

## Endometriozis ve Kansere İlişkisi

### Guideline Düzenleme Kurulu

**Dr. Cihan Kaya**

**Dr. Şebnem Alanya Tosun**

**Dr. Elif Gökür Topçu**

**Dr. Tolga Karacan**

**Dr. Dilek Buldum**

**Dr. Ümit İnceboz**

### Akış Şeması

1. Tanım ve Epidemiyoloji
2. Endometriozis ile İlişkilendirilebilen Over Kanselerinde Olası Mekanizmalar
  - 2.1. Moleküler, İmmun ve Genetik Mekanizmalar
3. Endometriozis ile İlişkilendirilebilen Over Kanselerinde Risk faktörleri
4. Endometriozis ile İlişkilendirilebilen Over Kanseri Tipleri
5. Endometriozis ve Endometriozis ile İlişkilendirilmiş Over Kanselerinde Biyobelirteçler
6. Endometriozis ile İlişkilendirilebilen Over Kanselerinde Prognoz
7. Endometriozis ve Non-Jinekolojik Kanseler
  - 7.1. Endometriozis ve Meme Kanseri
  - 7.2. Endometriozis ve Tiroid Kanseri
  - 7.3. Endometriozis, Melanom ve Diğer Cilt Maligniteleri
  - 7.4. Endometriozis ve Non-Hodgkin Lenfoma ve Diğer Non-Jinekolojik Kanseler
8. Adenomyozis ve Endometrium Kanseri İlişkisi
9. Referanslar

## 1.Tanım ve Epidemiyoloji

Endometriozis, endometrium tabakasının uterus dışında yerleşmesi ile tanımlanan kronik bir hastalıktır. <sup>1</sup> Lokalizasyonuna bağlı olarak; kronik pelvik ağrı, disparoni, dizüri, diskezi ve infertiliteye neden olabilen ciddi bir toplum sağlığı sorunu olarak kabul edilmektedir. <sup>2</sup> Endometriozisin tahmini prevalansı reproduktif çağıdaki kadınlarda %7-15 iken fertilitate problemi olanlarda ise bu oran %50'ye kadar çıkmaktadır. <sup>2</sup> Hastalığın başlangıcı genellikle reproduktif yaşların erken dönemlerinde (30 yaş öncesi) olmasına rağmen tanı gecikmeleri (ort. 4-7 yıl) nedeni ile 35-44 yaş arası kadınlarda en yüksek görülme oranına sahiptir. <sup>2</sup>

Endometriozis; kronik pelvik ağrı, disparoni, dizüri, diskezi ve infertiliteye neden olabilen ciddi bir toplum sağlığı sorunudur.

Endometriozis etiolojisinde çeşitli teoriler ortaya atılmış olsa da en ikna edici olanı, menstruasyon sırasındaki endometrial dokuların fallop tüplerinden geriye doğru reflüsü ile over, periton veya diğer pelvik organlara endometrial hücrelerin implantasyonu sonucu oluştuğudur. <sup>2,3</sup>

Reproduktif dönemde görülen endometriozis için özellikle ektopik ve ötopik endometrial dokuyu stimüle eden dolaşımdaki östradiol ve östron miktarının arttığı erken yaşta menarş, <sup>4-6</sup> kısa menstrüel siklus döngüleri <sup>7</sup>, alkol kullanımı <sup>8</sup> ve kafein tüketimi <sup>9</sup> artmış risk ile; parite <sup>10</sup>, yüksek beden kitle indeksi ve oral kontraseptif kullanımı <sup>11,12</sup> ise azalmış risk ile ilişkili bulunmuştur.

Kombine Oral kontraseptif (KOK) kullanımı ile endometriozis riski arasındaki ilişki ile ilgili literatürde çelişkili sonuçlar bulunmaktadır. <sup>13,14</sup> Ancak OKS kullanımı ile endometriozis ilişkisine ait genel görüş, özellikle ağrı tedavisinde OKS kullanımı ile baskılanmış endometriotik odakların ilaç kullanımı bırakıldıktan sonra tekrar ortaya çıkabileceğidir.

Sigara ve endometriozis arasındaki ilişki net olmamakla birlikte, sigaranın dolaşımdaki östrojenleri azaltarak endometriotik odakların büyümesini azaltabileceği düşünülmektedir. <sup>15</sup> Ancak, Bravi ve ark., tarafından yapılan güncel bir meta-analizde ne sigara kullanımı öyküsü ne de günlük sigara kullanımı miktarı ile endometriozis arasında bir ilişki bulunmamıştır. <sup>16</sup>

Bunun dışında yaşam tarzı ve beslenme şekillerinin tümör nekroz faktör alfa (TNF $\alpha$ ), interlökin 6 ve diğer inflamatuvar sitokinler üzerindeki etkileri nedeni ile endometriozis gelişiminde önemli rol oynayabileceği düşünülmektedir. Özellikle son yıllarda yapılmış olan bir çalışmada organik

kirleticilerden olan dioksin, poliklorobifenillerin ve bazı pestisidlerin endometriozis hastalarının omental ve pariyetal yağlı dokularında artmış oranda bulunduğu bildirilmiştir.<sup>17</sup> Fiziksel aktivite ile endometriozis arasındaki ilişki net olmamakla birlikte, uzun zincirli omega 3 yağ asidi tüketiminin endometriozis riskinin azalması ile ilişkili olduğu bulunmuştur.<sup>18</sup>

Çoğunlukla benign bir hastalık olarak kabul edilmesine rağmen, son yıllarda endometriozisin ve özellikle ovaryan endometriomaların malign potansiyele sahip olabileceği düşünülmeye başlanmıştır. Yapılan geniş ölçekli çalışmalar sonucunda endometriozis zemininde ovaryan karsinom görülme oranının yaklaşık %2' civarında olduğu bildirilmiştir.<sup>19</sup>

Kumar ve arkadaşları epitelyal over kanserleri'nin yaklaşık %19'unun endometriozis ile ilişkili olduğunu göstermiştir.<sup>20</sup> Melin ve arkadaşları da endometriozis tanısı almış genç kadınlarda endometriozis-ilişkili ovaryan karsinom görülmesi riskinin artmış olduğunu bildirmişlerdir.<sup>21</sup>

Endometriozis zemininde ovaryan karsinom görülme oranı %2' civarındadır.

Endometriozis ilişkili karsinomların daha sık oranda unilateral olduğu, endometriozis ile ilişkisiz karsinomların ise genel olarak bilateral ve asit ile birlikte olduğu gösterilmiştir. Bu durum endometriozis ile ilişkili karsinomların kistin kendisinden kaynaklanması ve endometriozis ilişkili olmayan karsinomların ise kist içerisinde ayrıca büyümesi ile açıklanabilir.

## 2. Endometriozis ile İlişkilendirilebilen Over Kanserlerinde Olası Mekanizmalar

### 2.1. Moleküler, İmmun ve Genetik Mekanizmalar

Endometriozis, benign bir hastalık olarak kabul edilmekle birlikte malign tümörler ile benzer şekilde; kontrolsüz büyüme, neo-angiogenez, lokal invazyon ve uzak yayılım vb. Gibi

özellikler gösterebilir.<sup>22</sup> Endometriozis ile ilişkili kanserler ve bunların oluşumunda meydana gelen moleküler ve immün mekanizmalar konusunda pek çok çalışma yapılmaktadır.

Kanser hücreleri tipik olarak genomik instabilite gösterirler.<sup>23</sup> Çoğu neoplazm monoklonaldır ve birçok çalışma endometrioziste de monoklonalite olduğunu göstermiştir.<sup>24, 25</sup> Son zamanlarda, endometriozisten atipik endometriozise ve maligniteye transformasyonu açıklamaya yardımcı birçok moleküler yolak öne sürülmüştür. Ayrıca endometriozis ile ilişkilendirilebilen over kanseri patogenezinde genetik ve epigenetik değişikliklerin rol oynadığına dair birçok çalışma mevcuttur. Bazı

çalışmalara göre, özellikle de endometrioid histolojik alt tipte, endometriozis lezyonlarının % 50'si ovaryan tümör patogenezindeki (K-RAS, PTEN, B-catenin/Wnt) genleri içeren kromozomal bölgelerdeki somatik genetik değişiklikleri barındırmaktadır.<sup>26-28</sup> Bunun dışında BAF250a proteini kaybı, HNF-1 $\beta$  artışı ve östrojen reseptörlerinin kaybının atipik endometrioziste yaygın olduğu bildirilmiştir.<sup>29</sup>

Endometriozis ile ilişkili ovaryan tümörler, daha çok tip 1 epitelyal over kanserlerine benzemekle birlikte endometrioid, berrak hücreli, müsinöz ve düşük gradeli seröz karsinom histopatolojik tipleri ile ilişkilidirler.<sup>30</sup>

Özellikle endometrioid histolojik alt tipte, endometriozis lezyonlarının % 50'si ovaryan tümör patogenezindeki (K-RAS, PTEN, B-catenin/Wnt) genleri içeren kromozomal bölgelerdeki somatik genetik değişiklikleri barındırmaktadır. BAF250a proteini kaybı, HNF-1 $\beta$  artışı ve östrojen reseptörlerinin kaybı atipik endometrioziste yaygındır.

