

Ενδομητρίωση και καρκίνος των ωοθηκών

Δημήτριος Μπαλιάκας, Αικατερίνη Δεληβελιώτου, Χριστάκης Γιώτης, Νικόλαος Βλάχος

Β' Μαιευτική και Γυναικολογική Κλινική, Αρεταίειο Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο, Αθήνα

Αλληλογραφία: Επ. Καθ. Νικόλαος Βλάχος

Β' Μαιευτική και Γυναικολογική Κλινική, Αρεταίειο Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο,

Βασ. Σοφίας 76, ΤΚ 11528, Αθήνα

Τηλ.: 210 7286353, 210 7217835, Fax: 210 7233330

E-mail: nvlahos@jhmi.edu

Περίληψη

Η ενδομητρίωση και ο καρκίνος των ωοθηκών παρουσιάζουν κοινούς μοριακούς και παθογενετικούς μηχανισμούς, καθώς επίσης και επιδημιολογικούς και προδιαθεσικούς παράγοντες. Τόσο ο καρκίνος των ωοθηκών όσο και η ενδομητρίωση αντιδρούν με τον ίδιο τρόπο στην επίδραση των οιστρογόνων. Οι δύο νόσοι παρουσιάζουν με παρόμοιο τρόπο αντίσταση στους αποπτωτικούς μηχανισμούς. Γυναίκες με ενδομητρίωση και ταυτόχρονα μεταλλάξεις συγκεκριμένων γονιδίων έχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης συγκεκριμένων τύπων επιθηλιακού καρκίνου των ωοθηκών, όπως είναι τα διαυγοκυτταρικά και τα ενδομητριοειδή καρκινώματα. Από την άλλη μεριά, η πρόωμη εμμηναρχή, η μικρότερη διάρκεια κύκλου και η ανομοιογένεια του κύκλου αποτελούν κοινούς προδιαθεσικούς παράγοντες. Αντιθέτως, έχει καταφανεί ότι η απολίνωση σαλπίνγων έχει προστατευτική δράση και για τις δύο νόσους, ενισχύοντας την υπόθεση της παλίνδρομης εμμηνορροσίας. Η ενδομητρίωση περιέχει πολλά από τα χαρακτηριστικά καλοήθους νεοπλασματικής εξεργασίας, αλλά και το δυναμικό για κακοήθη εξαλλαγή. Σκοπός της παρούσας ανασκόπησης είναι να παρουσιάσει τις πιο πρόσφατες κλινικές και επιδημιολογικές μελέτες, καθώς επίσης και τα νεότερα γενετικά δεδομένα που συνδέουν τις δύο νόσους, ώστε να καταδειχθεί η συσχέτιση που υπάρχει ανάμεσα στον καρκίνο ωοθηκών και την ενδομητρίωση.

Λέξεις κλειδιά: ενδομητρίωση, καρκίνος ωοθηκών, οιστρογόνα, φλεγμονή.

Εισαγωγή

Η ενδομητρίωση ορίζεται ως η παρουσία έκτοπου ενδομητρικού ιστού (αδένων και στρώματος) σε περιοχές εκτός της κοιλότητας της μήτρας. Η ακριβής συχνότητα είναι δύσκολο να καθορισθεί, λόγω της ανομοιογένειας των αποτελεσμάτων ανάμεσα στις διάφορες επιδημιολογικές μελέτες, καθώς εξαρτάται από την πληθυσμιακή ομάδα γυναικών που μελετάται. Η επίπτωσή της όμως προσεγγίζει το 7-15% περίπου σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας, αλλά ανέρχεται ακόμα και στο 25-30% σε γυναίκες με υπογονιμότητα (Mahmood and Templeton, 1991; Lapp, 2000) και στο 10-70% σε γυναίκες με κύριο σύμπτωμα το άλγος στην περιοχή της πυέλου (Lapp, 2000). Πολλοί παθογενετικοί μηχανισμοί έχουν ενοχοποιηθεί για την ανάπτυξη ενδομητρίωσης, χωρίς κάποιος από αυτούς να γίνει καθολικά αποδεκτός από την επιστημονική κοινότητα. Η πλέον δημοφιλής θεωρία είναι αυτή της παλίνδρομης εμμηνορρουσίας (Sampson, 1927).

