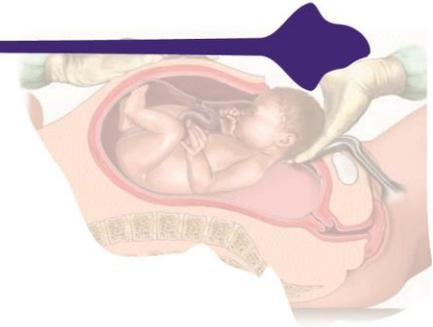




Scuola di Specializzazione in Ostetricia e Ginecologia



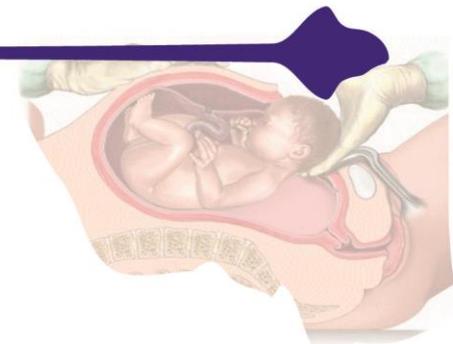
Università degli Studi di Padova
Dipartimento di Salute della Donna e del Bambino – SDB
U.O.C. Clinica Ginecologica ed Ostetrica

Scuola di Specializzazione in Ginecologia e Ostetricia
Direttore : Prof. Giovanni B. Nardelli

Adenocarcinoma a cellule chiare da endometriosi cutanea Caso clinico e Review della letteratura

Dott. Zanella Alberto

*Dipartimento della Salute della donna e del Bambino
U.O.C. di Clinica ginecologica ed Ostetrica – direttore Prof. G.B. Nardelli*



Caso Clinico

Etá 42

Anamnesi generale silente

Menarca 9 anni

PARA 2112

3 Tagli cesarei:

1998 per MEF a 8 mesi; 1999 per progresso TC; 2001 per progresso TC

nel 2012 a distanza di 14 anni dal primo taglio cesareo e a 11
dall'ultimo riscontro di massa palpabile, teso elastica, dolente alla
palpazione in corrispondenza della cicatrice del progresso TC
(Pfannenstiel)



Agosto 2012: agoaspirato
suggestivo di adenok



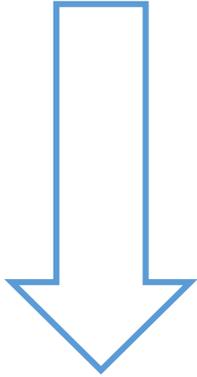
Sede:
Parete addominale, NAS

Materiale inviato:
FNAB + Liquido parete addominale inf. dx (prox cicatrice cesareo)

Notizie cliniche:
Formazione polilobata ad ecostruttura mista

Diagnosi:
Su di un fondo necrotico ed ematico contenente numerosi granulociti spesso disfatti si osservano numerosi clusters di cellule epitelio-ghiandolari atipiche, altamente suggestive per adenocarcinoma. E' opportuno procedere con ulteriori accertamenti.

Snomed
T-D4300



Ottobre 2012 LPT: exeresi
lesione + asportazione
m.retto e peritoneo parietale
Dx con apposizione mesh



Materiale inviato:
NEOFORMAZIONE MUSCOLO RETTO ADDOME DX

Descrizione macroscopica:
Segmento adiposo e muscolare striato di cm 10x8x3, alla sezione, in gran parte sostituito da massa multilobata translucida, biancastra, dura, con aree cistiche, di cm 6x4x3.

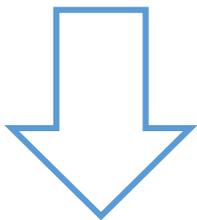
Diagnosi:
Infiltrazione massiva, in tessuto fibroadiposo e muscolare striato, da adenocarcinoma a cellule chiare (grado III FIGO).
Margini di exeresi indenni.

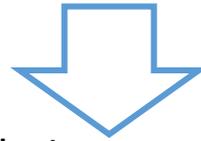
Materiale inviato:
PERITONEO + MUSCOLO RETTO-ADDOME DX

Descrizione macroscopica:
Segmento di tessuto adiposo e muscolare striato, in parte rivestiti da sierosa, di cm 10x4, senza alterazioni.

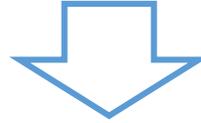
Diagnosi:
Esenti da neoplasia.

Snomed
T-D4020

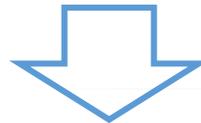




6 cicli di chemioterapia (carboplatino e paclitaxel) da 12/2012 a 03/2013 con conseguente amenorrea



Con la ripresa delle mestruazioni prima recidiva (63x33mm)
Settembre 2014: LPT exeresi lesione e



Materiale inviato:

MASSA PARETE ADDOMINALE

Notizie cliniche:

12746/12: Progresso ADK metastatico della parete addominale a primitività incerta, a cellule chiare.

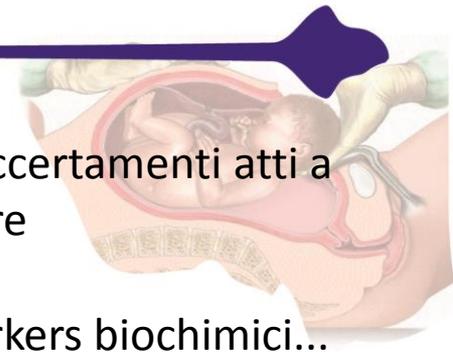
Descrizione macroscopica:

Losanga cutanea di cm: 10x5, con abbondante sottocute; alla sezione, a sede ipodermica, area nodulare mal definita del diam. max di cm 3.

Diagnosi:

Infiltrazione massiva, in tessuto fibroso e fibroadiposo, da adenocarcinoma a cellule chiare (grado III FIGO) in anamnesi.

Margini di exeresi indenni.

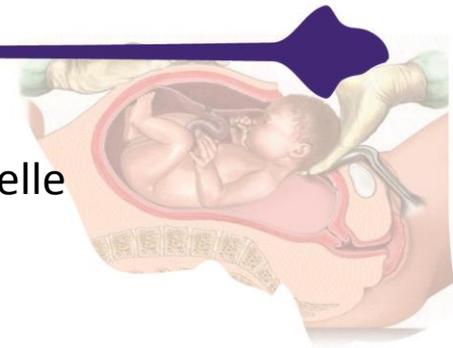


La sede primitiva rimane incerta per cui vengono eseguiti una serie di accertamenti atti a escludere le sedi che piú spesso sono associate all'adenocarcinoma a cellule chiare

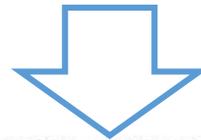
...gastroscopia, colonscopie, mammografie, RM addome e encefalo, markers biochimici...
Tutto completamente negativo

A dicembre 2014 una rilettura del vetrino (IEO Milano): immunohistochimica

Marker	Origine	Suggestivo per...	
Citocheratina 7	Epitelio soprattutto del tratto genitale femminile, dotti biliari	Carcinoma dell'utero e dell'ovaia, valutazione di biopsie epatiche	+
PAX-8	Epiteli mülleriani	Tumori ginecologici, renali, neuroendocrini e del timo	+
WT-1	Tessuti di origine mesenchimale	Tumore di Wilm, mesoteliomi maligni	-
CD10	Precursori di linfociti B, linfociti B dei centri germinativi, granulociti, epitelio di tubuli renali, stroma endometriale	Linfomi, in particolare linfoma follicolare. Neoplasie renali e rare neoplasie uterine	-
Calretinina	Neuroni, retina, cellule di Sertoli e di Leydig, stroma ovario, mesotelio	Mesoteliomi e neoplasie ovariche o testicolari	-
CDX-2	Proteina CDX-2 (cellule epiteliali intestinali)	Adenoarcinomi con differenziazione intestinale	-



Inizio 2015: Nuova recidiva con comparsa sempre in sede delle pregresse laparotomie di neoformazione a contenuto disomogeneo a margini irregolari, dolente alla palpazione.