**i) Heterozigozite kaybı:** Endometrioziste gösterilmiş olan tümör süpressör genlerin inaktivasyonu ile ilişkilidir. Heterozigozite kaybı sonucu gerçekleşen Phosphatase and Tensin Homolog (PTEN) gen inaktivasyonu endometriozis ilişkili over kanseri dönüşümünü erken aşamada başlatabileceği düşünülmektedir.<sup>31</sup>

**ii) PTEN ve K-ras:** PTEN gen inaktivasyonu erken dönemde endometriozisin malign transformasyonunda rol oynayabilir.<sup>23</sup>

Bir çalışmada berrak hücreli over karsinomlarının %8' inde, endometrioid over karsinomlarının ise %20 sinde PTEN mutasyonu gösterilmiştir.<sup>32</sup> Dinulescu ve arkadaşlarının tanımladığı fare modelinde, over yüzey epitelinde PTEN delesyonu ve K-ras ekspresyonunun uyarılması ile endometrial morfoloji gözlenmesi, bu genetik değişikliklerle birlikte endometriozisin kansere malign transformasyonu arasında ilişki olabileceğini göstermektedir.<sup>33</sup> Ayrıca K-RAS mutasyonunun normal endometriozis ve atipik endometrioziste izlenmediği, ancak berrak hücreli karsinomun malign transformasyonu ile

PTEN gen inaktivasyonu, berrak hücreli ve endometrioid over karsinomlarında gözlenmekteyken, K-ras mutasyonu özellikle berrak hücreli karsinomun malign transformasyonu ile ilişkilidir.

ilişkili olduğu da gösterilmiştir.<sup>27, 34</sup>

**iii) Tumor protein 53:** Bir tumor süpresör gen ürünü olan ve hücre döngüsünü düzenleyen bir transkripsiyon faktörü olarak görev yapan tumor protein 53 (p53) fonksiyon kaybı veya mutasyonu over kanseri gelişiminde sık görülen kritik bir problemdir.<sup>35</sup> p53 kromozom kaybı ileri evre ve şiddetli endometrioziste de gösterilmiştir.<sup>36</sup>

Tip 2 epitelyal over tümörlerinde görülen yüksek dereceli seröz karsinomlar P53 tumor supresör gen mutasyonları ile birliktelik gösterebilir. p53 mutasyonu endometriozis ilişkili berrak hücreli over kanserlerinin %30'unda gözlenirken, endometriozis ilişkili endometrioid tip over kanseri ve endometrioziste bu mutasyon saptanmamıştır.<sup>37</sup>

p53 kromozom kaybı ileri evre ve şiddetli endometrioziste gösterilmiştir. Tip 2 epitelyal over tümörlerinde görülen yüksek dereceli seröz karsinomlar P53 tumor supresör gen mutasyonları ile birliktelik gösterebilir.

**iv) AT-Rich Interactive Domain 1A (ARID 1A) :** ARID 1A bir tumor süpresör genidir. Ökaryotlarda kromatinlerin yeniden yapılanmasında görevli BAF250a proteinini kodlar. Bu kompleks SWI/SNF kromatin remodeling kompleksi olarak adlandırılır ve hücre proliferasyonu, diferansiasyonu, tumor süpresyonu ve DNA tamirinde görevlidir.<sup>23</sup>

Bazı çalışmalarda, ARID1A geni tarafından kodlanan BAF250a proteininin ekspresyon kaybı, atipik endometriozisin malign dönüşümü için kullanışlı bir belirteç olarak gösterilmiştir.<sup>38,39</sup> Ancak atipik endometriozisin prekürsör lezyon veya inflamasyona dayalı bir histopatolojik bulgu olduğuna dair kesin kanıt yoktur.

ARID1A geninde mutasyon meydana gelmesi durumunda, hasarlı DNA'nın tamiri veya replikasyonunda hatalar meydana gelebilir ve karsinogeneze gidiş hızlanabilir. Wiegand ve ark.'nın yaptığı çalışmada, tüm atipik endometriozis ve atipik olmayan endometriozislerin %86'sında ARID1A ekspresyonu kaybolmuştur. Ayrıca ARID 1A mutasyonu hem berrak hücreli hem de endometriozis ilişkili endometrioid tip over kanserinde de gösterilmiştir.<sup>40</sup>

ARID1A tarafından kodlanan BAF250a proteininin ekspresyon kaybı, atipik endometriozisin malign dönüşümü için kullanışlı bir belirteç olabilir.

**v) Diğer Genetik Mekanizmalar :** Endometrioid adenokarsinomda ise, B-catenin/Wnt mutasyonları izlenmektedir. <sup>40, 41</sup> Özellikle PIK3CA (fosfatidilinositol-4.5-bifosfat 3-kinaz, katalitik subunit alfa) ve PTEN genlerinde görülen fonksiyon kaybedici mutasyonlar siktir. Aksine yüksek dereceli endometrioid karsinomlar TP53 mutasyonları barındırırken, CTNNB1, PIK3CA ve PTEN mutasyonları görülmemektedir. <sup>42</sup> PI3K/AKT yolağının erken aktivasyonu komşu endometrioziste ve endometriozis ile ilişkili ovaryan karsinomda bulunmaktadır. Berrak hücreli karsinomların %40'ında PIK3CA somatik mutasyon ve %70 ARID1A yetmezlik olduğu bildirilmiştir. <sup>43</sup>

Ayrıca PIK3CA'nın atipik endometriozis oluşumunun erken evrelerinde de mutasyona uğradığı tanımlanmıştır. Bir başka çalışmada RUNX3 promotör metilasyonunun endometriozisli hastalarda kontrol hastalarına göre daha yüksek bir frekansta olduğunu, benign ovaryan endometriozise göre de endometriozis ilişkili ovaryan karsinomda daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Endometriozis ilişkili ovaryan karsinom patogeneğinde RUNX3 metilasyonu erken dönemde gelişmektedir. <sup>44</sup>

PI3K/AKT yolağının erken aktivasyonu EOK ile ilişkili bulunmuştur.

eEF1A2, PTCH2, PPP1R1AB ve XRCC5 genleri ise kansersiz endometriozis örnekleri ile kıyaslandığında ovaryan berrak hücreli karsinom ilişkili endometriozis örneklerinde daha çok saptanmıştır. Ayrıca StAR gen daha az görülür iken, SPINT1, Keratin 8, FoxM1B, FOLR1, CRABP1 ve Claudin-7 genleri endometriozis ilişkili ovaryan karsinomda ve ovaryan kanserlerde, endometriozis veya benign ovaryan lezyonlara oranla daha çok görülmüştür. Ayrıca endometriozis ilişkili ovaryan karsinomda, benign ovaryan endometriozis ile karşılaştırıldığında daha yüksek oranda hMLH1 metilasyon oranları olduğu bildirilmiştir. <sup>45</sup>

Proapoptotik aktivasyon faktörlerinden BAX, BIM ve  $\gamma$ H2AX ise bitişik endometrioziste, endometriozis ilişkili kansere oranla daha yüksek bulunduğu saptanmıştır. Bu durum preinvaziv endometriotik lezyonları karsinogenezden koruyan bir bariyer olarak değerlendirilebilir.

**vi) Östrojenler:** Başta meme, over ve endometrium olmak üzere birçok kanserin gelişimi ile ilişkilendirilmiştir. <sup>46-48</sup> Artmış östrojen düzeyleri endometrial hücrelerde proliferasyonu uyarır. Bu durum endometrotik kistlerin malign transformasyonunda rol oynuyor olabilir. <sup>49, 50</sup> Androjenleri

östrojene çeviren aromataz enzimi normal endometrium dokusunda olmamasına rağmen endometriotik odaklarda yüksek konsantrasyonda gösterilmiştir. <sup>51</sup> Ayrıca normal endometriumda bulunan ve östradiolü östrona çevirerek inaktive eden 17-beta hidroksi steroid dehidrogenaz tip 2 enzimi de endometriotik odaklarda bulunmazken, aksine östrondan daha potent bir östrojen olan östradiole dönüşümü sağlayan 17-beta hidroksisteroid dehidrogenaz tip 1 enzimi endometriotik odaklarda bulunmaktadır. <sup>52</sup> Ayrıca östradiol, siklooksijenaz 2 enzimini de uyararak Prostaglandin E2'yi artırır. O'Donnel ve ark. yaptığı çalışmada, over kanserinde östrojenlerin karsinojenik etkilerinin Östrojen reseptör (ER) alfa üzerinden olduğu belirtilmiştir. <sup>53</sup> İnaktif endometriotik odaklara göre aktif odaklarda, hem ER alfa hem de ER beta'nın düzeylerinin arttığı gösterilmiştir. <sup>54</sup>

Östrojenden östradiole dönüşümü sağlayan 17-beta hidroksisteroid dehidrogenaz tip 1 enzimi endometriotik odaklarda bulunmaktadır.

Bunlarla birlikte hepatik nükleer faktör beta, VEGF (vasküler endotelial büyüme faktörü) , PDGF (platelet kökenli büyüme faktörü) düzeylerinin de berrak hücreli over kanseri ve endometriozis ilişkili endometrioid over kanserinde arttığı gösterilmiştir. <sup>55</sup>

Sonuç olarak, karsinogenez gelişimine kadar olan basamaklarda, endometriyotik dokunun kritik genlerdeki mutasyonları barındırma olasılığı üzerine birçok çalışma olsa da, bu genetik mutasyonların gerçek sıklığı ve önemi tam olarak bilinmemektedir. ARID1A, K-RAS, PTEN, B-catenin/Wnt ve mikrosatelit instabilitenin endometriozis ilişkili over kanseri progresyonunda önemli rol oynadığına inanılmaktadır. ARID1A mutasyonlarının endometriozis ilişkili karsinogenezisin temelini oluşturduğu düşünülse de, klinik önemi hala bilinmemektedir.

### 3. Endometriozis ile İlişkilendirilebilen Over Kanserlerinde Risk faktörleri

Endometriozis, her ne kadar benign bir hastalık olarak kabul edilse de doku invazyonu, büyüme paterni, anjiyogenez ve azalmış apoptoz gibi özellikleri nedeni ile malign tümörlerin bazı özelliklerine sahiptir. <sup>56</sup> Buna ek olarak birçok malign dokuda saptanan atipik hücrelerin endometriozis ilişkili epitelyal over kanserleri (EOK) için temel prekürsör hücresel değişiklikler olduğu bildirilmiştir. <sup>57</sup> Atipik endometriozis (AE) hücrelerinin endometriozis ilişkili EOK' de görülme oranı %20-80 arasında değişmektedir. Bu büyük değişkenlik AE' nin patolojik tanısında fikir birliği olmamasından kaynaklanmaktadır. <sup>57</sup>

Endometriozis zemininde gelişen EOK'de çeşitli risk faktörleri sorumlu tutulmuştur. <sup>58-60</sup> Bunlar, artmış östrojenik aktivite, progesteronun anti proliferatif etkilerine direnç, somatik mutasyonlara neden olan ve oksidatif mekanizmalar sonucu ortaya çıkan yüksek demir seviyeleridir. Ayrıca oksidatif stres sonucunda artmış anjiyogenez ve demir seviyelerine bağlı olarak selektif DNA hasarlarının oluştuğu da düşünülmektedir. <sup>61</sup>

Özellikle **östrojenden zengin ve progesterondan fakir bir mikroçevrenin** endometrioid tip karsinoma <sup>35</sup> ve **demir bağımlı oluşan oksidatif stresin** ise berrak hücreli tip over kanseri riskini arttırdığı bildirilmiştir. <sup>61</sup>

Endometriozis benign bir hastalık olmasına rağmen malign tümörlere benzer özellikler gösterebilir. Özellikle atipik hücrelerin endometriozis ilişkili EOK'de rol oyandığı düşünülmektedir.

