlahos NF, Economopoulos KP, Fotiou S. Endometriosis, in vitro fertilisation and the risk of gynaecological malignancies, including ovarian and breast cancer. *Best Pract Res Clin Obstet Gynecol* 2010; 24: 39-50.
10. Sampson J. Endometrial carcinoma of the ovary, arising in endometrial tissue in that organ. *Arch Surg* 1925; 10: 1-72.
11. 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.
12. Rossing MA, Cushing-Haugen KL, Wicklund KG, et al. Risk of epithelial ovarian cancer in relation to benign ovarian conditions and ovarian surgery. *Cancer Causes Control* 2008; 19: 135-136.
13. Brinton LA, Gridley G, Persson I, et al. Cancer risk after a hospital discharge diagnosis of endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 176: 572-579.
14. 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.
15. Wu AH, Pearce CL, Tseng CC, et al. Markers of inflammation and risk of ovarian cancer in Los Angeles County. *Int J Cancer* 2009; 124: 1409-1415.
16. Merritt MA, Green AC, Nagle CM, et al. Talcum powder, chronic pelvic inflammation and NSAIDs in relation to risk of epithelial ovarian cancer. *Int J Cancer* 2008; 122: 170-176.
17. Melin A, Sparen P, Persson I, et al. Endometriosis and the risk of cancer with special emphasis on ovarian cancer. *Hum Reprod* 2006; 21: 1237-1242.
18. Venn A, Watson L, Bruinsma F, et al. Risk of cancer after use of fertility drugs with in vitro fertilisation. *Lancet* 1999; 354: 1586-1590.
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, 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.
22. Heaps JM, Nieberg RK, Berek JS. Malignant neoplasms arising in endometriosis. *Obstet Gynecol* 1990; 75: 1023-1028.
23. Ness RB, Grisso JA, Cotteau C, et al. Factors related to inflammation of the ovarian epithelium and risk of ovarian cancer. *Epidemiol* 2000; 11: 111-117.
24. Aris A. Endometriosis-associated ovarian cancer: A ten-year cohort study of women living in the Estrie Region of Quebec, Canada. *J Ovarian Res* 2010; 3: 2.
25. Nagle CM, Olsen CM, Webb PM, et al. Endometrioid and clear cell ovarian cancers – A comparative analysis of risk factors. *Eur J Cancer* 2008; 44: 2477-2484.
26. Cotteau CM, Ness RB, Modugno F, et al. Endometriosis and its treatment with danazol or lupron in relation to ovarian cancer. *Clin Cancer Res* 2003; 9: 5142-5144.
27. Clement PB. The Pathology of endometriosis: a survey of the many faces of a common disease emphasizing diagnostic pitfalls and unusual and newly appreciated aspects. *Adv Anat Pathol* 2007; 14: 241-260.
28. LaGrenade A, Silverberg SG. Ovarian tumors associated with atypical endometriosis. *Hum Pathol* 1988; 19: 1080-1084.
29. Moll UM, Chumas JC, Chalas E, et al. Ovarian carcinoma arising in atypical endometriosis. *Obstet Gynecol* 1990; 75: 537-539.
30. Fukunaga M, Nomura K, Ishikawa E, et al. Ovarian atypical endometriosis: its close association with malignant epithelial tumours. *Histopathol* 1997; 30: 249-255.
31. 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.
32. Jiang XX, Hitchcock A, Bryan EJ, et al. Microsatellite analysis of endometriosis reveals loss of heterozygosity at candidate ovarian tumor suppressor gene loci. *Cancer Res* 1996; 56: 3534-3539.
33. Jiang XX, Morland SJ, Hitchcock A, et al. Allelotyping of endometriosis with adjacent ovarian carcinoma reveals evidence of a common lineage. *Cancer Res* 1998; 58: 1707-1712.
34. 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: 7052-7056.