Ο επιθηλιακός καρκίνος των ωοθηκών αποτελεί τον πλέον θανατηφόρο γυναικολογικό καρκίνο στις προηγμένες χώρες. Επίσης αναφέρεται ως η 5η αιτία θανάτου από καρκίνο στις γυναίκες. Ο κίνδυνος να εμφανίσει μια γυναίκα καρκίνο στις ωοθήκες σε όλη τη διάρκεια της ζωής της είναι 1.5%. Στις ΗΠΑ η ετήσια επίπτωση φτάνει στις 2/10000 σε γυναίκες 46 ετών και στις 6.5/10000 σε γυναίκες 65 ετών σύμφωνα με στοιχεία που αφορούν το χρονικό διάστημα μεταξύ 1991-1995. Το 2000 τέθηκε διάγνωση 24000 νέων περιπτώσεων καρκίνου ωοθηκών και υπολογίσθηκαν 14000 θάνατοι από τη νόσο (American Cancer Society). Στον Ελληνικό πληθυσμό τα επίσημα επιδημιολογικά στοιχεία που προέρχονται από την Εθνική Στατιστική Υπηρεσία αφορούν την δετία από το 1996 ως και το 2001. Σύμφωνα με αυτά τα στοιχεία, ο αριθμός των ασθενών με διάγνωση καρκίνου των εξαρτημάτων της μήτρας (σάλπιγγες και ωοθήκες) κυμάνθηκε από 3749 (μέγιστη τιμή, το 1996) μέχρι 3291 περιπτώσεις (ελάχιστη τιμή, το 1999). Τα στοιχεία αυτά μειονεκτούν στο ότι δεν καταγράφεται σε ξεχωριστή κατηγορία η συχνότητα του καρκίνου των ωοθηκών αποκλειστικά, αλλά μόνο μαζί με τα κακοήθη νεοπλασμάτα και των σαλπίγγων.

Ο καρκίνος των ωοθηκών ταξινομείται σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (Π.Ο.Υ.) σε επιθηλιακό και μη-επιθηλιακό. Στους επιθηλιακούς περιλαμβάνονται: ορώδεις, βλεννώδεις, ενδομητριοειδείς, μεσενφρικοί (διαυγοκυτταρικοί), όγκοι Brenner (μεταβατικού τύπου), μεικτοί επιθηλιακοί όγκοι, αδιαφοροποίητα καρκινώματα και

τέλος αταξινόμητοι όγκοι. Στους μη-επιθηλιακούς εντάσσονται: όγκοι από βλαστικά κύτταρα (δυσγερμίνωμα, τεράτωμα, όγκος λεκιθικού ασκού, εμβρυϊκό καρκίνωμα, πολυεμβρύωμα, χοριοκαρκίνωμα, γοναδοβλάστωμα), γοναδοστρωματικοί όγκοι (κοκκιοκυτταρικοί όγκοι και θηκωματικοί όγκοι, όγκοι κυττάρων Leydig-Sertoli, γυνανδροβλάστωμα, όγκοι λιποειδών κυττάρων), μεσεγγυματογενούς προέλευσης όγκοι (ίνωμα, αιμαγγείωμα, λειομύωμα, λίπωμα, λέμφωμα, σάρκωμα), μεταστατικοί όγκοι. Από όλους αυτούς τους τύπους τη μεγαλύτερη καταγεγραμμένη συσχέτιση με την ενδομητρίωση έχουν οι ενδομητριοειδείς και οι διαυγοκυτταρικοί επιθηλιακοί όγκοι.

Σχέση ενδομητρίωσης και καρκίνος των ωοθηκών

1. Επιδημιολογικά Δεδομένα που σχετίζουν την Ενδομητρίωση με τον καρκίνο των ωοθηκών

Η πρώτη αναφορά κακοήθους εξαλλαγής της ενδομητρίωσης δημοσιεύτηκε το 1925 από τον Sampson. Από τότε πολλές επιδημιολογικές μελέτες, ορισμένες μάλιστα με πολύ μεγάλο αριθμό ασθενών, έχουν αναδείξει την ύπαρξη συσχέτισης ανάμεσα στις δύο νόσους.

Σε μια έρευνα που προέρχεται από τη Σουηδία έλαβαν μέρος 20686 ασθενείς που νοσηλεύτηκαν με ενδομητρίωση, με μέσο όρο παρακολούθησης 11.4 έτη (Nationwide Swedish Inpatient Registrar και National Swedish Cancer Registry). Ο Σχετικός Κίνδυνος (ΣΚ) για εμφάνιση καρκίνου ωοθηκών στις γυναίκες που πάσχουν από ενδομητρίωση υπολογίσθηκε στο 2.5 σε σύγκριση με το γενικό πληθυσμό, ενώ έφτασε μέχρι και στο 4.2 στις γυναίκες με μακρό ιστορικό ενδομητρίωσης που εντοπίζεται και στις ωοθήκες (Brinton et al., 1997).

Σε έρευνα όπου συμμετείχαν 4000 γυναίκες μέλη της Εταιρείας Ενδομητρίωσης βρέθηκε ότι οι γυναίκες αυτές είχαν 5 φορές αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου στις ωοθήκες σε σχέση με το γενικό πληθυσμό (Duczman and Ballweg, 1999).