Yukarıda bahsedilen moleküler mekanizmalara ek olarak, bazı klinik parametrelerin de EOA açısından riski artırdığı ileri sürülmüştür. Endometriozis zemininde EOK riskinin **yaş** ile birlikte arttığı düşünülmektedir. <sup>62</sup> Özellikle 30 yaş altı kadınlar referans alındığında, 50 yaş ve üzeri endometriozisi olan hastalarda EOK riskinde 4.97 kat artış olduğu bildirilmiştir. <sup>63</sup> Bunun dışında **endometrioma boyutunun** da EOK gelişiminde etkisi olduğunu bildiren çalışmalar da bulunmaktadır. <sup>63</sup> Özellikle endometrioma çapının 9 cm ve üzeri olduğu durumlarda EOK riskinin arttığı rapor edilmiştir. <sup>63</sup>

Endometriozis ile ilişkilendirilmiş EOK riskinin hormon kullanımı ile ilişkisini inceleyen bazı çalışmalarda, eksojen ya da endojen östrojen kullanımının EOK riskini arttırabileceği bildirilmiştir. <sup>64</sup> Ayrıca obezite ya da histerektomi sonrası karşılanmamış östrojen kullanımı ile de EOK riskinin arttırabileceği düşünülmektedir. <sup>65</sup> Bunun aksine, özellikle endometriozis semptomlarının tedavisinde kullanılan oral kontraseptiflerin EOK riskini azalttığı bilinmektedir. Özellikle 10 yıl üzeri kombine oral kontraseptif kullanımında, endometriozisli kadınlarda EOK riskinin azaldığı bildirilmiştir. <sup>66, 67</sup> Gestajenler ya da GnRH agonistlerinin kullanımı ve EOK arasındaki ilişki, çalışmalardaki yetersiz hasta sayıları nedeni ile net olmasa da, Danazol kullanımının EOK riskini arttırdığı ileri sürülmüştür. <sup>68</sup>

Endometriozis ile ilişkili EOK'de, yaş ve boyut (>9cm) riski artırırken endometriozis cerrahisi bu riski azaltmaktadır. Eksojen östrojenin etkisi ise çelişkilidir.



Endometriozis ile ilişkilendirilmiş EOK riskinin endometriozis cerrahisi sonrası seyri ile ilgili çeşitli görüşler bulunmaktadır. Yapılan bir çalışmada, endometriois nedeni ile tek taraflı ooforektomi ya da overlerin etkilenmediği durumlarda görülebilen tüm endometriotik odakların radikal olarak çıkarılması ile EOK riskinin anlamlı ölçüde azaldığı bildirilmiştir. <sup>69</sup>

Başka bir çalışmada diğer over yerinde bırakılsa bile etkilenmiş overin ekstirpasyonu ile bu riskin azaldığı bildirilmiştir. Bu durum özellikle AE hücre yükü ve inflamatuvar sürecin azalması ile açıklanmaktadır. <sup>70, 71</sup> Ancak, endometrioma varlığında histerektomi eklemenin EOK riskini azalttığına dair kanıt bulunamamıştır. Bu, özellikle endometrioma saptandığında EOK riskinin önceden artmış olması ve histerektomi eklemenin bu riski azaltmayacağı şeklinde yorumlanmıştır. <sup>69</sup> Sonuç olarak endometriozis ile ilişkilendirilmiş EOK gelişmesinde ileri yaş, kitle boyutu, artmış östrojenik aktivite, artmış oksidatif radikaller suçlanmakta ve endometriozis cerrahisi ile bu risklerin en aza indirilebileceği bildirilmektedir.

#### 4. Endometriozis ile İlişkilendirilebilen Over Kanseri Tipleri

Epidemiyolojik çalışmalar, endometriozisin özellikle berrak hücreli ve endometrioid karsinom olmak üzere, ovaryan karsinomum spesifik alt tipleri ile ilişkili olduğunu ortaya koymuştur. <sup>72-74</sup> Şu an için literatürde genel kabul olan düşünce, endometriozisin yukarıdaki iki spesifik ovaryan karsinom için direkt prekürsor olduğu yönündedir.

Yapılan bir havuzlama çalışmasında ovaryan kanserler ile ilgili 13 vaka kontrol serisinde hasta tarafından beyan edilmiş endometriozis ile ovaryan kanserler arasındaki ilişki araştırılmıştır. Analiz sonuçlarına göre kontrol grubuyla karşılaştırıldığında hasta tarafından beyan edilmiş endometriozis grubunda önemli oranda daha fazla berrak hücreli ovaryan karsinom, düşük dereceli seröz karsinom ve endometrioid invaziv ovaryan karsinom görülmüştür. <sup>75</sup> Endometriozis ile müsinöz ovaryan karsinom, yüksek dereceli seröz karsinom ve borderline tümörler arasında bir ilişki saptanmamıştır. <sup>18</sup>

Endometriozis hastalarında daha fazla oranda berrak hücreli ovaryan karsinom, düşük dereceli seröz karsinom ve endometrioid invaziv ovaryan karsinom görülür.

Scarfone ve ark. yaptığı bir çalışmada endometrioid subtipine odaklanılmıştır. Endometriozis ilişkili endometrioid karsinom ile endometriozis ile ilişkisi olmayan endometrioid karsinomun farklı klinik özelliklere sahip olduğunu bildirmişlerdir. Ayrıca bu çalışmadaki araştırmacılar hem endometriozis ilişkili endometrioid karsinom hem de endometriozis ilişkili berrak hücre karsinom

hastalarını çalışmaya dahil etmiş ve sonuç olarak endometriozis ilişkisiz vakalardan farklı olarak, genç kadınlarda daha yüksek prevalans görülmesi dışında farklı histolojik subtiplerin iki farklı klinik oluşum olarak kabul edilmesi gerektiğini önermişlerdir.<sup>76</sup>

Endometriozis ilişkili endometrioid karsinomlar genellikle daha erken evrede tanı alır ve yüksek oranda eş zamanlı olarak endometrial tümörler ile birliktelik gösterir. Endometriozis ilişkili berrak hücreli tümörlerde ise hasta klinik olarak genellikle asit olmadan pelvik bir kitle ile prezente olur ve endometriozis ilişkili olmayan kanserlerden daha iyi sağ kalım oranlarına sahiptir. Bunun nedeni endometriozisli hastaların daha sıkı takip edilmesinden olabilir ancak küçük örneklem büyüklüğü nedeniyle sonuçların genellenmesi mümkün olmamıştır. Bir başka çalışmada ise endometrioid karsinomun %41.4, berrak hücreli karsinomun %3.8 oranında senkronize endometrial kanser ile prezente olduğu saptanmıştır. Bunun nedeni hastalığıdaki yüksek miktardaki östrojenin, endometriotik kistlerin malign proliferasyonuna sebep olması yada ARID1A geninde mutasyonlar ile BAF250a ekspresyonunun kaybına neden olması olabilir. Ek olarak primer, asenkronize tümörlerin endometriozis ile ilişkili kanserlerde daha sık görüldüğünü belirtmiştir.<sup>77</sup>

Berrak hücreli karsinomların neredeyse %42'sinde BAF250a protein ekspresyon kaybı görülmektedir. Ayrıca bir çalışmada berrak hücreli karsinomun HNF-1 $\beta$ -pozitif epitelyal hücrelerden, endometrioid karsinomun ise HNF-1 $\beta$ -negatif hücrelerden kaynaklandığı bildirilmiştir.

78

Sonuç olarak endometriozis, başta endometrioid ve berrak hücreli kanser olmak üzere artmış epitelyal ovaryan kanser ile ilişkilidir. Bunun nedeni hastalığıdaki yüksek östrojen konsantrasyonunun endometriotik kistlerin malign proliferasyonuna neden olması veya ARID1A gen mutasyonu ile BAF250a ekspresyonunun kaybı olabilir. Endometriotik kistlerdeki demir oksidatif strese neden olarak genetik mutasyonlara ve malign ovaryan kistlere yol açabilir.

Endometrioziste yüksek östrojen konsantrasyonu, ARID1A gen mutasyonu ve demire bağlı artmış oksidatif stres EOK ile ilişkilidir.

## 5. Endometriozis ve Endometriozis ile İlişkilendirilmiş Over Kanserlerinde Biyobelirteçler

Endometriozis tanısı, hastalığın belirti ve semptomlarının değişkenliği nedeni ile gecikebilmektedir. Günümüzde hastalık tanısında kullanılabilecek güvenilir biyobelirteçler bulunmamaktadır. Benign bir hastalık olmasına rağmen olası maligniteler ile ayrımının net

yapılmaması nedeni ile hastaların onkoloji merkezlerine yönlendirilmesi artmış kaygıya neden olarak gereksiz yapılan radikal cerrahiler sonucunda fertilité kaybına da yol açabilmektedir. <sup>79</sup> Günümüzde endometriozis tanısında tek güvenilir yöntem, laparoskopi ile abdominal boşluğun değerlendirilmesi ve şüpheli lezyonlardan alınan biyopsilerin histolojik olarak doğrulanmasıdır. Ancak gerek cerrahinin riskleri gerekse hastaya getirdiği maliyet nedeni ile tanıda görüntüleme yöntemleri, genetik testler, serum ya da dokuda bakılan biyobelirteçler gibi non invaziv yöntemler araştırılmaktadır. <sup>80</sup>

Günümüzde endometriozis tanısında kullanılacak güvenilir bir biyobelirteç bulunmamaktadır. Tanıda en güvenilir yöntem laparoskopi olarak bilinmektedir.