TOMOSCINTIGRAFIA GLOBALE CORPOREA (PET) CON TC

Glicemia : 92 mg/dL alle ore 09:05

Quesito diagnostico: sospetta recidiva locale in paziente con pregressa exeresi di neoformazione del muscolo retto addominale destro.

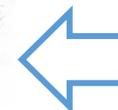
Tecnica d'esame:

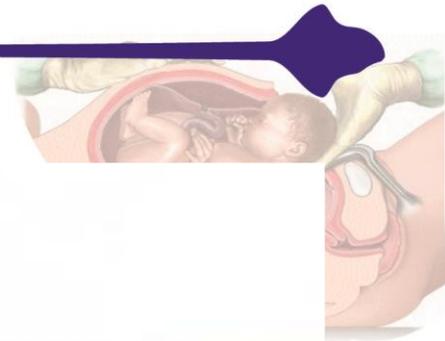
L'esame è stato eseguito a digiuno con tecnica PET-TC dopo circa 60 minuti dalla somministrazione endovenosa di [18F]FDG. Sono state acquisite immagini della distribuzione del tracciante per una durata di circa 28 minuti con tecnica W.B. con acquisizione di TC non diagnostica per la correzione della attenuazione e repere anatomico.

Referto:

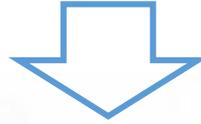
L'esame PET-TC ha evidenziato area di lieve incremento dell'attività metabolica in corrispondenza di tessuto solido adeso al muscolo retto dell'addome sulla linea paramediana sinistra a sede retro-ombelicale (SUV max 1.83). Si segnala la presenza di immagine iperdensa in corrispondenza della parete interna dell'addome inferiore destro, da riferire in prima ipotesi a rete sintetica. Non evidenza di ulteriori aree ipermetaboliche a livello dei restanti segmenti corporei esaminati.

Ancora una volta senza evidenza di altre neoplasie in altre sedi





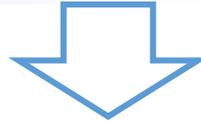
ECOGRAFIA CUTE E SOTTOCUTANEO



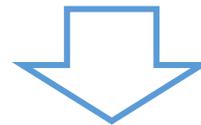
T.S.R.M.:
C.P.S.I.:

Testo del Referto:

A sede parambelicale sinistra, si segnala la presenza di formazione sottocutanea, profonda, in stretta contiguità con i muscoli retti, senza chiaro piano di clivaggio, che misura circa 51x25mm, ipo-anecogena, a margini polilobulati, senza segnale vascolare.



Agoaspirato (04/2015): presenza di rari gruppi di cellule epitelio-ghiandolari atipiche

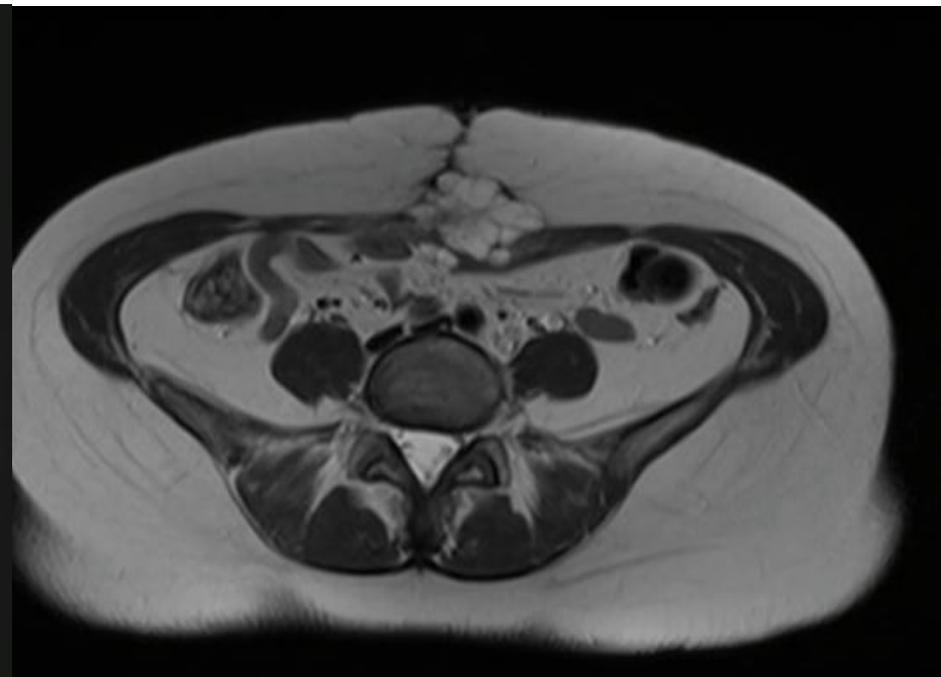
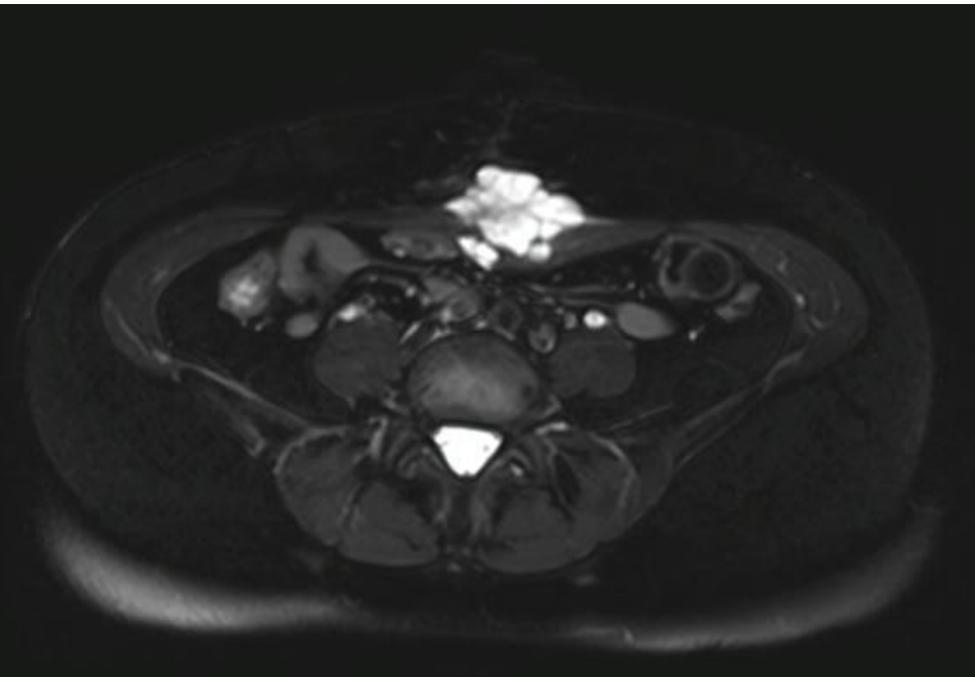