35. Prowse AH, Manek S, Varma R, et al. Molecular genetic evidence that endometriosis is a precursor of ovarian cancer. *Int J Cancer* 2006; 119: 556-562.
36. Bischoff FZ, Heard M, Simpson JL. Somatic DNA alterations in endometriosis: high Frequency of chromosome 17 and p53 loss in late-stage endometriosis. *J Reprod Immunol* 2002; 55: 49-64.
37. Sainz de la Cuesta R, Izquierdo M, Canamero M, et al. Increased prevalence of p53 overexpression from typical endometriosis to atypical endometriosis and ovarian cancer associated with endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004; 113: 87-93.

38. Jones S, Wang TL, Shih I, et al. Frequent mutations of chromatin remodeling gene ARID1A in ovarian clear cell carcinoma. *Science* 2010; 330: 228-231.
39. Guan B, Mao TL, Panuganti PK, Kuhn E, et al. Mutation and loss of expression of ARID1A in uterine low-grade endometrioid carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2011; 35: 625-632.
40. Nezhat F, Datta MS, Hanson V, et al. The relationship of endometriosis and ovarian malignancy: a review. *Fertil Steril* 2008; 90: 1559-1570.
41. Yamaguchi K, Mandai M, Oura T, et al. Identification of an ovarian clear cell carcinoma gene signature that reflects inherent disease biology and the carcinogenic processes. *Oncogene* 2010; 29: 1741-1752.
42. Cerutti PA. Oxy-radicals and cancer. *Lancet* 1994; 344: 862-863.
43. Kobayashi H, Yamada Y, Kanayama S, et al. The role of iron in the pathogenesis of endometriosis. *Gynecol Endocrinol* 2009; 25: 39-52.
44. 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.
45. Kajihara H, Yamada Y, Kanayama S, et al. Clear cell carcinoma of the ovary: Potential pathogenic mechanisms. *Oncol Rep* 2010; 23: 1193-1203.
46. Murphy AA, Santanam N, Parthasarathy S. Endometriosis: A disease of oxidative stress? *Semin Reprod Endocrinol* 1998; 16: 263-273.
47. Ness RB, Cotteau C. Possible role of ovarian epithelial inflammation in ovarian cancer. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 1459-1467.
48. Sanchez M, Torres JV, Tormos C, et al. Impairment of antioxidant enzymes, lipid peroxidation and 8-oxo-2'-deoxyguanosine in advanced epithelial ovarian carcinoma of a spanish community. *Cancer Lett* 2006; 233: 28-35.
49. Okuda M, Li K, Beard MR, Showalter LA, et al. Mitochondrial injury, oxidative stress and antioxidant gene expression are induced by hepatitis c virus core protein. *Gastroenterol* 2002; 122: 366-375.
50. Liu C, Zhu H, Tu Z, et al. Cd8+ T-cell interaction with hcv replicon cells: Evidence for both cytokine- and cell-mediated antiviral activity. *Hepatology* 2003; 37: 1335-1342.
51. Qadri I, Iwahashi M, Capasso JM, et al. Induced oxidative stress and activated expression of manganese superoxide dismutase during hepatitis c virus replication: Role of jnk, p38 mapk and ap-1. *Biochem J* 2004; 378: 919-928.
52. Balkwill F, Mantovani A. Inflammation and cancer: back to Virchow? *Lancet* 2001; 357: 539-545.
53. O'Byrne KJ, Dalgleish AG. Chronic immune activation and inflammation as the cause of malignancy. *Br J Cancer* 2001; 85: 473-483.
54. Rana N, Braun DP, House R, et al. Basal and stimulated secretion of cytokines by peritoneal macrophages in women with endometriosis. *Fertil Steril* 1996; 65: 925-930.
55. Ness RB. Endometriosis and ovarian cancer: thoughts on shared pathophysiology. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189: 280-294.