15 binden fazla hasta ve 122 biyobelirtecin analiz edildiği bir derlemede, aktivin A, folistatin, urokortin 1, IL-6, IL-33 ve TNF-alfa gibi hormon ve sitokin ailesinden biyobelirteçler çalışma yöntemlerindeki farklılıklar ve küçük örneklem büyüklükleri nedeni ile dışlandıktan sonra sadece 4 belirtece ait veriler analiz edilmiş ve anti endomizyal antikolar için sensitivite 0.81 ve spesifite 0.75, interlökin-6 için sensitivite 0.63 ve spesifite 0.69, CA-19-9 için sensitivite 0.36 ve spesifite 0.87, CA-125 için sensitivite 0.40 ve spesifite 0.91 olarak bulunmuş ancak hiçbir belirteç endometriozis tanısı koymada yeterli güvenilirlikte bulunmamıştır. <sup>81, 82</sup>

Mevcut literatürde en çok çalışılmış antijen Ca-125'tir. Ancak over kanseri, inflamasyon, jinekolojik ve gastrointestinal sistem hastalıklarında da artabileceğinden endometriozis tanısında tek başına yeri yoktur. <sup>79, 83</sup> 1500 den fazla hastayı içeren bir meta-analizde Ca125 seviyeleri 30 U/mL' un üzerinde kabul edildiği zaman endometriozis tanısında sensitivite % 52.4% ve spesifite % 92.7 olarak bildirilmiştir. 30' un üzerindeki değerler semptomatik hastalarda tanıyı desteklemede yeterli gibi düşünülürken, Ca125'in bir tarama testi olarak kullanılması önerilmemektedir. <sup>84</sup>

Doku biyobelirteçlerinden en sık araştırılmış olan, bir ubiquitin hidrolaz protein ailesi üyesi olan Protein gen ürünü 9.5 (PGP 9.5)'tir. Başlangıçta iyi bir biyobelirteç olabileceğine dair veriler olmasına rağmen (%98-100 sensitivite ve %85-100 spesifite), yakın zamanda çıkan çalışmalar PGP 9.5'un endometriozis tanısında yeterli olmadığını göstermiştir. <sup>85, 86</sup>

Son yıllarda genetik alanındaki ilerlemelere paralel olarak, 18-22 nükleotid uzunluğunda, kodlama yapmayan bir RNA olan miRNA'lar araştırılmış ve anjiyogenez, inflamasyon, anormal hücre farklılaşması ve invazyonda rol oynayarak endometriozis ve infertiliteye neden olabilecekleri düşünülmüştür.<sup>87</sup> Çeşitli miRNA tiplerinin endometriozis hastalarında arttığı ya da azaldığı bildirilmiştir.<sup>88</sup> Ancak kardiyovasküler hastalıklar, kanser ya da stress gibi durumlardan etkilenebilmeleri nedeni ile tanıda kullanılmaları konusunda yeterli güvenilir veri bulunmamaktadır.<sup>89</sup>

Buna ek olarak, özellikle yeni teknolojilerin ortaya çıkması ile birlikte kompleks hastalıkların tanısında omics (genomikler, transkriptomikler, proteomikler, metabolomikler, vb.) olarak adlandırılan birden çok molekülün aynı anda taranabildiği belirteçler üzerinde çalışılmaktadır.<sup>90</sup> Bunun dışında tüm genom boyutundaki ilişkilerin araştırıldığı (GWAS) çalışmalarda, belirli bir hastalıkla ilişkili olabilecek, genom üzerindeki değişiklikler araştırılmış ve kronik kompleks hastalıklarda, tek nükleotid polimorfizmlerinin (SNP) saptanmasının tanıda etkili olabileceği düşünülmüştür.<sup>91</sup> Avrupalı, Amerikalı ve Japon, evre 3-4 endometriozisli hastalarda yapılan GWAS çalışmalarını inceleyen bir meta-analizde, 6 genom bölgesinde (7p15.2, WNT4, VEZT, CDKN2B-AS1, ID4, ve GREB1) SNP değişiklikleri saptanmıştır. Ancak konu ile ilgili çalışmalar toplumlar ve hastalık evresi ile de değişkenlik gösterebileceğinden henüz yeterli veri bulunmamaktadır.

Bunun dışında menstrüel sıvılardan ve endometrial dokulardan elde edilen belirteçlerin incelendiği bir derlemede; CYP19, TIMP-1 ve VEGF gibi belirteçlerin anlamlı olduğu bulunmuş ancak tarama amaçlı kullanımları için yeterli kanıt elde edilememiştir.<sup>92</sup>

Son yıllarda, bir Whey asidik protein ailesi üyesi olan HE4 (human epididimis protein 4)'ün, özellikle malign ve benign kitlelerin ayırıcı tanısında ve EOK'de seviyelerinin arttığına dair çalışmalar bulunmaktadır.<sup>93,94</sup> HE4'ün premenopozal hastalarda, ovarian endometriozisi diğer EOK'den ayırt etmedeki sensitivitesi %82.1 spesifitesi %100 olarak bulunmuştur.<sup>93</sup> HE4 düzeylerinin Ca 125'in aksine menstrüel siklustan bağımsız olmasına karşın<sup>95,96</sup>, yaş (>55yaş), postmenopozal durum, ileri evre over kanseri varlığı, bozulmuş renal fonksiyonlar ve sigara kullanımından etkilenebileceği ileri sürülmüştür.<sup>97</sup> HE4'ün önemli bir avantajı olarak özellikle cerrahi sonrası EOK takiplerinde rekürrenslerin saptanmasında Ca125'ten 5-8 ay önce yükseldiği gösterilmiştir.<sup>98</sup> Serum belirteçlerine ek olarak son yıllarda özellikle doku belirteçleri üzerine de çeşitli araştırmalar yapılmıştır.<sup>99</sup> Yapılan bir çalışmada endometriozis ilişkili EOK'de %40 oranında bir proto-onkogen olan ARID1A gene expression kaybı bulunmuştur.<sup>99,100</sup> ARID1A ekspresyon kaybı aynı zamanda tipik ve atipik endometriozis dokularda da saptanmıştır.<sup>101</sup>

Mevcut belirteçler arasında en çok çalışılmış olan Ca 125'in tanıda yeri sınırlıdır. HE4 özellikle premenopozal hastalarda malignite ayırımında etkili olabilir.

Sonuç olarak, endometriozis ve endometriozis ile ilişkilendirilmiş EOK tanısında çalışılmış biyobelirteçler küçük olgu sayıları, farklı çalışma dizaynları, heterojen laboratuvar yöntemleri ve yüksek bias oranları nedeni ile yeterli güvenilirlikte değildir.

## 6. Endometriozis ile İlişkilendirilebilen Over Kanserlerinde Prognoz

FIGO'nun over kanseri evreleme sistemine göre, erken evre ve düşük grade olması 5 yıllık sağkalımda artış anlamına gelmektedir.<sup>102</sup> Endometriozis ilişkili over kanserlerine daha genç yaşta, daha erken evrede ve daha düşük grade de tanı konulması, daha iyi prognoza sahip olabileceğini düşündürmüştür.<sup>103</sup>

Komiyama ve ark.'nın çalışmasında over kanseri evresi değişken olmaktan çıkarıldıktan sonra endometriozis ilişkili over kanserlerinde daha iyi prognoz saptanmış, ancak diğer çalışmalarda kanser evresi çıkarıldıktan sonra endometriozis ilişkili veya endometriozis ilişkisiz over kanserleri arasında 5 yıllık sağ kalımda fark elde edilememiştir.<sup>77, 103, 104</sup>

Endometriozis ilişkili over kanserlerinin erken evrede tanı alabilmesi, prognozunun endometriozis ile ilişkili olmayan over kanserlerinden daha iyi olabileceğini göstermektedir.<sup>42</sup> Endometriozis, iyi farklılaşma gösteren dokuyu temsil ettiğinden, agresif yönelimli kanser prognozu ile ilişkili değildir. Endometriozis ilişkili over kanserlerinin %13'ünün endometrioid karsinom olması ve bu histolojik tipin kemoterapiye duyarlılığının yüksek olması prognozda avantaj sağlamaktadır.<sup>42</sup> Paik ve ark, evre, yaş, lenf nodu metastazı, Ca 125 seviyesi ve cerrahi sonrası rezidü kalımını göz önünde tutarak endometriozis ilişkili ve ilişkisiz over kanserlerini progresyon ve sağkalım açısından incelemişlerdir. Hem progresyon hem de sağkalım açısından endometriozis ilişkili over kanserleri anlamlı olarak daha iyi prognoz göstermiştir. Ancak multivaryant analizlerde sağkalım açısından anlamlı fark saptanmamıştır.<sup>105</sup>

Sonuç olarak, over kanserinin endometriozis ile ilişkili olması kötü prognostik faktör olarak kabul edilmemektedir.

Endometriozis ilişkili over kanserleri erken evrede tanı alabilmektedir. Endometriozis ile ilişkili over kanserlerinde prognoz daha iyi olabilmektedir.

## 7. Endometriozis ve Non-Jinekolojik Kanserler

Endometriozis ve non-jinekolojik kanserler arasındaki ilişki, endometriozis-ovaryan karsinom arasındaki ilişkiyi gösteren kuvvetli çok sayıdaki çalışmaların aksine literatürde bulunan az sayıdaki çalışmada gösterilmiştir. <sup>21, 106, 107</sup> Bunlardan en sık görülenleri meme kanseri, tiroid kanseri, melanom/non-melanom ve non-hodgkin lenfoma gibi kanserlerdir.