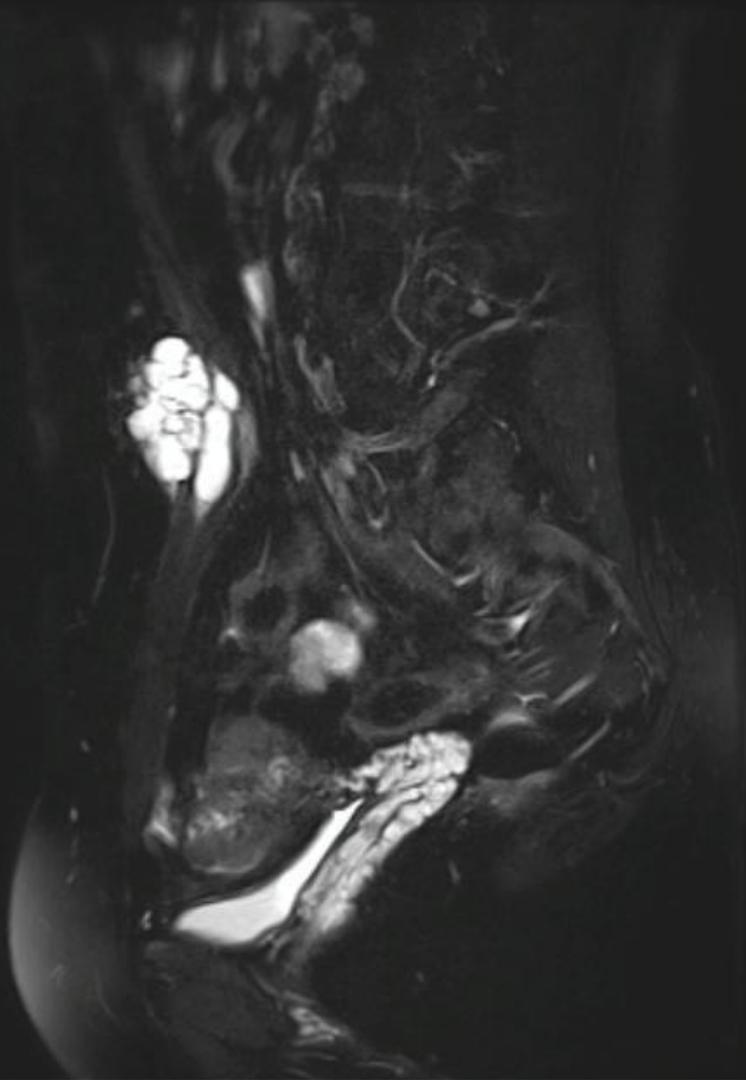
Giunge alla nostra attenzione:
Valutazione multidisciplinare (ginecologica- Ch. Generale- Ch. Plastica)

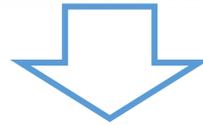


RM + MDC preoperatoria

A ridosso della cicatrice chirurgica lungo la linea xifo-pubica in piani passanti per L4-L5 è presente formazione polilobata di circa 67 x 50 mm ed estensione cranio-caudale di circa 80 mm che bozza i profili interni dei muscoli retti addominali infiltrandoli, fatto più evidente per il muscolo retto di sinistra. Tale formazione presenta aspetti multicistici che mostrano restrittività alle sequenze in diffusione e discreto enhancement dei setti dopo somministrazione di MdC coem da elevata cellularità; concomita lieve edema dei tessuti molli contigui.







09/07/15: Asportazione massa periombelicale + ITA + AB + posizionamento protesi biologica

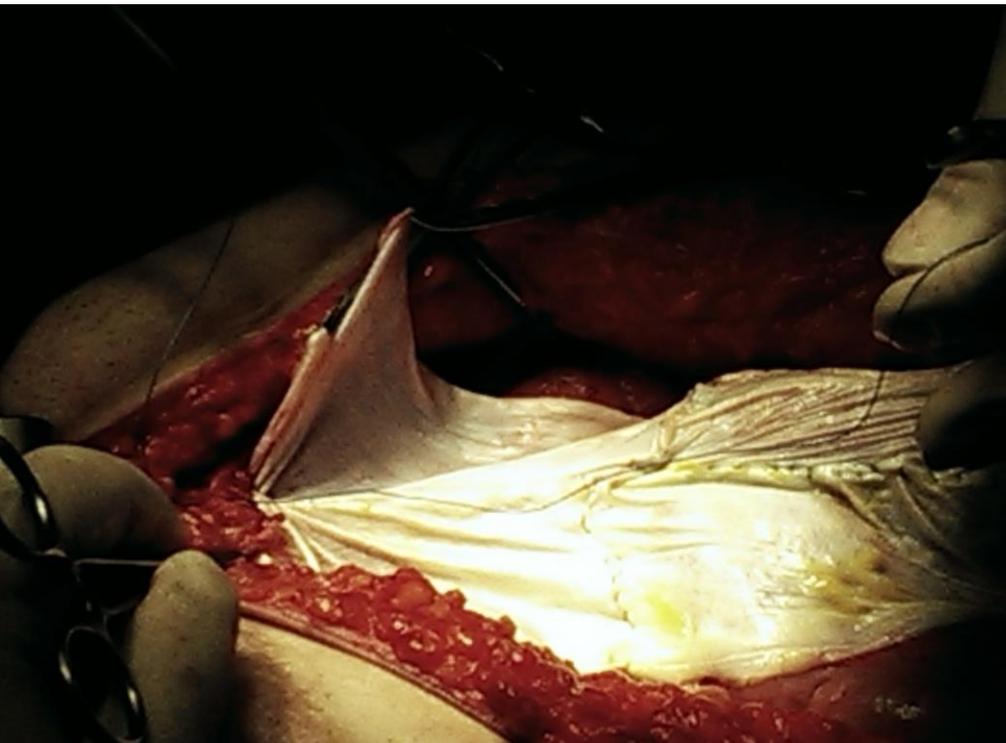
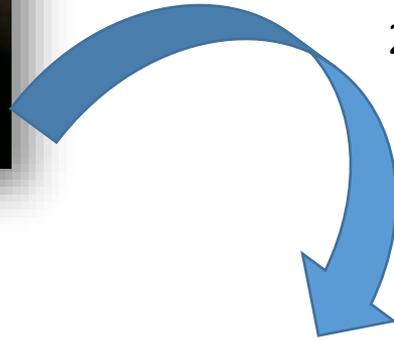
Macroscopicamente la massa appare formata da cisti a contenuto sieroso ricoperta da una pseudocapsula biancastra completamente contenuta negli strati della parete, infiltrante i m. retti e la fascia degli stessi con un estensione longitudinale di circa 8 cm.
Assenza di infiltrazione macroscopica degli organi addominali
E.I. Estemporaneo dei margini di exeresi: negativo





Ampio difetto di parete

Protesi Biologica (Fascia Lata per un'estensione complessiva di 23x15cm





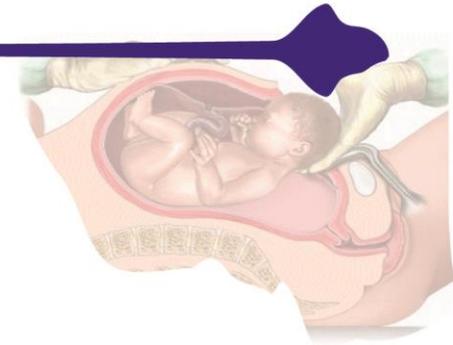
DIAGNOSI ANATOMOPATOLOGICA:



Neoplasia pluricistica a confini indefiniti, infiltrante tessuto fibroso - anche di tipo fasciale - e dissociante i fasci muscolari striati e che giunge a mm 3 dal tessuto fibroso periprotetico e a ridosso del tessuto adiposo.