Έρευνα ασθενών-μαρτύρων, στην οποία έλαβαν μέρος 767 γυναίκες με επιθηλιακό καρκίνο ωοθηκών και 1367 μάρτυρες καταγράφει επίσης συσχέτιση ανάμεσα στις δύο νόσους. Μετά από διόρθωση συγχυτικών παραγόντων όπως η ηλικία, ο αριθμός των κυήσεων, το οικογενειακό ιστορικό καρκίνου ωοθηκών, η φυλή, η χρήση αντισυλληπτικών δικτύων, η απολίνωση σαλπίγγων, η υστερεκτομή και ο μητρικός θηλασμός, βρέθηκε ότι οι γυναίκες με καρκίνο ωοθηκών είχαν 1.7 φορές μεγαλύτερη συ-

χνότητα θετικού ιστορικού ενδομητρίωσης (Ness et al., 2000).

Σε άλλη έρευνα 1000 ασθενών με χειρουργικά αποδεδειγμένη ενδομητρίωση ανευρέθη ότι το 8.8% είχε ταυτόχρονα και καρκίνο ωοθηκών. Η συχνότητα εμφάνισης καρκίνου στην προσβεβλημένη από ενδομητρίωση ωοθήκη ήταν μεγαλύτερη σε σύγκριση με τη συχνότητα εμφάνισης στην ελεύθερη ενδομητρωσικής εστίας ωοθήκη (5% έναντι 1%) (Stern et al., 2001).

Σε 556 ασθενείς που υπεβλήθησαν σε χειρουργική επέμβαση για αντιμετώπιση καρκίνου στην ωοθήκη η συχνότητα της ενδομητρίωσης κυμαινόταν από 3.6 ως 5.6% σε περιπτώσεις με ορώδη και βλεννώδη καρκινώματα, έναντι 26.3%, 21.1% και 22.2% σε περιπτώσεις ενδομητριοειδών, διαυγοκυτταρικών και μεικτών τύπων ($p < 0.001$) (Vercellini et al., 1993).

Σε άλλη μελέτη ασθενών με ταυτόχρονη διάγνωση ενδομητρίωσης και καρκίνου ωοθηκών, βρέθηκε ότι σε ποσοστό 60% οι ενδομητρωσικές εστίες ήταν εντοπισμένες στις ωοθήκες. Αντιθέτως, μόλις στο 40% των περιπτώσεων οι ενδομητρωσικές εστίες εντοπιζόνταν σε περιοχές εκτός ωοθηκικού ιστού. Αυτό οδηγεί στη σκέψη της πιθανά άμεσης εξαλλαγής της ενδομητρωσικής εστίας που εντοπίζεται στην ωοθήκη σε καρκίνο της ωοθήκης. Τα διαυγοκυτταρικά και τα ενδομητριοειδή καρκινώματα είναι οι συχνότερα σχετιζόμενοι τύποι καρκίνου των ωοθηκών με ταυτόχρονη ωοθηκική ενδομητρίωση, ενώ τα αδενοσαρκώματα είναι ο τύπος που σχετίζεται συχνότερα με ενδομητρίωση έξω-ωοθηκικής εντόπισης (Erzen and Kovacic, 1998; Stern et al., 2001; Zaino et al., 2001).

Από 683 γυναίκες που υπεβλήθησαν σε λαπαροσκόπηση με ένδειξη τη διερεύνηση υπογονιμότητας οι 453 (66.3%) είχαν ενδομητρίωση. Οι 36 από τις 453 (8%) είχαν ιστολογικά επιβεβαιωμένο καρκίνο ωοθηκών (Gojnic et al., 2006).

2. Κλινικά δεδομένα που σχετίζουν την ενδομητρίωση με τον καρκίνο των ωοθηκών

Δύο υποθέσεις μπορούν να εξηγήσουν τη συσχέτιση ανάμεσα στην ενδομητρίωση και τον καρκίνο των ωοθηκών: (α) οι ενδομητρωσικές εμφυτεύσεις υφίστανται απευθείας κακοήγη εξαλλαγή, ίσως μετά από μια μεταβατική φάση ατυπίας και (β) τόσο η ενδομητρίωση όσο και ο καρκίνος της ωοθήκης μοιράζονται κάποιους κοινούς παθογενετικούς μηχανισμούς και κοινούς προδιαθεσικούς παράγοντες (Varma et al., 2004).

Κοινοί προδιαθεσικοί παράγοντες των δύο παθήσεων είναι η πρόωμη εμμηναρχή, η μικρότερη διάρκεια

κύκλου και η ανομοιογένεια του κύκλου, ενώ η απολίνωση των σαλπίνγων είναι κοινός προστατευτικός παράγοντας, ενισχύοντας έτσι την υπόθεση της παλίνδρομης εμμηνορροσίας (Sampson, 1927).