### 7.1. Endometriozis ve Meme Kanseri

Meme kanseri ve endometriozis arasındaki var olan bağlantı; pozitif ilişkili <sup>108-110</sup>, negatif ilişkili <sup>69, 111, 112</sup> ve herhangi bir ilişki göstermeyen <sup>21, 74, 113-115</sup> çalışmalar nedeni ile hala tartışmalıdır. Gandini ve ark.'nın 2018 yılındaki meta-analizinde ortaya koyduğu meme kanseri ile endometriozis arasındaki ilişki, endometriozisli kadınlar içindeki 6000 meme kanseri hastası üzerindeki araştırılmıştır. Meta-analize 32 çalışma dahil edilmiş olup; bunların 17'si kohort dizayn, 13'ü vaka-kontrol çalışma ve 2'si kesitsel çalışmadan oluşmuştur. Meta-analize dahil olan çalışmalarda endometriozis tanısı; cerrahi olarak, ayaktan muayene sırasında uzman tarafından klinik olarak, hastane veritabanı taranarak, infertilite için değerlendirilen hastalarda ve hastaların kendi ifadeleri sonucunda koyulmuştur. Bu meta-analize göre endometriozis ve meme kanseri arasında herhangi bir ilişki saptanmamıştır. <sup>116</sup> Cerrahi olarak doğrulanmış toplamda 49933 endometriozisli hastanın dahil edildiği Finlandiya'dan gelen retrospektif kohort çalışmaya göre meme kanseri riski normal popülasyon ile aynıdır ve bu oran endometriozis subtiplerine göre farklılık göstermemektedir. Aynı şekilde oranlar duktal ve lobuler meme kanseri için de benzer bulunmuştur. Bu çalışmada özellikle 20-29 ve 30-39 yaş gruplarında artmış meme kanseri riski saptanmıştır. Çalışma analizine göre; genç yaşlardaki artmış meme kanseri, genç endometriozis hastaların aşırı semptomatik hastalar olmasına ve bunun neticesinde sık tedavi (cerrahi vs medikal) almasına bağlı olabileceği vurgulanmıştır. Bu tedaviler meme kanseri için ek risk faktörleri getirebilmektedir. <sup>114</sup>

Farklı çalışmalardan gelen veriler birbiriyle tutarlılık göstermemektedir. Brinton ve ark.,

Şimdiye kadar yapılmış olan araştırmalar endometriozis ve meme kanseri arasında direkt bir bağlantı bulamamıştır. Her iki hastalık da infertilite, nulliparite ve erken menarş gibi ortak risk faktörlerini paylaşmaktadır.

ovaryan endometriozise nazaran pelvik endometriozisli hastalarda meme kanseri riskinin arttığını

Meme kanserinin gelişiminde östrojen hormonu sorumlu tutulmakta, her iki hastalık da bu hormonun yüksek seviyelerinde ortaya çıkmaktadır.

göstermiştir. <sup>117</sup> Aynı şekilde Williams ve ark., toplam meme kanserinde artış belirtmeseler de in-situ meme kanseri riskinin arttığını vurgulamıştır. <sup>108</sup> Benzer şekilde Mogensen ve ark., 50 yaşından sonraki endometriozisli hastalarda artmış bir riskten söz etmektedir. <sup>118</sup> Chuang ve ark.'da 4884 meme kanserini taradığı çalışmada endometriozisli hastalarda, meme kanseri riskinin anlamlı olarak arttığını ve yüksek popülasyonlu hastalarda yapılan çalışmalara ihtiyaç olduğunu vurgulamıştır. <sup>110</sup>

Bunların tersine, bir prospektif çalışma olan Farland ve ark.'nın çalışmasında, premenopozal veya postmenopozal hastalarda artmış bir meme kanseri riski bulunmamıştır. <sup>119</sup> Gemmill ve ark., ilginç olarak endometriozisli hasta popülasyonunda meme kanseri insidansının düşük olduğunu vurgulamıştır. Yazarlar bu çalışmada, endometriozisli hastalarda yüksek oranda kullanılan hormonal tedavi ile birlikte ortaya çıkan meme kanseri riskinin, yüksek orandaki oofektomi ile azalmış olabileceğini tezini öne sürmektedir. <sup>111</sup>

Savalanien ve ark.'ına göre endometriozisli ve genç meme kanserli hastalar benzer risk faktörlerini paylaşıyor olabilir. <sup>114</sup> Bu risk faktörleri içinde yer alan genetik faktörler, BRCA1-2, endometriozisli hastalardaki genç meme kanserli hastaları açıklayabilir. <sup>120</sup>

Mevcut literatürlerde ek olarak, düşük vücut kitle indeksi ve semptomatik endometriozisli hastalarda kullanılan oral kontraseptifler genç hastalardaki meme kanserinden sorumlu olabilir. <sup>114</sup> Çalışmalarda, in situ kanser oranında 40-59 yaş aralığında artış olmasının, 40 yaş üzerindeki endometriozisli hastaların normal popülasyona nazaran daha sık görüntüleme yöntemlerine ulaşmasına bağlı olabileceğini belirtilmiştir. <sup>108</sup>

Endometriozis varlığında meme kanserinin gelişiminde, östrojen-progesteron hormonlarının kompleks ilişkisi dikkate alınmalıdır. Endometriozis olsun veya olmasın düzenli meme muayenesi tüm kadınlar için geçerli olmaya devam etmektedir.

## 7.2. Endometriozis ve Tiroid Kanseri

Tiroid kanseri ile ilgili toplamda 5 çalışmadan elde edilen veriler endometriozis ile arasındaki ilişkiyi orta derece pozitif olarak yorumlarken <sup>69, 107, 117, 121</sup>, sadece Melin ve ark.'nın 2010 yılındaki çalışmasında endometriozis ile arasında bir ilişki saptanmamıştır. <sup>69</sup>

Brinton ve ark., infertil hastaların içinde kanserleri araştırdığı çalışmada; endometriozis primer infertilite sebebi olarak ele alındığında tiroid kanseri rölatif riskinin 4.65 olarak, buna karşın

endometriozis sekonder infertilite sebebi olarak ele alındığında ise rölatif riskin 2.89 olarak ortaya çıktığını belirtmişlerdir. <sup>117</sup>

Endometriozisli hastalardaki artmış tiroid kanseri riski, dengesiz östrojen metabolizması ve otoimmünite ile açıklanabilir. <sup>121</sup> Östrojen tiroid kanserinin invazivliğini, migrasyonunu ve proliferasyonunu arttırabilir. Ayrıca progesteronun da tiroid kanser gelişiminde ve büyümesinde anahtar rol oynayabileceğinden şüphenilmektedir. <sup>121</sup>

Buna rağmen ekzojen hormonal tedavi ile tiroid kanseri arasındaki ilişki gösterilememiştir. <sup>122</sup> Ek olarak tiroid peroksidaz antikoru sağlıklı bireylere nazaran endometriozisli hastalarda artmıştır. <sup>121, 122</sup>

Östrojen in vitro ortamda tiroid hücrelerinin proliferasyon, adezyon ve invazyonunu arttırabilmektedir.

### 7.3. Endometriozis, Melanom ve Diğer Cilt Maligniteleri

Endometriozis ile melanomayı araştıran toplamda 10 çalışmanın; 6 'sı pozitif ilişkili <sup>21, 69, 107, 111, 123</sup>, 3 tanesi ilişkisiz <sup>21, 117, 122</sup> ve sadece 1 tane çalışmada negatif ilişkili <sup>124</sup> olarak bulunmuştur. 2014 yılında yapılmış bir kohort çalışmasında; çeşitli renkli pigmente deri lezyonları, nevüs yoğunluğu, melanom aile hikayesi ve endometriozis arasında orta derece risk olduğunu belirtilmiş ve alta yatan mekanizma konusunda belirsizlik olduğu vurgulanmıştır. <sup>125</sup>

2007 yılındaki prospektif bir Fransız çalışmasında, 5959 endometriozisli hastada anlamlı derecede artmış melanoma riski olduğu gösterilmiştir. <sup>126</sup> Yine benzer olarak 2017 yılındaki 18 yıllık bir prospektif çalışmada, endometriozisin bütün deri kanserleri ile artmış

ilişkisi olduğunu, alt tipleri düşünüldüğünde ise skuamoz hücreli kansere nazaran melanoma riskinin daha çok arttığını göstermiştir. <sup>123</sup>

Gandini ve ark. yaptığı bir meta-analize göre melanoma ve endometriozis arasındaki rölatif risk, endometriozisli 500'den fazla melanoma hastasının incelendiği 10 bağımsız çalışma sonucunda göre 1.30 olarak ortaya konulmuştur. Melanoma dışı deri kanserlerinden bazal hücreli tip cilt kanserinde sadece 4 çalışmadan 1'inde anlamlı sonuç olarak rapor edilmiştir. <sup>116</sup>



Endometriozis ile melanom arasındaki ilişki cilt lezyonlarındaki çeşitlilik ve endometriozis hastalarına ait belirgin fenotipik özellikler (beyaz ırk, kızıl saç gibi) nedeni ile net değildir.

#### 7.4. Endometriozis ve Non-Hodgkin Lenfoma ve Diğer Non-Jinekolojik Kanserler

Non-hodgkin lenfoma ve endometriozis arasında; toplamda 5 çalışmanın 3'ü pozitif ilişkili <sup>21, 117, 123, 124</sup>, 1'i negatif ilişkili <sup>69</sup> ve 1 tanesi de ilişkisiz <sup>111</sup> olarak bulunmuştur. Melin ve ark.'nın yaptığı çalışmada endometriozisin non-hodgkin lenfoma için iyi bir prognostik faktör olduğu belirtilmiştir. <sup>69</sup> Endometriozis ve HPV ilişkisine bağlı olarak, endometriozisli hastaların HPV'ye daha az maruz kaldığı ve böylelikle farenks ve ağız karsinomu gelişim riskinin %40 oranında azaldığı iddia edilmektedir. Pankreas kanseri endometriozisli hastalarda azalmış olarak bulunmuştur. <sup>114,122</sup>

#### 8. Adenomyozis ve Endometrium Kanseri İlişkisi

Adenomyozis, endometrium içerisinde endometrial gland ve stromanın bulunması ile karakterize, çevre myometriumda hiperplazi ve hipertrofinin eşlik ettiği benign bir jinekolojik hastalıktır. Endometriozis olgularının yaklaşık %1 'inde malignite görülmesine rağmen, malign transformasyon adenomyoziste çok daha nadirdir. <sup>127</sup> Goumenou ve arkadaşları ilk kez adenomyoziste hücrel heterozigosite kaybı olduğunu göstermişti. <sup>128</sup>

Adenomyozis zemininde gelişen endometrial adenokarsinoma olgularına ait bazı klinik semptomlar mevcuttur. Bunlar; anormal uterin kanama, menoraji, anemi ve kilo kaybıdır. <sup>129</sup> Adenomyozisin malign transformasyonu genellikle postmenopozal kadınlarda görülmekte iken, premenopozal hastalarda görülmesi oldukça nadirdir. <sup>130</sup> Adenomyozisin, uterin leiomyom ve/veya endometrial polip ile birlikte bulunması durumunda malignite öncülü olabileceği öne sürülmekle birlikte konu ile ilgili yeterli kanıt henüz yoktur. <sup>131,132</sup>

Adenomyoziste hızlı büyüme, anjiogenez ve invazyon gibi malign özellikler görülmesine rağmen maligniteye progresyon nadirdir. <sup>129</sup>

Genetik değişiklikler, spesifik tümör süpressör genlerin inaktivasyonu ve mutasyonları etkili olabilir. Goumenou ve arkadaşlarının çalışmasında, adenomyozisin başlangıç evrelerinde heterozigosite kaybının etkili olabileceği söylenmiştir. <sup>128</sup>

Ek olarak DNA mismatch tamir genleri olan hMSH2 ve hMLH1, p16INK4(CDKN2A,siklin bağımlı kinaz inhibitör 2A) ve GALT (galaktoz 1 fosfat üridiltransferaz) genlerinin de adenomyozis gelişimi ile ilgili olduğu söylenmiştir. <sup>128</sup> DNA mismatch tamir genlerinin (hMSH2, hMLH1) bulunduğu kromozom bölgeleri olan 2p22.3-p16.1 ve 3p24.2-p22 alanlarında heterozigosite kaybı adenomyozisteki kanser predispozisyonu ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. <sup>128</sup>

Adenomyozisin malign transformasyonu genellikle postmenopozal kadınlarda görülür. Ancak malign dönüşüme neden olan risk faktörleri henüz net değildir.