La neoplasia è costituita da cisti multiple, di varie dimensioni, anche > cm 1, rivestite da *epitelio cubico unifilare, per lo più senza atipie*. In altre cisti l'epitelio presenta atipie nucleari, sparse mitosi e una morfologia a cellule hobnail; *l'epitelio delle cisti è sempre monostratificato*, e solo in un microfocolaio si solleva in piccole papille. Non si rinvencono cellule singole o in nidi nello stroma, non invasione neurale nè vascolare. Le cisti dissociano i fasci muscolari striati, che spesso presentano alterazioni regressive e atrofia da compressione.

- utero con cervicite cronica aspecifica e focolai di erosione riparata; endometrio istmico, polipoide, con ectasia delle ghiandole; endometrio con focale ectasia delle ghiandole e aree di dissociazione ematica; fibromatosi e focolai di adenomiosi della parete del corpo
- salpingi, senza atipie dell'epitelio; cisti sierose paratubariche
- ovaie con corpi albicanti, corpo luteo e piccole cisti follicolari



IL COMMENTO DEL PATOLOGO

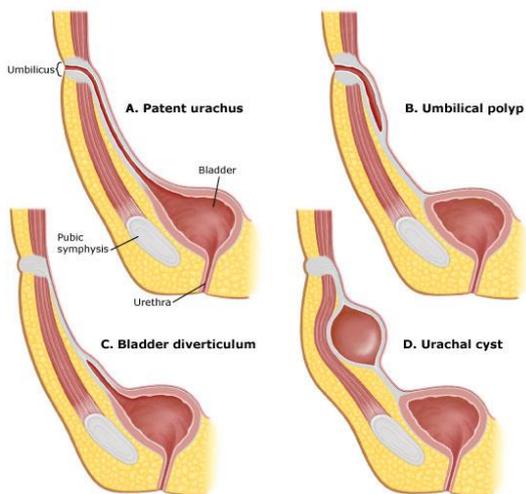
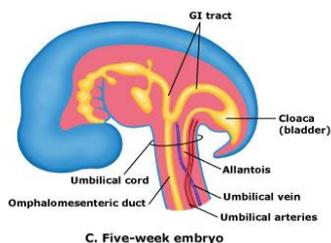
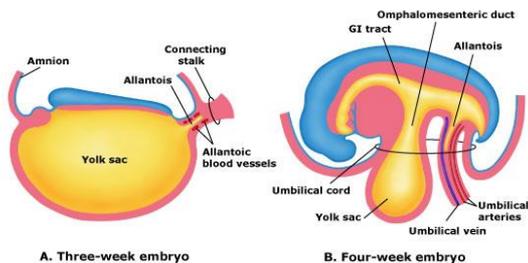
La *assenza/occasionale presenza di atipia* e la architettura sempre cistica, senza cellule singole o in nidi infiltranti lo stroma, pone diagnosi differenziali, in particolare con un adenofibroma con focale cancerizzazione intraepiteliale, o anche con una proliferazione pseudotumorale. Tuttavia, le immagini acquisite dei precedenti interventi evidenziano un franco carcinoma a cellule chiare nel primo intervento, mentre il quadro nel secondo intervento è simile a quello attuale.

Il quadro complessivo clinico-patologico depone quindi per una ulteriore recidiva della neoplasia, e che questa sia ad insorgenza locale nella parete addominale. Il reperto attuale è quello di una neoplasia a *basso grado di malignità*, con crescita espansiva.

Il patologo propone come diagnosi finale 2 alternative:

- Adenocarcinoma insorto su endometriosi cutanea
- Tumore «malformativo» da residui dell' uraco

Diagnosi differenziale: Tumori dell'uraco



I tumori primitivi dell'uraco sono estremamente rari (come del resto i tumori originari da endometriosi extrapelvica) e costituiscono lo 0,5- 2% dei tumori maligni della vescica

Nel 90% dei casi adenocarcinomi

Si presentano con ematuria, disuria, dolore addominale.

Frequentemente avanzati al momento della diagnosi

Sopravvivenza a 5 anni 10-60%

Nel nostro caso non vi era sintomatologia urinaria che potesse ricondurre a una neoplasia del tratto urinario. È stata comunque eseguita una cistoscopia che è risultata negativa



Recidiva di Adenocarcinoma a Cellule Chiare (CCC) insorto su endometriosi cutanea su cicatrice laparotomica

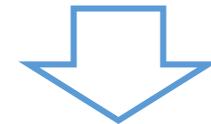
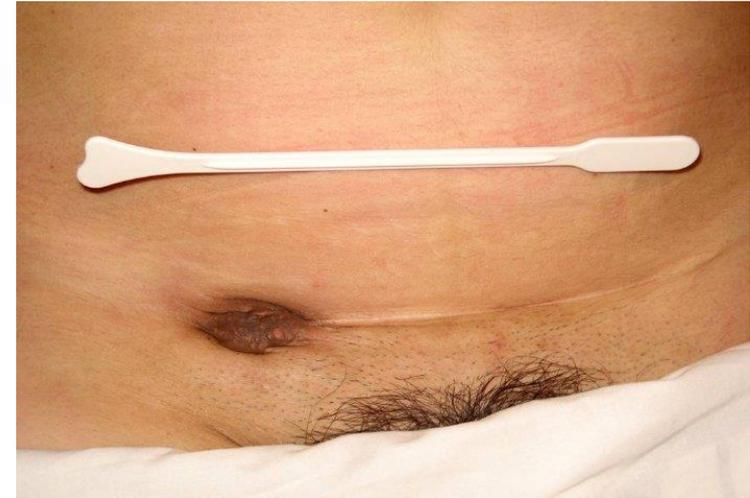
Si definisce Endometriosi la presenza eterotopica di tessuto endometriale al di fuori della cavità uterina.

Si stima colpisca il 5-10% della popolazione femminile

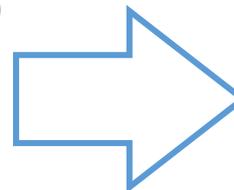
Anche se è generalmente considerata una patologia benigna condivide con la patologia neoplastica alcune caratteristiche come lo sviluppo di foci sia localmente sia a distanza e la capacità di invadere i tessuti

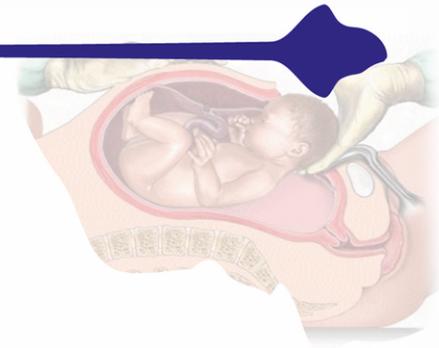
Teorie patogenetiche:

- *Mestruazione Retrograda (Sampson 1927)*
- *Disseminazione ematogena/linfatica*
- *Metaplasia di residui di epitelio celomatico/Mulleriano embrionali*
- *Disseminazione chirurgica*