Οι ενδομητριοειδείς (πάνω από το 60%) και οι διαυγοκυτταρικοί όγκοι (πάνω από το 15%) κυριαρχούν σε σχέση με όλους τους άλλους τύπους καρκίνου στις ωοθήκες όταν συνυπάρχει ενδομητρίωση, ενώ γενικά αποτελούν το 10%-20% και το 3%-10% αντίστοιχα του συνόλου των περιπτώσεων καρκίνου των ωοθηκών (Friedlander, 1998). Φαίνεται λοιπόν ότι υπάρχει στενή, όχι όμως και αποκλειστική, σχέση ανάμεσα σε αυτούς τους τύπους καρκίνου των ωοθηκών και την ενδομητρίωση. Πρόσφατα βρέθηκε καρκίνος ωοθηκών σε ποσοστό 5%-10% των ενδομητρωσικών εστιών που εντοπίζονται στις ωοθήκες (Erzen and Kovacic, 1998; Stern et al., 2001). Δημοσιεύτηκε μάλιστα ένα περιστατικό ασθενούς με ενδομητρίωση εντοπισμένη στη μια ωοθήκη, που ενώ αρχικά ετέθη η ιστολογική διάγνωση της ατυπίας, ύστερα από 3 χρόνια εμφάνισε διαυγοκυτταρικό καρκίνωμα στην ίδια ωοθήκη (Moll et al., 1990). Έχει βρεθεί ότι περίπου στο 20% των ενδομητρωσικών εστιών εμφανίζεται ήπια ατυπία των κυττάρων και στο 3.6% βαρεία ατυπία (που πιθανά αποτελεί προκαρκινωματώδη κατάσταση) (Czernobilsky and Morris, 1979).

3. Φλεγμονή, ενδομητρίωση και καρκίνος των ωοθηκών

Δύο βιολογικά συστήματα παίζουν ίσως κεντρικό ρόλο στην εμφάνιση της ενδομητρίωσης και την εξέλιξή της σε καρκίνο. Πρώτον, η τροποποίηση της φλεγμονώδους απάντησης, η οποία αφενός επάγει την αύξηση και διεύδυση του έκτοπου ενδομητρίου, αφετέρου σχετίζεται και με τον καρκίνο των ωοθηκών. Δεύτερον, υπάρχουν πολλές ομοιότητες ανάμεσα στην ενδομητρίωση και στον καρκίνο των ωοθηκών όσον αφορά τα επίπεδα των στεροειδών ορμονών και την ισορροπία ανάμεσά τους. Αυτά τα δύο συστήματα ίσως επάγουν την ανάπτυξη ενδομητρίωσης από το αίμα που παλινδρομεί κατά την έμμηνο ρύση ή από τα εμβρυϊκά υπολείμματα των πόρων του Muller. Όπως φαίνεται επάγουν επιπλέον και την κακοήγη εξαλλαγή των ενδομητρωσικών εστιών (Ness, 2003). Η παλίνδρομη εμμηνορροσία και η παραμονή εμβρυϊκών υπολειμμάτων των πόρων του Muller ίσως είναι συχνές καταστάσεις (Halme et al., 1984), ενώ η ενδομητρίωση εμφανίζεται σε ποσοστό μόλις 7-15% των γυναικών αναπαραγωγικής ηλικίας. Ομοια, ο καρκίνος των ωοθηκών εμφανίζεται μόλις σε ένα μικρό πο-

σοστό γυναικών με ενδομητρίωση (συχνότερα όμως από ό,τι σε γυναίκες χωρίς ενδομητρίωση). Άρα η συνύπαρξή τους πρέπει να οφείλεται σε ένα περίπλοκο σύνολο παθολογικών αλληλεπιδράσεων. Μια συγκεκριμένη ισορροπία παραγόντων της φλεγμονής κάτω από ένα πλούσιο σε οιστρογόνα και πτωχό σε προγεστερόνη ορμονικό περιβάλλον ευοδώνουν την εξέλιξη της ενδομητρίωσης (Ness, 2003).