Ayrıca, adenomyotik odaktaki ektopik endometrial dokuda, bcl-2 ekspresyonu normal endometrial dokunun aksine azalmıştır. <sup>133</sup> Ek olarak, adenomyoziste progesteron reseptör promotor bölgesindeki metilasyona bağlı epigenetik varyasyon gösterir. Progesteron reseptör B izoformu, adenomyoziste hipermetilasyona uğramıştır ve eş zamanlı olarak ekspresyonu azalmıştır. <sup>134</sup> Günümüzde adenomyozisin malign transformasyonunun, endometrial epitel geçişinden dolayı olduğu düşünülmektedir. Malign transformasyonun endometrial epitelin, tek tabakalı tümör hücrelerine dönüşümü ile başlıyor olabileceği de düşünülmektedir. Fakat, adenomyozisin spesifik moleküler mekanizmaları ve malign dönüşümündeki risk faktörleri henüz kesin olarak belli değildir. <sup>127</sup>

Sonuç olarak; endometriozis ile ilişkilendirilebilen over kanserleri nadir de olsa görülebilmektedir. Etiyolojide çeşitli moleküler, immün, genetik ve çevresel faktörler suçlanmaktadır. Risk faktörleri arasında ileri yaş, kitle boyutu, artmış östrojenik aktivite, artmış oksidatif radikaller suçlanmakta ve endometriozis cerrahisinin bu riskleri en aza indirdiği bildirilmektedir. Epidemiyolojik çalışmalar çoğunlukla endometriozisin özellikle berrak hücreli ve endometrioid tip ovaryan karsinom ile birlikte olabileceğini bildirmiştir. Her ne kadar şu ana kadar kesin tanı koyduran net bir biyobelirteç olmasa da HE4 ve ARID1 A umut vaatmektedir. Erken yaşta tanı alması nedeni ile diğer EOK göre prognozunun daha iyi olduğu düşünülmektedir. Bunun dışında nadir de olsa endometriozis ve non-jinekolojik kanserler arasında da ilişki saptanmıştır.

## 9. Referanslar

1. Giudice LC, Kao LC. Endometriosis. *Lancet*. 2004;364(9447):1789–1799.
2. Selman GA, Vermeulen N, Becker C, et al. ESHRE guideline: management of women with endometriosis. *Hum Reprod*. 2014;29(3):400–412.
3. Vercellini P, Buggio L, Berlanda N, et al. Estrogen-progestins and progestins for the management of endometriosis. *Fertil Steril*. 2016;106(7):1552–1571.
4. Missmer SA, Hankinson SE, Spiegelman D, Barbieri RL, Marshall LM, Hunter DJ. Incidence of Laparoscopically Confirmed Endometriosis by Demographic, Anthropometric, and Lifestyle Factors. *American Journal of Epidemiology*. 2004;160(8):784–796.
5. Signorello LB, Harlow BL, Cramer DW, Spiegelman D, Hill JA. Epidemiologic determinants of endometriosis: A hospital-based case-control study. *Annals of Epidemiology*. 1997;7(4):267–274.
6. Dorgan JF, Reichman ME, Judd JT, Brown C, Longcope C, Schatzkin A et al. Relationships of age and reproductive characteristics with plasma estrogens and androgens in premenopausal women. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*. 1995;4(4):381–386.
7. Matalliotakis I, Cakmak H, Fragouli Y, Goumenou A, Mahutte N, Arici A. Epidemiological characteristics in women with and without endometriosis in the Yale series. *Archives of Gynecology and Obstetrics*. 2008;277(5):389–393.
8. Heilier JF, Donnez J, Nackers F, Rousseau R, Verougstraete V, Rosenkranz K, et al. Environmental and host-associated risk factors in endometriosis and deep endometriotic nodules: a matched case-control study. *Environ Res*. 2007;103(1):121–129.
9. Peterson CM, Johnstone EB, Hammoud AO, Stanford JB, Varner MW, Kennedy A, et al. Risk factors associated with endometriosis: importance of study population for characterizing disease in the ENDO Study. *Am J Obstet Gynecol*. 2013;208(6) 451.e451–451.e411.
10. Vercellini P, Eskenazi B, Consonni D, Somigliana E, Parazzini F, Abbiati A, et al. Oral contraceptives and risk of endometriosis: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2011;17(2):159–170.
11. Grodstein F, Goldman MB, Ryan L, Cramer DW. Relation of female infertility to consumption of caffeinated beverages. *Am J Epidemiol*. 1993;15:1353–1360.
12. Darrow SL, Vena JE, Batt RE, Zielesny MA, Michalek AM, Sharon S. Menstrual Cycle Characteristics and the Risk of Endometriosis. *Epidemiology*. 1993;4(2):135–142.
13. Cramer DW, Missmer SA. The epidemiology of endometriosis. *Ann N Y Acad Sci*. 2002 Mar;955:11–22. discussion 34–6, 396–406.
14. Farland LV, Shah DK, Kvaskoff M, Zondervan K, Missmer SA. Epidemiological and Clinical Risk Factors for Endometriosis. In: D’Hooghe T, editor. *Biomarkers for Endometriosis*. Springer Science; New York: 2015.
15. Baron JA, La Vecchia C, Levi F. The antiestrogenic effect of cigarette smoking in women. *Am J Obstet Gynecol*. 1990;162(2):502–514.
16. Bravi F, Parazzini F, Cipriani S, Chiaffarino F, Ricci E, Chiantera V, Viganò P, La Vecchia C. Tobacco smoking and risk of endometriosis: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2014; 22;;e006325.
17. Ploteau S, Antignac JP, Volteau C, Marchand P, Vénisseau A, Vacher V, Le Bizec B. Distribution of persistent organic pollutants in serum, omental, and parietal adipose tissue of French women with deep infiltrating endometriosis and circulating versus stored ratio as new marker of exposure. *Environ Int*. 2016;97:125–136.
18. Missmer SA, Chavarro JE, Malspeis S, Bertone-Johnson ER, Hornstein MD, Spiegelman D, et al. A prospective study of dietary fat consumption and endometriosis risk. *Human Reproduction*. 2010;25(6):1528–1535.
19. Poole EM, Lin WT, Kvaskoff M, De Vivo I, Terry KL, Missmer SA. Endometriosis and risk of ovarian and endometrial cancers in a large prospective cohort of U.S. nurses. *Cancer Causes Control*. 2017;28(5):437–445
20. Kumar S, Munkarah A, Arabi H, et al (2011). Prognostic analysis of ovarian cancer associated with endometriosis. *Am J Obstet Gynecol*, 204, 61–67.

21. Melin A, Sparen P, Persson I, Bergqvist A. Endometriosis and the risk of cancer with special emphasis on ovarian cancer. *Hum Reprod* 2006;21:1237–1242.
22. Nezhat F, Datta MS, Hanson V, Pejovic T, Nezhat C, Nezhat C. The relationship of endometriosis and ovarian malignancy: a review. *Fertility and Sterility*. 2008;90:1559–1570.
23. Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. *Cell*. 2000;100:57–70.
24. Munksgaard PS, Blaakaer J. The association between endometriosis and ovarian cancer: a review of histological, genetic and molecular alterations. *Gynecol Oncol*. 2012;124:164–169.
25. Fialkow PJ. Clonal origin of human tumors. *Biochem Biophys Acta*. 1976;458:283–321.
26. 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): 331-341.
27. Otsuka J, Okuda T, Sekizawa A, Amemiya S, Saito H, Okai T, et al. K-ras mutation may promote carcinogenesis of endometriosis leading to ovarian clear cell carcinoma. *Med Electron Microsc*. 2004;37(3): 188-192.
28. Sato N, Tsunoda H, Nishida M, Morishita Y, Takimoto Y, Kubo T 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(24): 7052-7056.
29. Xiao W, Awadallah A, Xin W. Loss of ARID1A/BAF250a expression in ovarian endometriosis and clear cell carcinoma. *Int J Clin Exp Pathol*. 2012;5:642–642.
30. Wilbur MA, Shih IM, Segars JH, Fader AN. Cancer Implications for Patients with Endometriosis. *Semin Reprod Med*, 2017;35(1): 110-116.
31. Prowse AH, Manek S, Varma R, Liu J, Godwin AK, Maher ER, et al. Molecular genetic evidence that endometriosis is a precursor of ovarian cancer. *Int J Cancer*. 2006;119:556–562.
32. Sato N, Tsunoda H, Nishida M, et al. Loss of heterozygosity on 10q23.3 and mutations of the tumor suppressor gene PTEN in benign endometrial 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.
33. 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. *NatMed*. 2005;11:63–70.
34. Sekizawa A, Amemiya S, Otsuka J, Saito H, Farina A, Okai T et al. Malignant transformation of endometriosis: application of laser microdissection for analysis of genetic alterations according to pathological changes. *Med Electron Microsc*. 2004;37(2): 97-100.
35. 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.
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. Akahane T, Sekizawa A, Purwosunu Y, Nagatsuka M, Okai T. The role of p53 mutation in the carcinomas arising from endometriosis. *Int J Gynecol Pathol*. 2007;26(3): 345-351.
38. Stamp JP, Gilks CB, Wesseling M, Eshragh S, Ceballos K, Anglesio MS et al. BAF250a Expression in Atypical Endometriosis and Endometriosis-Associated Ovarian Cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2016;26(5): 825-832.
39. Samartzis EP, Samartzis N, Noske A, Fedier A, Caduff R, Dedes KJ et al. Loss of ARID1A/BAF250a-expression in endometriosis: a biomarker for risk of carcinogenic transformation? *Mod Pathol* 2012;25(6): 885-892.
40. Wiegand KC, Shah SP, Al-Agha OM, Zhao Y, Tse K, Zeng T et al. ARID1A mutations in endometriosis-associated ovarian carcinomas. *N Engl J Med*. 2010;363(16): 1532-1543.
41. Kurman RJ, Shih IM. Molecular pathogenesis and extraovarian origin of epithelial ovarian cancer--shifting the paradigm. *Hum Pathol*. 2011;42(7): 918-931.