Endometriosi Cutanea:
0,5 – 1% delle
localizzazioni

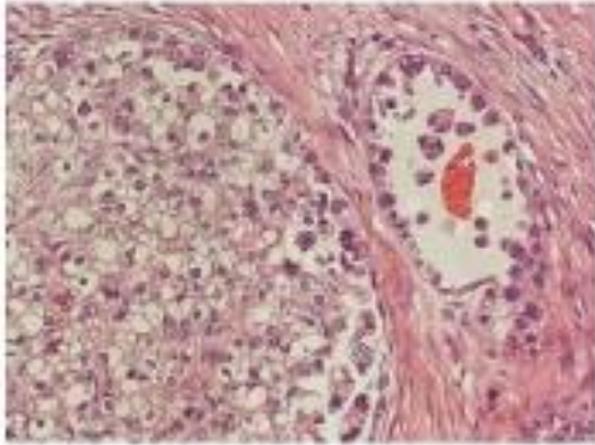
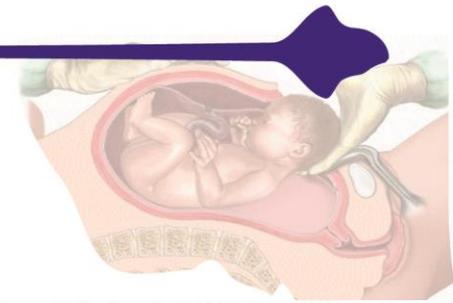




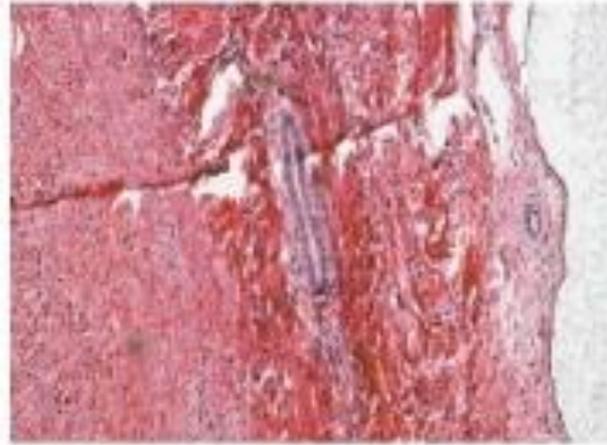
Endometriosi: frequenza delle localizzazioni

Site	Frequency (percentage of patients)
Most common <ul style="list-style-type: none">• Ovary (often bilateral)• Pelvic peritoneum over the uterus• Anterior and posterior cul-de-sacs• Uterosacral ligaments• Fallopian tubes• Pelvic lymph nodes	60
Infrequent <ul style="list-style-type: none">• Rectosigmoid• Other GI tract sites• Vagina	10-15
Rare <ul style="list-style-type: none">• Umbilicus• Episiotomy or surgical scars• Kidney• Lungs• Arms• Legs• Nasal mucosa	5

È una localizzazione rara



(a)



(b)

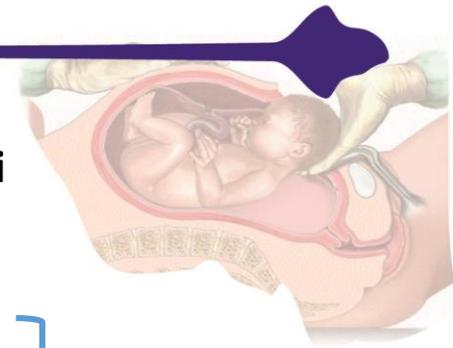


(c)

- (a) Esame istologico che evidenzia cellule Hobnail (Chiodo da tappezier) e cellule chiare (reperto tipico del carcinoma a cellule chiare)
- (b) Presenza di k a cellule chiare e endometriosi che suggerisce l'insorgenza del tumore da un focus endometrioso.
- (c) Immunoistochimica: recettori per estrogeni (ER).



Trasformazione neoplastica da foci di endometriosi Criteri diagnostici



- *Foci di endometriosi vicino al tumore*
- *Il tumore deve insorgere dall'endometriosi e non invadere la stessa*
- *Presenza di stroma di tipo endometriale in prossimità delle ghiandole*
- *Dimostrazione istologica della transizione da endometriosi a cancro*

Sampson, 1925

Scott, 1953

Questi criteri sono molto stringenti e solo raramente sono soddisfatti il che porta a due possibili interpretazioni discordanti tra loro:

- La trasformazione neoplastica del tessuto endometrioso è evenienza eccezionale (0,8-0,9%)
- La reale incidenza dei tumori a partenza endometriosa è sottostimata (3,8% secondo i criteri di Sampson)

Va inoltre ricordata la possibilità che il tumore abbia sovvertito la lesione primaria e che il campionamento non abbia incluso la totalità della neoplasia

TABLE 1: Twenty-one cases of malignant transformation from abdominal wall endometriosis.

No.	Reference	Age (years)	Previous surgery	Delay (years)	Histology	Coexisting endometriosis on histology	Surgical treatment	CT	RT	Followup (months)	Outcome
1.	Schnieber and Wagner-Kolb [8]	40	CS	15	CCC	Yes	LR, TAH + BSO	-	+	18	DOD
2.	Hitti et al. [9]	46	CS	14	CCC	Yes	LR, TAH + BSO	-	-	30	NED
3.	Markopoulos et al. [10]	50	CS	25	EC	No	LR	-	-	24	NED
4.	Gücer et al. [11]	45	CS	8	EC	Unclear	LR	-	-	20	DOD
5.	Miller et al. [12]	38	CS	9	CCC	Yes	LR, TAH + BSO	-	+	60	NED
6.	Park et al. [13]	54	CS	26	CCC	Yes	LR	-	+	6 weeks	NED
7.	Ishida et al. [14]	56	CS	24	CCC	No	LR	-	+	48	DOD
8.	Matter et al. [15]	60	CS	41	EC	Yes	LR	-	-	18	NED
9.	Li et al. [16]	38	CS	10	SC	No	LR, TAH + BSO + OMT	-	-	14	NED
10.	Leng et al. [17]	41	CS	16	Carcinosarcoma	Yes	LR	-	-	15	DOD
11.	Sergent et al. [18]	45	CS	28	CCC	No	LR, BSO	+	-	6	DOD
12.	Harry et al. [19]	55	CS	30	CCC	Yes	LR	-	+	18	NED
13.	Bats et al. [20]	38	CS	13	CCC	Yes	LR, TAH + BSO	+	-	2	NED
14.	Williams et al. [21]	53	CS	17	CCC	No	LR, TAH + BSO	+	+	11	DOD
15.	Matsuo et al. [22]	37	LC	10	CCC	No	LR, TAH + BSO + OMT, PEN	+	-	18	REC
16.	Omrani pour and Najafi [23]	59	D & C*	20	SC	No	LR	+	-	12	NED
17.	Bourdel et al. [24]	43	CS	Unclear	CCC	Unclear	LR, TAH + BSO	+	+	22	DOD
18.	Shalin et al. [7]	47	CS	Unclear	CCC	Yes	LR	+	+	7	NED
19.	Mert et al. [25]	42	CS, USO	Unclear	CCC	Yes	LR, TAH + BSO	+	-	1	NED
20.	Mert et al. [25]	51	CS, TAH	Unclear	CCC	Yes	LR, BSO + OMT	-	+	31	NED
21.	This case	60	CS	35	CCC	Yes	LR	-	-	8	REC

Nonostante la rarità vi sono almeno 50 casi simili in letteratura che mostrano caratteristiche simili...