56. Slater M, Cooper M, Murphy CR. Human growth hormone and interleukin-6 are upregulated in endometriosis and endometrioid adenocarcinoma. *Acta Histochem* 2006; 108: 13-18.
57. Szlosarek PW, Grimshaw MJ, Kulbe H, et al. Expression and regulation of tumor necrosis factor alpha in normal and malignant ovarian epithelium. *Mol Cancer Ther* 2006; 5: 382-390.
58. Kulbe H, Hagemann T, Szlosarek PW, et al. The inflammatory cytokine tumor necrosis factor-alpha regulates chemokine receptor expression on ovarian cancer cells. *Cancer Res* 2005; 65: 10355-10362.
59. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52,705 women with breast cancer and 108,411 women without breast cancer. *Lancet* 1997; 350: 1047-1059.
60. Beresford SA, Weiss NS, Voigt LF, et al. Risk of endometrial cancer in relation to use of oestrogen combined with cyclic progestagen therapy in postmenopausal women. *Lancet* 1997; 349: 458-461.
61. Morch LS, Lokkegaard E, Andreasen AH, et al. Hormone therapy and ovarian cancer. *JAMA* 2009; 302: 298-305.
62. Heaps JM, Nieberg RK, Berek JS. Malignant neoplasms arising in endometriosis. *Obstet Gynecol* 1990; 75: 1023-1028.
63. Oxholm D, Knudsen UB, Kryger-Baggesen N, et al. Postmenopausal endometriosis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2007; 4: 1-7.
64. Zeitoun KM, Bulun SE. Aromatase: a key molecule in the pathophysiology of endometriosis and a therapeutic target. *Fertil Steril* 1999; 72: 961-969.
65. Zeitoun K, Takayama K, Sasano H, et al. Deficient 17beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 2 expression in endometriosis: failure to metabolize 17beta-estradiol. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 4474-4480.
66. O'Donnell AJ, Macleod KG, Burns DJ, et al. Estrogen receptor-alpha mediates gene expression changes and growth response in ovarian cancer cells exposed to estrogen. *Endocr Relat Cancer* 2005; 12: 851-866.
67. Matsuzaki S, Murakami T, Uehara S, et al. Expression of estrogen receptor alpha and beta in peritoneal and ovarian endometriosis. *Fertil Steril* 2001; 75: 1198-1205.
68. Mandai M, Yamaguchi K, Matsumura N, et al. Ovarian cancer in endometriosis: Molecular biology, pathology and clinical management. *Int J Clin Oncol* 2009; 14: 383-391.
69. Tanase Y, Yamada Y, Shigetomi H, et al. Modulation of estrogenic action in clear cell carcinoma of the ovary (review). *Exp Ther Med* 2012; 3: 18-24.
70. Erzen M, Rakar S, Klancar B, et al. Endometriosis-associated ovarian carcinoma (EAOC): An entity distinct from other ovarian carcinomas as suggested by a nested case-control study. *Gynecol Oncol* 2001; 83: 100-108.
71. Kumar S, Munkarah A, Arabi H, et al. Prognostic analysis of ovarian cancer associated with endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 2011; 204: 7.
72. Melin A, Lundholm C, Malki N, et al. Endometriosis is a prognostic factor for cancer survival. *Inter J Cancer* 2011; 129: 948-955.
73. Orezzoli JP, Russel AH, Oliva E, et al. Prognostic implication of endometriosis in clear cell carcinoma of the ovary. *Gynecol Oncol* 2008; 110: 336-344.
74. Lee Y-Y, Kim T-J, Kim M-J, et al. Prognosis of ovarian clear cell carcinoma compared to other histological subtypes: A meta-analysis. *Gynecol Oncol* 2011; 122: 541-547.
75. Anglesio MS, Carey MS, Koebel M, et al. Clear cell carcinoma of the ovary: A report from the first Ovarian Clear Cell Symposium, June 24th, 2010. *Gynecol Oncol* 2010; 121: 407-415.