42. Kajiyama H, Suzuki S, Yoshihara M, Tamauchi S, Yoshikawa N, Niimi K. Endometriosis and cancer. *Free Radic Biol Med.* 2019;133: 186-192.
43. Yamamoto S, Tsuda H, Takano M, Tamai S, Matsubara O. PIK3CA mutations and loss of ARID1A protein expression are early events in the development of cystic ovarian clear cell adenocarcinoma. *Virchows Arch.* 2012;460:77-87.
44. Suzuki M, Shigematsu H, Shames DS, et al. DNA methylation associated inactivation of TGF $\beta$ -related genes DRM/Gremlin, RUNX3, and HPP1 in human cancers. *Br J Cancer.* 2005;93:1029-1029
45. Guo C, Ren F, Wang D, et al. RUNX3 is inactivated by promoter hypermethylation in malignant transformation of ovarian endometriosis. *Oncol Rep.* 2014;32:2580-2588.
46. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative analysis 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.
47. 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.
48. Mørch LS, Lokkegaard E, Andreasen AH, et al. Hormonotherapy and ovarian cancer. *JAMA.* 2009;302:298-305.
49. Heaps JM, Nieberg RK, Berek JS. Malignant neoplasms arising in endometriosis. *ObstetGynecol.* 1990;75:1023-1028.
50. Oxholm D, Knudsen UB, Kryger-Baggesen N, et al. Postmenopausal endometriosis. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2007;86:1158-1164.
51. Zeitoun KM, Bulun SE. Aromatase: a key molecule in the pathophysiology of endometriosis and a therapeutic target. *Fertil Steril.* 1999;72:961-969
52. Zeitoun K, Takayama K, Sasano H, et al. Deficient 17 $\beta$ hydroxysteroid dehydrogenase type 2 expression in endometriosis: failure to metabolize 17 $\beta$ -estradiol. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83:4474-4480
53. 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.
54. 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.
55. Feng Huang, Dong Wang, Yongliang Yao, Mei Wang. PDGF signaling in cancer progression. *Int J Clin Exp Med* 2017;10(7):9918-9929
56. Swiersz LM (2002) Role of endometriosis in cancer and tumor development. *Ann NY Acad Sci* 955: 281-292.
57. Dawson A, Fernandez ML, Anglesio M, Yong PJ, Carey MS. Endometriosis and endometriosis-associated cancers: new insights into the molecular mechanisms of ovarian cancer development. *Ecancermedicalscience.* 2018;12:803.
58. Bukulmez O, Hardy DB, and Carr BR, et al (2008) Inflammatory status influences aromatase and steroid receptor expression in endometriosis *Endocrinology* 149(3) 1190-1204.
59. Han SJ and O'Malley BW (2014) The dynamics of nuclear receptors and nuclear receptor coregulators in the pathogenesis of endometriosis *Hum Reprod Update* 20(4) 467-484].
60. Kobayashi H, Imanaka S, and Nakamura H, et al (2014) Understanding the role of epigenomic, genomic and genetic alterations in the development of endometriosis (review) *Mol Med Rep* 9(5) 1483-1505
61. Toyokuni S (2009) Role of iron in carcinogenesis: cancer as a ferrotoxic disease *Cancer Sci* 100(1) 9-16
62. Kim HS, Kim TH, Chung HH, Song YS. Risk and prognosis of ovarian cancer in women with endometriosis: a meta-analysis. *Br J Cancer.* 2014 Apr 2;110(7):1878-1890.

63. Kobayashi H, Sumimoto K, Kitanaka T, Yamada Y, Sado T, Sakata M, Yoshida S, Kawaguchi R, Kanayama S, Shigetomi H, Haruta S, Tsuji Y, Ueda S, Terao T: Ovarian endometrioma—risks factors of ovarian cancer development. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2008, 138:187–193.
64. Zanetta G M, Webb M J, Li H. et al. Hyperestrogenism: a relevant risk factor for the development of cancer from endometriosis. *Gynecol Oncol*. 2000;79:18–22
65. Worley M J, Welch W R, Berkowitz R S. et al. Endometriosis-associated ovarian cancer: a review of pathogenesis. *Int J Mol Sci*. 2013;14:5367–5379.
66. Collaborative Group on Epidemiological Studies of Ovarian Cancer, Beral V, Doll R, Hermon C, Peto R, Reeves G. Ovarian cancer and oral contraceptives: collaborative reanalysis of data from 45 epidemiological studies including 23 257 women with ovarian cancer and 87 303 controls. *Lancet*. 2008;371:303–314.
67. Modugno F, Ness RB, Allen GO, Schildkraut JM, Davis FG, Goodman MT: Oral contraceptive use, reproductive history, and risk of epithelial ovarian cancer in women with and without endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 2004, 191:733–740.
68. Cotteau CM, Ness RB, Modugno F, Allen GO, Goodman MT. Endometriosis and its treatment with danazol or lupron in relation to ovarian cancer. *Clin Cancer Res*. 2003;9:5142–5144.
69. Melin AS, Lundholm C, Malki N, Swahn ML, Sparèn P, Bergqvist A. Hormonal and surgical treatments for endometriosis and risk of epithelial ovarian cancer. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2013;92:546–554.
70. Bulun SE. Endometriosis. *N Engl J Med*. 2009;360:268–279.
71. Nezhat F, Datta MS, Hanson V, Pejovic T, Nezhat C. The relationship of endometriosis and ovarian malignancy: a review. *Fertil Steril*. 2008;90:1559–1570.
72. Matsumoto T, Yamazaki M, Takahashi H, et al. Distinct  $\beta$ -catenin and PIK3CA mutation profiles in endometriosis-associated ovarian endometrioid and clear cell carcinomas. *Am J Clin Pathol*. 2015;144:452–463.
73. Lee WL, Chang WH, Wang KC, et al. The risk of epithelial ovarian cancer of women with endometriosis may be varied greatly if diagnostic criteria are different: a nationwide population-based cohort study. *Medicine (Baltimore)* 2015;94:e1633.
74. Kok VC, Tsai HJ, Su CF, Lee CK. The risks for ovarian, endometrial, breast, colorectal, and other cancers in women with newly diagnosed endometriosis or adenomyosis: a population-based study. *Int J Gynecol Cancer* 2015;25:968-976.
75. Pearce CL, Templeman C, Rossing MA, Lee A, Near AM, Webb PM, et al., Ovarian Cancer Association Consortium. *Lancet Oncol*. 2012; 13(4):385-394.
76. Scarfone G, Bergamini A, Noli S, et al. Characteristics of clear cell ovarian cancer arising from endometriosis: A two center cohort study. *Gynecol Oncol* 2014;133:480–484.
77. 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;132:760–766.
78. Xiao W, Awadallah A, Xin W. Loss of ARID1A/BAF250a expression in ovarian endometriosis and clear cell carcinoma. *Int J Clin Exp Pathol* 2012;5:642–650.
79. Meden H, Fattahi-Meibodi A. CA 125 in benign gynecological conditions. *Int J Biol Markers* 1998; 13: 231–237.
80. Kiesel L, Sourouni M. Diagnosis of endometriosis in the 21st century. *Climacteric* 2019; 25:1-7.
81. V Nisenblat, PM Bossuyt, R Shaikh, C Farquhar, V Jordan, CS Scheffers, et al., Blood biomarkers for the non-invasive diagnosis of endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016; 7 Cd012179. Art. No.:CD012281.
82. L.M. Maia, A.L. Rocha, H.L. Del Puerto, F. Petraglia, F.M. Reis, Plasma urocortin-1 as a preoperative marker of endometriosis in symptomatic women, *Gynecol Endocrinol* 2018; 34: 202–205.
83. Berker B and Seval M Problems with the diagnosis of endometriosis *Womens Health (Lond)* 2015; 11(5): 597–601.
84. M. Hirsch, J. Duffy, C.J. Davis, M. Nieves Plana, K.S. Khan, Diagnostic accuracy of cancer antigen 125 for endometriosis: a systematic review and meta-analysis, *BJOG* 2016; 123: 1761-1768.