Età 40-50 anni

Taglio Cesareo

Insorgenza a anni di distanza dalla chirurgia

Istotipo più comune: CCC

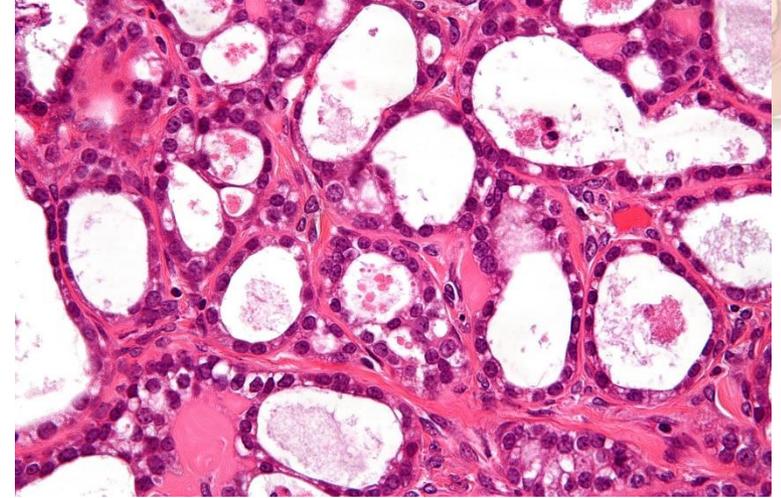
Assenza di endometriosi nel preparato istologico

BSO: bilateral salpingo-oophorectomy, CCC: clear cell adenocarcinoma, CS: cesarean section, D & C: dilatation and curettage, DOD: died of disease, EC: endometrioid adenocarcinoma, LC: laparoscopic cystectomy, LR: local resection, NED: no evidence of disease, OMT: omentectomy, PEN: pelvic lymph nodes dissection, REC: recurrence, SC: serous adenocarcinoma, TAH: total abdominal hysterectomy, USO: unilateral salpingo-oophorectomy, and *laparotomy for perforation of the uterus during D & C.

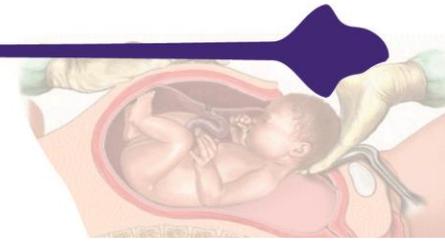


Clear Cell Carcinoma (CCC)

Il CCC è stato descritto originariamente da Schiller nel 1939 col termine di “mesonefroide” per la somiglianza con il tumore renale. È composto di cellule chiare contenenti glicogeno e cellule hobnail (letteralmente chiodo da scarponi). Il pattern di crescita può essere papillare, tubolocistico, solido o misto.



È riconosciuta in letteratura (CCC ovarico) una stretta associazione fra il CCC e l'endometriosi con un rischio relativo di CCC rispetto ad altri sierotipi di 3 volte. Questo vale per l'istotipo mentre in senso assoluto non è stata confermata un'associazione fra endometriosi e aumentato rischio di cancro (almeno secondo parte della letteratura scientifica che è tuttora divisa su questo argomento)



Endometriosi e Carcinoma a cellule chiare

334

E. Somigliana et al. / *Gynecologic Oncology* 101 (2006) 331–341

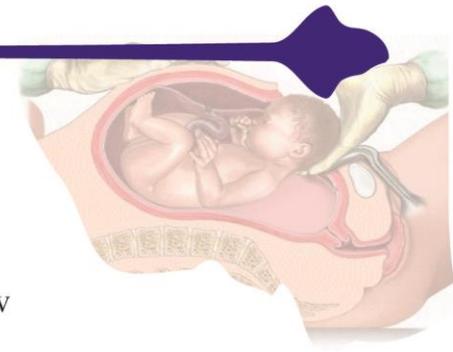
Table 1
Studies on the frequency of endometriosis in patients with ovarian cancers according to the malignant histotype

Authors	Ovarian cancer histotype					Total
	Serous	Mucinous	Endometrioid	Clear cell	Other	
Aure et al. [32]	0% (0/357)	1% (1/203)	9% (20/212)	24% (14/59)	...	4% (35/831)
Kurman and Craig [33]	6% (7/118)	4% (2/47)	11% (4/37)	8% (2/28)	...	7% (15/230)
Russel [34]	3% (7/233)	4% (3/69)	28% (20/72)	48% (16/33)	...	11% (46/407)
Vercellini et al. [4]	4% (8/220)	6% (6/94)	26% (30/114)	21% (8/38)	12% (11/88)	11% (63/556)
De La Cuesta et al. [11] ^a	0% (0/10)	6% (1/18)	39% (9/23)	41% (7/17)	45% (5/11)	28% (22/79)
Toki et al. [35]	10% (9/88)	9% (3/33)	30% (16/54)	50% (22/44)	0% (0/16)	21% (50/235)
Jimbo et al. [36]	9% (8/92)	3% (1/35)	23% (3/13)	41% (13/32)	...	15% (25/172)
Fukunaga et al. [12]	10% (6/63)	6% (2/35)	42% (13/31)	54% (27/50)	67% (2/3)	27% (50/182)
Ogawa et al. [21]	7% (4/60)	0% (0/17)	43% (3/7)	70% (30/43)	...	29% (37/127)
Vercellini et al. [37]	3% (2/61)	3% (1/30)	20% (13/66)	14% (5/35)	6% (1/17)	10% (22/209)
Oral et al. [38]	4% (3/70)	6% (2/35)	22% (4/18)	9% (1/11)	8% (4/49)	8% (14/183)

Those studies evaluating association with at least endometrioid, clear cell, and seromucinous histotypes have been included.

^a Only Stage I cancers were included.

Studi che mettono in relazione l'endometriosi con il tumore ovarico evidenziano una relazione fra la presenza di endometriosi e il k a cellule chiare come istotipo



Anche la letteratura ha i suoi limiti...

Review

Association between endometriosis and cancer: A comprehensive review and a critical analysis of clinical and epidemiological evidence

Edgardo Somigliana^{a,b}, Paola Vigano^{a,b,c}, Fabio Parazzini^{a,b,d}, Sandra Stoppelli^c, Erika Giambattista^c, Paolo Vercellini^{a,b,c,*}

^a Department of Obstetrics, Gynecology and Neonatology, Ospedale Maggiore Policlinico, Mangiagalli and Regina Elena, Via Commenda 12, 20122 Milan, Italy

^b CROG Center for Research in Obstetrics and Gynaecology, Viale Caldara 39, 20122 Milan, Italy

^c Università degli Studi di Milano, Milan, Italy

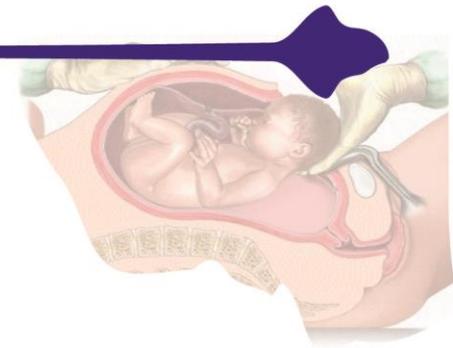
^d Mario Negri Institute for Pharmacological Research, Milan, Italy

Received 11 July 2005

Available online 13 February 2006

Non-ovarian cancers arising from endometriosis

*There are a paucity of studies, usually case reports, describing malignancies arising from extraovarian endometriosis. Combining all literature reports, Heaps et al. identified 44 cases of malignant tumors arising in endometriosis from extragonadal sites. Frequent locations were the pelvis, the rectovaginal septum, and the colon/rectum and they were typically diagnosed as endometrioid carcinomas (66%). The second more frequent diagnosis was represented by sarcomas (25%). **Surprisingly, only 2 cases of clear cell carcinoma were identified (5%). Although based on a smaller series, this figure has been subsequently confirmed. The low frequency of the clear cell histotype is in contrast with findings reported for ovarian endometriosis but reasons to explain this discrepancy are unknown***



L'endometriosi é un fattore di rischio per il cancro?