Προτείνεται μάλιστα ένας μηχανισμός που εμπλέκεται στην παθογένεια της ενδομητρίωσης και την κακοήγη εξαλλαγή αυτής (Ness, 2003). Τα οιστρογόνα και τα ανδρογόνα που υπάρχουν στην κυκλοφορία αυξάνουν (μέσω της αρωματάσης) τη συγκέντρωση της οιστραδιόλης και της οιστρονής εντός των ενδομητρωσικών εμφυτευμάτων. Μέσω του ενζύμου 17β-υδροξυστεροειδική αφυδρογονάση τύπου 1 (17β- HSD-1), η οιστρονή μετατρέπεται στην πιο δραστική οιστραδιόλη. Ταυτόχρονα μέσω του ενζύμου 17β-υδροξυστεροειδική αφυδρογονάση τύπου 2 (17β- HSD-2) μετατρέπεται η οιστραδιόλη στη λιγότερο δραστική οιστρονή. Δεν υπάρχει όμως ενδογενής δραστικότητα αυτού του ενζύμου, αλλά δρα μόνο μετά τη διέγερση από την προγεστερόνη στο φυσιολογικό ενδομήτριο. Ένα πτωχό σε προγεστερόνη ορμονικό περιβάλλον δεν ευνοεί τη δράση της 17β- HSD-2 και έτσι αυξάνεται η συγκέντρωση της οιστραδιόλης. Τα οιστρογόνα διεγείρουν τη σύνθεση προσταγλανδινών, οι οποίες με τη σειρά τους επάγουν την (μέσω της αρωματάσης) παραγωγή της οιστραδιόλης προκαλώντας ένα κύκλωμα θετικής ανατροφοδότησης. Οι προσταγλανδίνες αυξάνουν την παραγωγή κυτοκινών από τα βοηθητικά Τ λεμφοκύτταρα τύπου 1 (TH1) και διεγείρουν τα κυκλοφορούντα μακροφάγα για να παράγουν μεταλλοπρωτεϊνάσες του στρώματος (MMPs) και άλλες κυτοκίνες με κοινό ρόλο την επαγωγή της αύξησης και διείσδυσης των κυττάρων. Τα συστηματικά φλεγμονώδη κύτταρα, συμπεριλαμβανομένων των μακροφάγων και των Τ κυττάρων, παράγουν κυτοκίνες που αναστέλλουν τη δράση των κυττάρων φυσικών φονέων (NK cells), καθώς επίσης αυξάνουν τον μετατρεπτικό αυξητικό παράγοντα (TGF-β), τον αυξητικό παράγοντα του ενδοθηλίου των αγγείων (VEGF) και τις μεταλλοπρωτεϊνάσες (MMPs). Η προγεστερόνη, επάγοντας τη μετατροπή της οιστραδιόλης στη λιγότερο δραστική οιστρονή και αναστέλλοντας την έκφραση των MMPs, έχει αντίθετες δράσεις στην ανάπτυξη και τη διείσδυση των κυττάρων (και επομένως στο κακόηθες δυναμικό της ενδομητρίωσης) (Ness, 2003).

(α) Τα ορμονοεξαρτώμενα νεοπλάσματα (όπως ο καρκίνος της ωοθήκης) και η ενδομητρίωση αντιδρούν παρόμοια στην επίδραση των αυξητικών παραγόντων και των στεροειδών ορμονών

Η επαγόμενη από τα οιστρογόνα σηματοδότηση στην ενδομητρίωση είναι παρόμοια με την αντίστοιχη ενός οιστρογονοεξαρτώμενου νεοπλάσματος, όπως είναι ο καρκίνος της ωοθήκης. Φυσιολογικά η οιστραδιόλη μεταβολίζεται σε οιστρονή και παράλληλα απενεργοποιείται από την 17β-υδροξυστεροειδική αφυδρογονάση τύπου 2 (17β-HSD-2), που επάγεται από την προγεστερόνη στο ενδομήτριο. Στην ενδομητρίωση (όπως και στα οιστρογονοεξαρτώμενα νεοπλάσματα) έχει περιγραφεί αυξημένη τοπική συγκέντρωση οιστρογόνων μέσω αυξημένης έκφρασης της αρωματάσης του κυτοχρώματος P450 και συγχρόνως ανεπαρκούς έκφρασης της 17β-HSD τύπου 2, γεγονός που ελαττώνει την απενεργοποίηση της δραστικής οιστραδιόλης στη λιγότερο δραστική οιστρονή (Bulun et al., 2000; Attia et al., 2000). Η ανεπαρκής έκφραση της 17β-HSD τύπου 2 βρέθηκε ότι οφείλεται στην αντίσταση των ενδομητρωσικών εστιών στην προγεστερόνη, σε σύγκριση με το φυσιολογικό ενδομήτριο. Τα επίπεδα των δύο ισομερών του υποδοχέα της προγεστερόνης (PR-A και PR-B) προσδιορίστηκαν στο ενδομήτριο και στις ενδομητρωσικές εστίες 18 γυναικών με ενδομητρίωση μετά από βιοψία (Attia et al., 2000). Η εργαστηριακή μέθοδος που χρησιμοποιήθηκε ήταν η ανοσοκατακρήμνιση ακολουθούμενη από Western blot ανάλυση.