85. Cetin C, Serdaroglu H, Tuzlali S. The importance of endometrial nerve fibers and macrophage cell count in the diagnosis of endometriosis. *Iran J Reprod Med* 2013;11:405–414
86. Ellett L, Readman E, Newman M, et al. Are endometrial nerve fibres unique to endometriosis? A prospective case-control study of endometrial biopsy as a diagnostic test for endometriosis in women with pelvic pain. *Hum Reprod* 2015;30:2808–2815
87. Agrawal S, Tapmeier T, Rahmioglu N, Kirtley S, Zondervan K, Becker C. The miRNA Mirage: How Close Are We to Finding a Non-Invasive Diagnostic Biomarker in Endometriosis? A Systematic Review. *Int J Mol Sci* 2018;19:pii: E599
88. Maged AM, Deeb WS, Amir AE, et al. Diagnostic accuracy of serum miR-122 and miR-199a in women with endometriosis. *Int J Gynecol Obstet* 2018;141:14–19.
89. Cosar W, Mamillapalli R, Ersoy GS, et al. Serum microRNAs as diagnostic markers of endometriosis: a comprehensive array-based analysis. *Fertil Steril* 2016; 106:402–409
90. N. Mahajan. Endometrial receptivity array: clinical application. *J Hum Reprod Sci.* 2015; 8: 121–129.
91. N. Rahmioglu DR, Nyholt AP, Morris SA, Missmer GW, Montgomery KT. Genetic variants underlying risk of endometriosis: insights from meta-analysis of eight genome-wide association and replication datasets. *Hum Reprod Update* 2014; 20: 702–716.
92. Coutinho LM, Ferreira MC, Rocha ALL, Carneiro MM, Reis FM. New biomarkers in endometriosis. *Adv Clin Chem.* 2019; 89:59-77.
93. Huhtinen K, Suvitie P, and Hiissa J, et al Serum HE4 concentration differentiates malignant ovarian tumours from ovarian endometriotic cysts *Br J Cancer* 2009; 100(8): 1315–1319.
94. Nikolova T, Zivadinovic R, Evtimovska N, Klisarovska V, Stanojevic M, Georgievaska J, et al. Diagnostic performance of human epididymis protein 4 compared to a combination of biophysical and biochemical markers to differentiate ovarian endometriosis from epithelial ovarian cancer in premenopausal women. *J Obstet Gynaecol Res.* 2017;43(12):1870-1879.
95. Babic A, Cramer DW, Kelemen LE, Köbel M, Steed H, Webb PM et al. Predictors of pretreatment CA125 at ovarian cancer diagnosis: A pooled analysis in the Ovarian Cancer Association Consortium. *Cancer Causes Control* 2017; 28(5):459–468.
96. Mckinnon B, Mueller MD, Nirgianakis K, Bersinger NA. Comparison of ovarian cancer markers in endometriosis favours HE4 over CA125. *Mol Med Rep* 2015; 12(4): 5179–5184.
97. Gislefoss RE, Langseth H, Bolstad N, Nustad K, Mørkrid L. HE4 as an early detection biomarker of epithelial ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2015; 25(9): 1608–1615.
98. Granato T, Porpora MG, Longo F, Angeloni A, Manganaro L, Anastasi E. HE4 in the differential diagnosis of ovarian masses, *Clinica Chimica Acta* 2015; 446: 147–55.
99. Wiegand KC, Shah SP, Al-Agha OM, Zhao Y, Tse K, Zeng T, et al. ARID1A mutations in endometriosis associated ovarian carcinomas. *New Eng J Med.* 2010;363(16):1532-1543.
100. Jones S, Wang TL, Shih IeM, Mao TL, Nakayama K, Roden R, et al. Frequent mutations of chromatin remodeling gene ARID1A in ovarian clear cell carcinoma. *Science* 2010;330 (6001): 228-231.
101. Barreta A, Sarian LO, Ferracini AC, Costa LBE, Mazzola PG, de Angelo Andrade L, et al. Immunohistochemistry expression of targeted therapies biomarkers in ovarian clear cell and endometrioid carcinomas (type I) and endometriosis. *Hum Pathol.* 2018;14: S0046-8177(18)30427-1.
102. Mangili G, Bergamini A, Taccagni G, Gentile C, Panina P, Vigano P et al. Unraveling the two entities of endometrioid ovarian cancer: a single center clinical experience. *Gynecol Oncol.* 2012;126(3): p. 403-407.
103. Erzen M, Rakar S, Klancnik B, Syrjänen K. Endometriosis-associated ovarian carcinoma (EAOC): an entity distinct from other ovarian carcinomas as suggested by a nested case-control study. *Gynecol Oncol.* 2001;83(1): 100-108
104. Komiya S, Aoki D, Tominaga E, Susumu N, Udagawa Y, Nozawa S. Prognosis of Japanese patients with ovarian clear cell carcinoma associated with pelvic endometriosis: clinicopathologic evaluation. *Gynecol Oncol.* 1999;72(3): 342-346.

105. Paik ES, Kim TJ, Choi CH, Kim BG, Bae DS, Lee JW. Clinical outcomes of patients with clear cell and endometrioid ovarian cancer arising from endometriosis. *J Gynecol Oncol.* 2018;29(2): e18.
106. Exacoustos C, Manganaro L, Zupi E. Imaging for the evaluation of endometriosis and adenomyosis. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2014;28(5):655-681.
107. Kawaguchi R, Tsuji Y, Haruta S, Kanayama S, Sakata M, Yamada Y, et al. Clinicopathologic features of ovarian cancer in patients with ovarian endometrioma. *J Obstet Gynaecol Res* 2008;34:872-877.
108. Williams CL, Jones ME, Swerdlow AJ, Botting BJ, Davies MC, Jacobs I, et al. Risks of ovarian, breast, and corpus uteri cancer in women treated with assisted reproductive technology in Great Britain, 1991-2010: data linkage study including 2.2 million person years of observation. *BMJ* 2018;362:k2644.
109. Saraswat L, Ayansina D, Cooper KG, Bhattacharya S, Home AW, Bhattacharya S . Impact of endometriosis on risk of further gynaecological surgery and cancer: a national cohort study. *BJOG* 2018;125:64-72.
110. Chuang HC, Wu GJ, Lu YS, Lin CH, Hsiung CA. Associations between Medical Conditions and Breast Cancer Risk in Asians: A Nationwide Population-Based Study in Taiwan. *PLoS One.* 2015;10:e0143410.
111. Gemmill JA, Stratton P, Cleary SD, Ballweg ML, Sinaii N. Cancers, infections, and endocrine diseases in women with endometriosis. *Fertil Steril* 2010;94:1627-1631.
112. Morales L, Alvarez-Garriga C, Matta J, Ortiz C, Vergne Y, Vargas W et al. Factors associated with breast cancer in Puerto Rican women. *J Epidemiol Glob Health* 2013;3:205-215.
113. Bertelsen L, Mellekjær L, Frederiksen K, Kjaer SK, Brinton LA, Sakoda LC et al. Risk for breast cancer among women with endometriosis. *Int J Cancer* 2007;120:1372-1375.
114. Saavalainen L, Lassus H, But A, Tiitinen A, Harkki P, Gissler M et al. A cohort study of 49 933 women with surgically verified endometriosis increased incidence of breast cancer below the age of 40. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2019;8.
115. Baron JA, Weiderpass E, Newcomb PA, Stampfer M, Titus-Ernstoff L, Egan KM et al. Metabolic disorders and breast cancer risk (United States). *Cancer Causes Control* 2001;12:875-880.
116. Gandini S, Lazzaroni M, Peccatori FA, Bendinelli B, Saieva C, Palli D et al. The risk of extra-ovarian malignancies among women with endometriosis: A systematic literature review and meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol* 2019;134:72-81.
117. Brinton LA, Gridley G, Persson I, Baron J, Bergqvist A. Cancer risk after a hospital discharge diagnosis of endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 1997;176:572-579.
118. Mogensen JB, Susanne KK, Mellekjær L, Jensen A et al. Endometriosis and risks for ovarian, endometrial and breast cancers: A nationwide cohort study. *Gynecol Oncol* 2016;143:87-92.
119. Farland LV, Tamimi RM, Eliassen AH, Spiegelman D, Hankinson SE, Chen WY et al. Laparoscopically Confirmed Endometriosis and Breast Cancer in the Nurses' Health Study II. *Obstet Gynecol* 2016;128:1025-1031.
120. Anifantaki F, Boutas I, Kalampokas T. Association of endometriosis and breast cancer: mini review of the literature. *Arch Gynecol Obstet* 2016;293:5-10.



121. Braganza MZ, Berrington AG, Schonfeld SJ, Wentzensen N, Brenner AV, Kitahara CM. Benign breast and gynecologic conditions, reproductive and hormonal factors, and risk of thyroid cancer. *Cancer Prev Res (Phila)* 2014;7:418-425.
122. Saavalainen L, Lassus H, But A, Tiitinen A, Härkki P, Gissler M et al. A Nationwide Cohort Study on the risk of non-gynecological cancers in women with surgically verified endometriosis. *Int J Cancer* 2018;143:2725-2731.
123. Farland LV, Lorrain S, Missmer SA, Dartois L, Cervenka I, Savoye I et al. Endometriosis and the risk of skin cancer: a prospective cohort study. *Cancer Causes Control* 2017;28:1011–1019.
124. Olson JE, Cerhan JR, Janney CA, Anderson KE, Vachon CM, Sellers TA. Postmenopausal cancer risk after self-reported endometriosis diagnosis in the Iowa Women's Health Study. *Cancer* 2002;94:1612-1618.
125. Kvaskoff M, Jiali Han J, Qureshi AA, Missmer SA. Pigmentary traits, family history of melanoma and the risk of endometriosis: a cohort study of US women. *Int J Epidemiol* 2014;43:255-63.
126. Kvaskoff M, Mesrine S, Fournier A, Boutron-Ruault MC, Clavel-Chapelon F. Personal History of Endometriosis and Risk of Cutaneous Melanoma in a Large Prospective Cohort of French Women. *Arch Intern Med* 2007;167:2061-2065.
127. Yuan H, Zhang S. Malignant Transformation of adenomyosis: literature review and meta-analysis, *Arch Gynecol Obstet*. 2019;299:47-53.
128. Goumenou AG, Arvanitis DA, Matalliotakis IM, Koumantakis EE, Spandidos DA. Loss of heterozygosity in adenomyosis on hMSH2, hMLH1, p16Ink4 and GALT loci. *Int J Mol Med*. 2000;6:667-671.
129. Koike N, Tsunemi T, Uekuri C, Akasaka J, Ito F, Shigemitsu A, Kobayashi H. Pathogenesis and malignant transformation of adenomyosis (review). *Oncol Rep*. 2013 ;29:861-7.
130. Kazandi M, Zeybek B, Terek MC, Zekioglu O, Ozdemir N, Oztekin K. Grade 2 endometrioid adenocarcinoma arising from adenomyosis of the uterus: report of a case. *Eur J Gynaecol Oncol* 2010;31:719–721.
131. Ismiil ND, Rasty G, Ghorab Z, Nofech-Mozes S, Bernardini M, Thomas G, Ackerman I, Covens A, Khalifa MA. Adenomyosis is associated with myometrial invasion by FIGO 1 endometrial adenocarcinoma. *Int J Gynecol Pathol* 2007; 26:278–283.
132. Mori M, Furusawa A, Kino N, Uno M, Ozaki Y, Yasugi T. Rare case of endometrioid adenocarcinoma arising from cystic adenomyosis. *J Obstet Gynaecol Res* 2015;41:324–328.
133. Jones RK, Searle RF, Bulmer JN. Apoptosis and bcl-2 expression in normal human endometrium, endometriosis and adenomyosis. *Hum Reprod*. 1998 Dec;13(12):3496-502.
134. Jichan N, Xishi L, Guo SW. Promoter hypermethylation of progesterone receptor B (PR-B) in adenomyosis and its rectification by a histone deacetylase inhibitor and a demethylation agent. *Reprod Sci*. 2010 Nov;17(11):995-1005.