Secondo molti sì...

Trasformazione maligna nell'1% dei casi

1-5% delle pazienti con endometriosi ovarica sviluppo cancro ovarico (CCC e endometrioide)

10-15% delle pazienti con k ovarico hanno endometriosi

RR 1,9 (4,2 se lunga storia) di k ovarico; 1,3 di k mammilla; 1,4 di neoplasia ematologiche

“A study from Scandinavia, which included 28163 women with endometriosis, showed a 30% increase in the possibility of developing ovarian cancer. In a retrospective cross-sectional study from Canada including 10 years between 1997 and 2006, it has been shown that endometriosis represented a serious risk factor for ovarian cancer which accelerates its apparition by about 5.5 years”

Table 2

Relationship between endometriosis and ovarian cancer

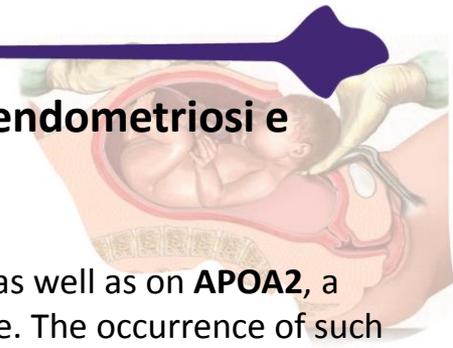
Studies	Study design	Entity of the association	
		OR, SIR, or RR	95% CI
Brinton et al. [5] ^a	Cohort	1.9	1.3–2.8
Ness et al. [57]	Case-control	1.7	1.2–2.4
Ness et al. [58]	Case-control	1.7	1.1–2.7
Berglund et al. [53] ^a	Cohort	1.4	1.2–1.7
Brinton et al. [55]	Cohort	1.3	0.6–2.6
Borgfeldt and Andolf [52]	Case-control	1.3	1.0–1.7
Modugno et al. [59]	Case-control	1.3	1.1–1.6

OR: odds ratio, SIR: standardized incidence ratio, RR; relative risk, CI: confidence interval.

^a The study from Berglund et al. [53] is an extension of the study from Brinton et al. [5].



Recentemente molti lavori si sono concentrati sulla biologia dell'endometriosi e sull'espressione genica



...It has been recently demonstrated that loss of heterozygosity on **p16(Ink4)**, **GALT**, and **p53**, as well as on **APOA2**, a region frequently lost in ovarian cancer, occurs in endometriosis, even in stage II of the disease. The occurrence of such genomic alterations may represent, therefore, important events in the development of endometriosis.

...Based on these observation, Dinulescu et al have engineered a new transgenic mouse both as model of endometriosis and as a model of endometrioid ovarian carcinoma. Briefly, **mice with a mutationally activated K-ras gene: these mice developed spontaneously benign endometrioid lesions on the ovarian epithelium in all mice and peritoneal endometriosis in about half of the cases. In the second phase, these mice were engineered to lack the expression of Pten.** This second mutation caused the insurgence of invasive endometrioid carcinomas of the ovary. This model represents the first mouse model of spontaneous human endometriosis and strongly suggests that the endometriotic lesions are initiated by endometrium refluxed through the fallopian tubes into the peritoneal cavity.

IL-6 è iperespressa nel CCC sia ovarico che renale (stimola angiogenesi e proliferazione tumorale) **e nell'endometriosi**; inoltre cellule ovariche immortalizzate esposte a estratti di endometrioma mostrano un patter di espressione genica simile al CCC.

...like neoplasms endometriosis seems to be monoclonal in origin, several studies have documented loss of heterozygosity (LOH) in endometriosis, data suggest that mutation of the tumor suppressor **gene PTEN play a part in the malignant transformation of endometriosis**, some studies have revealed **TP53 mutations in endometriotic lesions**, and **mutation of ARID1A seems to be an important early event in the malignant transformation of endometriosis** to endometrioid and clear cell carcinomas. **Heme and iron induced oxidative stress, inflammation, and hyperestrogenism are possible links between endometriosis and cancer.**



Altri autori evidenziano come i dati in letteratura hanno dei limiti dovuti a:

Reale incidenza nella popolazione generale

RR <2 suggerisce un'associazione non una casualità (BIAS?)

Fattori di rischio comuni (parità, contraccettivi orali)

Molti studi prendono in considerazione solo CCC e K endometrioide (BIAS di selezione?)

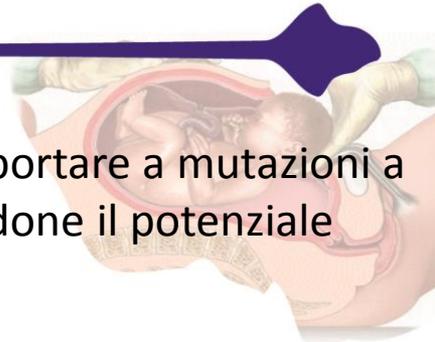
Relationship between endometriosis and non-ovarian gynecological cancers

Studies	Study design	Entity of the association	
		OR, SIR, or RR	95% CI
<i>Breast cancer</i>			
Moseson et al. [23]	Case-control	4.3	0.9-20.4
Schairer et al. (A) [51]	Cohort	3.2	1.2-8.0
Schairer et al. (B) [51]	Cohort	3.0	0.7-4.1
Brinton et al. [5]	Cohort	1.3	1.1-1.4
Weiss et al. [64]	Case-control	1.1	0.7-1.8
Venn et al. [54]	Cohort	1.0	0.7-1.5
Olson et al. [6]	Cohort	1.0	0.8-1.2
Borgfeldt and Andolf [52]	Case-control	1.1	1.0-1.2
Brinton et al. [56]	Cohort	0.8	0.6-1.1
<i>Cervical cancer</i>			
Brinton et al. [5] ^a	Cohort	0.7	0.4-1.3
Berglund et al. [53] ^a	Cohort	0.6	0.5-0.8
Borgfeldt and Andolf [52]	Case-control	0.6	0.4-0.9
<i>Endometrial cancer</i>			
Brinton et al. [5]	Cohort	1.1	0.6-1.9
Olson et al. [6]	Cohort	1.2	0.6-2.5
Borgfeldt and Andolf [52]	Case-control	0.6	0.4-0.8
Brinton et al. [56]	Cohort	0.8	0.3-1.9
<i>Melanoma</i>			
Wyshak et al. [65]	Case-control	3.9	1.2-12.4
Frisch et al. [66]	Case-control	1.1	0.5-2.3
Holly et al. [69]	Case-control	0.9	0.5-1.4
Brinton et al. [5]	Cohort	1.0	0.7-1.5
Olson et al. [6]	Cohort	0.7	0.2-1.8
Brinton et al. [56]	Cohort	2.1	1.0-4.4
<i>Non-Hodgkin's lymphoma</i>			
Brinton et al. [5] ^a	Cohort	1.8	1.2-2.6
Olson et al. [6]	Cohort	1.7	1.0-2.9
Berglund et al. [53] ^a	Cohort	1.2	1.0-1.5

OR: odds ratio, SIR: standardized incidence ratio, RR; relative risk, CI: confidence interval.