Η πρωτεΐνη PR-B ανευρέθη σε 17 από τα 18 δείγματα ενδομητρίου, αλλά σε κανένα από τα 18 δείγματα ενδομητρωσικού ιστού. Η πρωτεΐνη PR-A ανευρέθη και στα 36 δείγματα, έστω και αν στα 18 δείγματα ενδομητρωσικού ιστού ήταν ελαττωμένη. Ακόμη, η φάση του κύκλου στην οποία ήταν οι γυναίκες, όταν υπεβλήθησαν σε λαπαροσκοπήση-βιοψία, επηρέασε τα επίπεδα των PR στα δείγματα του ενδομητρίου (πολύ αυξημένα προωοθυλακιορρηκτικά), όχι όμως και στους ενδομητρωσικούς ιστούς. Από αυτή τη μελέτη λοιπόν προκύπτει ότι η αντίσταση στην προγεστερόνη που παρατηρείται στους ενδομητρωσικούς ιστούς οφείλεται στην παρουσία του ανασταλτικού ισομερούς του υποδοχέα της (PR-A) και την απουσία του διεγερτικού ισομερούς (PR-B) (Attia et al., 2000).

Αυξημένη έκφραση υποδοχέων οιστρογόνων (ER-α) έχει επίσης παρατηρηθεί στην ενεργό σε σχέση με τη μη-ενεργό ενδομητρίωση (Matsuzaki et al., 2001). Δείγματα από 33 περιτοναικές και 37 εντοπιζόμενες στις ωοθήκες εστίες ενδομητρίωσης ανα-

λύθηκαν με τις μεθόδους PCR (Polymerase Chain Reaction) και ISH (In Situ Hybridization). Στις εστίες με ενεργό ενδομητρίωση (κόκκινες εστίες) η αναλογία ER-άλφα προς ER-βήτα ήταν μεγαλύτερη σε σχέση με τις εστίες μη-ενεργού ενδομητρίωσης (μαύρες εστίες). Αυτό δείχνει το ρόλο που έχει η αυξημένη έκφραση των υποδοχέων των οιστρογόνων και συγκεκριμένα των τύπου άλφα στην ανάπτυξη της ενδομητρίωσης.

Τα οιστρογόνα φαίνεται πως διαδραματίζουν καθοριστικό ρόλο στην εμφάνιση και εξέλιξη του καρκίνου των ωοθηκών. Σε σειρές ανθρώπινων καρκινικών κυττάρων ωοθηκικής προέλευσης που επώαστηκαν με 17β-οιστραδιόλη (E2) μελετήθηκε με PCR η έκφραση των γονιδίων (cDNA microarrays με 1200 σχετιζόμενα με τον καρκίνο γονίδια). Βρέθηκε ότι 28 γονίδια, που σχετίζονται με την έκφραση των υποδοχέων οιστρογόνων ER-άλφα, είχαν τριπλάσια έκφραση, ενώ η έκφραση των ER-βήτα δεν είχε καμιά επίδραση. Προκύπτει, επομένως, ότι η εξάρτηση του επιθηλιακού καρκίνου των ωοθηκών από τα οιστρογόνα επάγεται μέσω της έκφρασης των υποδοχέων οιστρογόνων τύπου άλφα, πιθανώς επιδρώντας στην έκφραση συγκεκριμένων ογκογονιδίων (O'Donnell et al., 2005).

Ο καρκίνος των ωοθηκών φαίνεται πως σχετίζεται με τη δράση των οιστρογόνων και μέσω ενός άλλου μηχανισμού που εμπλέκει τους μεταβολίτες της οιστραδιόλης. Η καρκινική κυτταρική σειρά OVCAR-3 επώαστηκε με τις ουσίες 17β-οιστραδιόλη (E2), 2-υδροξυοιστραδιόλη, 4-υδροξυοιστραδιόλη και 16α-υδροξυοιστρονίνη για 7 ημέρες, σε συγκεντρώσεις από 0.01 nM έως 10 nM. Βρέθηκε ότι η E2 (ακόμα και σε φυσιολογικές συγκεντρώσεις) ενίσχυσε το ρυθμό του πολλαπλασιασμού και ελάττωσε το ρυθμό της απόπτωσης των κυττάρων που προέρχονται από καρκίνο των ωοθηκών. Η 2-υδροξυοιστραδιόλη δεν είχε σημαντική επίδραση. Η 4-υδροξυοιστραδιόλη όμως είχε παρόμοιες επιδράσεις με την E2. Τη μεγαλύτερη επίδραση στην ενίσχυση της καρκινογένεσης εμφάνισε η 16α-υδροξυοιστρονίνη. Όπως προκύπτει από αυτήν την έρευνα, ο καρκίνος ωοθηκών (όπως και η ενδομητρίωση) σχετίζεται με τα οιστρογόνα και ο προσδιορισμός των μεταβολιτών τους και κυρίως της 16α-υδροξυοιστρονίνης πιθανόν να μπορεί να βοηθήσει στην εκτίμηση της πιθανότητας που διατρέχουν οι αυξημένου κινδύνου γυναίκες για ανάπτυξη καρκίνου των ωοθηκών (Seeger et al., 2005).