The study from Scharer et al. focused on two different cohorts: patients who underwent hysterectomy (A) and those who underwent oophorectomy (B).

^a The study from Berglund et al. [53] is an extension of the study from Brinton et al. [5].

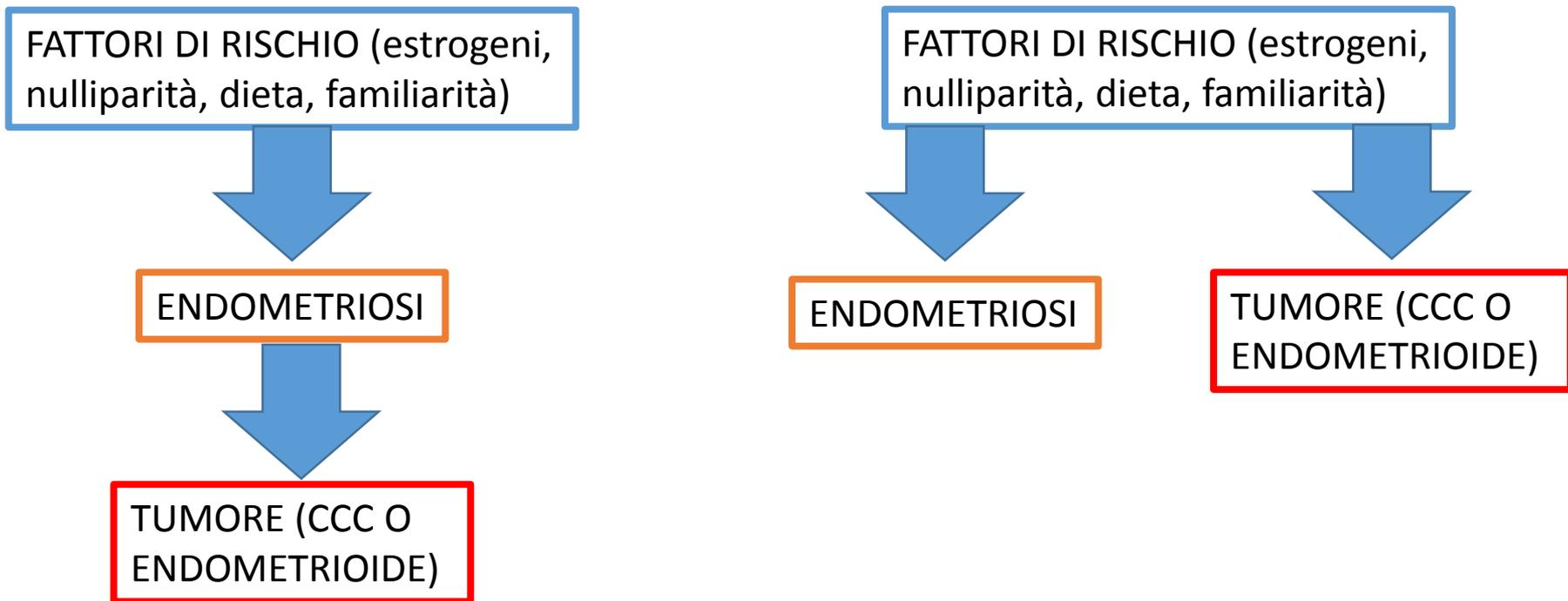


Endometriosi e cancro: 2 ipotesi

fattori di rischio (ormonali, immunologici, genetici e ambientali) possono portare a mutazioni a geni protooncogeni/oncosoppressori nella cellula endometriosi conferendone il potenziale oncologico (insorgenza di k da endometriosi, studi molecolari)

Oppure

Endometriosi e tumori (CCC ed endometrioide) sono entità distinte accumulate da fattori di rischio comuni (RR basso, incidenza reale dell'endometriosi)



Bibliografia

The association between endometriosis and ovarian cancer: a review of histological, genetic and molecular alterations. [Munksgaard PS¹](#), [Blaakaer J. Gynecol Oncol.](#) 2012 Jan;124(1):164-9.

Endometriosis and ovarian cancer: a review. [Vlahos NE¹](#), [Kalampokas T](#), [Fotiou S. Gynecol Endocrinol.](#) 2010 Mar;26(3):213-9..

A.Baldi, M. Campioni And P.G. Signorile. Endometriosis: Pathogenesis, diagnosis, therapy and association with cancer (Review). *Oncology Reports* 19: 843-846, 2008)

Relationship between endometriosis and cancer from current perspective. Arif Kokcu; *Arch Gynecol Obstet* (2011) 284:1473–1479

Rosalind M. Glasspool & Iain A. McNeish. Clear Cell Carcinoma of Ovary and Uterus. *Curr Oncol Rep* (2013) 15:566–572)

Clear cell carcinoma derived from an endometriosis focus in a scar after a caesarean section—a case report and literature review. Dobrosz Z. *Ginekol Pol.* 2014 Oct;85(10):792-5.

Yu XJ, Zhang L, Liu ZP, Shi YQ, Liu YX. Ovarian malignant mixed germ cell tumor with clear cell carcinoma in a postmenopausal woman. *Int J Clin Exp Pathol.*2014 Dec 1;7(12):8996-9001.

Jiang M, Chen P, Sun L, Huang Q, Wu H. 18F-FDG PET/CT findings of a recurrent adenocarcinoma arising from malignant transformation of abdominal wall endometriosis. *Clin Nucl Med.* 2015 Feb;40(2):184-5.

Bawazeer NA, Al-Jifree HM, Gari AM. Malignant transformation of persistent endometriosis after hysterectomy. *Saudi Med J.* 2014 Nov;35(11):1390-2. Review.

Heller DS, Houck K, Lee ES, Granick MS. Clear cell adenocarcinoma of the abdominal wall: a case report. *J Reprod Med.* 2014 May-Jun;59(5-6):330-2

Tanaka K, Kobayashi Y, Shibuya H, Nishigaya Y, Momomura M, Matsumoto H, Iwashita M. Primary retroperitoneal Müllerian adenocarcinoma arising from endometriosis. *J Obstet Gynaecol Res.* 2014 Jun;40(6):1823-7

Usta TA, Sonmez SE, Oztarhan A, Karacan T. Endometrial stromal sarcoma in the abdominal wall arising from scar endometriosis. *J Obstet Gynaecol.* 2014 Aug;34(6):541-2

Shalin SC, Haws AL, Carter DG, Zarrin-Khameh N. Clear cell adenocarcinoma arising from endometriosis in abdominal wall cesarean section scar: a case report and review of the literature. *J Cutan Pathol* 2012; 39: 1035–1041.

Sakura Ijichi, Taisuke Mori, Izumi Suganuma, Takuro Yamamoto, Hiroshi Matsushima, Fumitake Ito, Makoto Akiyama, Izumi Kusuki, and Jo Kitawaki. Clear Cell Carcinoma Arising from Cesarean Section Scar Endometriosis: Case Report and Review of the Literature. *Case Reports in Obstetrics and Gynecology* Volume 2014, Article ID 642483, 5 pages

Edgardo Somigliana a,b, Paola Vigano' a,b,c, Fabio Parazzini a,b,d, Sandra Stoppelli c, Erika Giambattista c, Paolo Vercellini. Association between endometriosis and cancer: A comprehensive review and a critical analysis of clinical and epidemiological evidence. *Gynecologic Oncology* 101 (2006) 331 – 341