Η κύηση, ο μητρικός θηλασμός και τα αντισυλληπτικά από το στόμα (που συνοδεύονται από ανωοθυλακιορρηξία) ίσως προστατεύουν το ωοθηκικό

επιθήλιο από την παρακρινική έκθεση σε οιστρογόνα. Ο μητρικός θηλασμός συγκεκριμένα ελαττώνει άμεσα τα επίπεδα των οιστρογόνων του αίματος, όπως επίσης και τα αντισυλληπτικά σε υψηλές δόσεις (Liu et al., 1983). Ομοια στην κύηση, παρόλο που αυξάνονται τα επίπεδα των οιστρογόνων, ταυτόχρονα αυξάνεται και η προγεστερόνη, με αποτέλεσμα να αντισταθμίζεται η δράση τους (Risch, 1998). Μια πληθώρα παραγόντων κινδύνου, που άμεσα ή έμμεσα σχετίζονται με αυξημένα μη-αντισταθμιζόμενα επίπεδα οιστρογόνων, έχουν συσχετιστεί με τον καρκίνο των ωοθηκών. Εδώ περιλαμβάνονται η πρόωμη εμμηναρχή και η μικρότερη διάρκεια κύκλου (Risch et al., 1983). Η προεμμηνοπαυσιακή παχυσαρκία ελαττώνει τα επίπεδα των οιστρογόνων, ενώ η μετεμμηνοπαυσιακή τα αυξάνει (Lukanova et al., 2002). Κάποιες μελέτες έχουν δείξει ότι η μακροχρόνια θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης αυξάνει τον κίνδυνο καρκίνου των ωοθηκών κατά 2 φορές (Rodriguez et al., 2001; Lacey et al., 2002).

Ο ρόλος των προγεσταγόνων στην αιτιοπαθογένεια του καρκίνου των ωοθηκών δεν έχει επακριβώς καθοριστεί. Η υπόθεση που επικρατεί είναι πως έχουν προστατευτικό ρόλο. Εκτός από τις φυλετικές ορμόνες, αυξητικοί παράγοντες (GF) διαδραματίζουν καθοριστικό ρόλο στην ανάπτυξη καρκίνου των ωοθηκών. Όπως προκύπτει από πειράματα *in vitro*, φαίνεται πως τα προγεσταγόνα δεν έχουν κάποιο προστατευτικό ρόλο στην ανάπτυξη των προϋπαρχόντων καρκινικών κυττάρων των ωοθηκών, τουλάχιστον παρουσία αυξητικών παραγόντων (Seeger and Mueck, 2006).

Τόσο στον καρκίνο όσο και την ενδομητρίωση παρατηρούνται κληρονομούμενοι γενετικοί πολυμορφισμοί στους υποδοχείς οιστρογόνων (ER-α) και προγεστερόνης (PRs) (Kitawaki et al., 2002; Wieser et al., 2003). Επίσης κληρονομούμενοι γενετικοί πολυμορφισμοί παρατηρούνται σε ένζυμα μεταβολισμού φαρμάκων (CYP1A1, CYP19, GSTM1), που προδιαθέτουν για εμφάνιση ενδομητρίωσης και κάποιων τύπων καρκίνου στις ωοθήκες (ενδομητριοειδές και διανογκυτταρικό καρκίνωμα) (Goumenou et al., 2001; Arvanitis et al., 2003). Αυτές οι αλλαγές των ενζύμων μπορούν να επάγουν την ενδομητρίωση ή τον καρκίνο, τροποποιώντας ίσως έναν αυξητικό παράγοντα των οιστρογόνων που σχετίζεται με τις διοξίνες. Οι διοξίνες, όπως έχει αποδειχθεί σε μελέτες με πειραματόζωα, οδηγούν σε ανάπτυξη οιστρογονοεξαρτώμενων όγκων και ενδομητρίωσης (Birnbaum and Cummings, 2002). Επίσης, σε γυναίκες με υψηλά επίπεδα διο-

ξινών στον ορό του αίματος έχει παρατηρηθεί διπλάσιος κίνδυνος ανάπτυξης ενδομητρίωσης (Eskenazi et al., 2002).

Τέλος, οι παράγοντες TGF- α και IGF-I σχετίζονται τόσο με την ανάπτυξη καρκίνου ωοθηκών όσο και ενδομητρίωσης (Lebonic et al., 2001). Τα επίπεδα του IGF-I στο πλάσμα ασθενών με βαριά ενδομητρίωση είναι υψηλότερα, ενώ τοπικά στο ενδομήτριο είναι ελαττωμένα, γεγονός που εξηγεί ίσως την υπογονιμότητα. Επίσης, τα υψηλά επίπεδα IGF-I στο πλάσμα μετεμμηνοπαυσιακών και προεμμηνοπαυσιακών γυναικών συνοδεύονται από αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου των ωοθηκών, του ενδομητρίου και του τραχήλου της μήτρας (Druckmann and Rohr, 2002).

(β) Τοπική διείσδυση στους ιστούς και μετάσταση

Οι όγκοι εκκρίνουν πρωτεάσες, όπως οι μεταλλοπρωτεϊνάσες (MMPs) για να διασπάσουν τη βασική μεμβράνη και το περιβάλλον στρώμα. Η έκφραση των MMP-2 και MMP-9 σχετίζεται με το στάδιο και το βαθμό διαφοροποίησης (grade) πολλών καρκίνων. Ομοίως, και στην ενδομητρίωση παρατηρείται αυξημένη δράση των MMPs. Επίσης παρατηρείται απορρύθμιση των κυτταρικών μοριών προσκόλλησης (Mizumoto et al., 2002).

Στη μελέτη των Ueda et al. (2002) ελήφθησαν 63 δείγματα ενδομητρωσικών εστιών από 35 γυναίκες. Από αυτά, τα 43 είχαν μελάγχρωση (pigmented), ενώ τα 20 όχι (non pigmented). Έγινε σύγκριση των επιπέδων έκφρασης του γονιδίου της E-καντχερίνης, της α - και β -κατενίνης, της MMP-2, της MMP-9 και της membrane-type 1 (MT1)-MMP σε αυτές τις εστίες και των αντιστοιχών επιπέδων στα δείγματα του ενδομητρίου από 12 φυσιολογικές γυναίκες, χωρίς ενδομητρίωση. Η έκφραση των γονιδίων των MMP-2, MMP-9 και MT1-MMP στις εστίες με μελάγχρωση ήταν σημαντικά υψηλότερη σε σχέση με το φυσιολογικό ενδομήτριο ($p < 0.05$). Υπήρχε στενή συσχέτιση ανάμεσα στην έκφραση των γονιδίων της MMP-2 ή της MT1-MMP και της E-καντχερίνης ή της α -/ β -κατενίνης ($p < 0.01$). Η β -κατενίνη, η E-καντχερίνη και η P-καντχερίνη σε συνδυασμό με την αυξημένη έκφραση μεταλλοπρωτεϊνών πιθανότατα εμπλέκονται στην παθογένεια τόσο της ενδομητρίωσης όσο και μεγάλου αριθμού κακοήθων νεοπλασμάτων μεταξύ των οποίων και ο καρκίνος ωοθηκών.

4. Γονιδιακές μεταβολές στην ενδομητρίωση

Είναι γνωστό ότι στην παθογένεια της ενδομητρίωσης συμμετέχουν και γονιδιακοί παράγοντες.

Η τροποποιημένη έκφραση πληθώρας γονιδίων έχει σαν αποτέλεσμα την αυξημένη πιθανότητα ανάπτυξης ενδομητρίωσης. Στην αναγνώριση αυτών των γονιδίων έχει βοηθήσει σημαντικά και η τεχνολογία cDNA microarray. Είναι ένα πολύ χρήσιμο εργαλείο για να ποσοτικοποιηθούν τα επίπεδα έκφρασης χιλιάδων γονιδίων ταυτόχρονα (Brown and Botstein, 1999). Με αυτήν την προσέγγιση έγινε σύγκριση της γονιδιακής έκφρασης ανάμεσα σε κύτταρα προερχόμενα από το ενδομήτριο και κύτταρα προερχόμενα από εστίες ενδομητρίωσης σε 12 ασθενείς. Βρέθηκε διαφορετική έκφραση 904 γονιδίων ανάμεσα στο φυσιολογικό και το έκτοπο ενδομήτριο, μέσω 79 διαφορετικών μοριακών μονοπατιών (Wu et al., 2006).

5. Μοριακές ομοιότητες ανάμεσα στις δύο νόσους

Έχουν ερευνηθεί και περιγραφεί αρκετές συσχετίσεις σε ό,τι αφορά τα μοριακά και γενετικά χαρακτηριστικά ανάμεσα στην ενδομητρίωση και τον καρκίνο γενικά, αλλά και μεταξύ της ενδομητρίωσης και του καρκίνου των ωοθηκών ειδικότερα. Τα στοιχεία αυτά ενισχύουν την υπόθεση τόσο της παθογενετικής συσχέτισης ανάμεσα στις δύο νόσους, όσο και της πιθανότητας η ενδομητρίωση να συμπεριφέρεται γενικότερα ως μια νόσος με δυνατότητα άμεσης κακοήθους εξαλλαγής.

(α) Αντίσταση στους αποπτωτικούς μηχανισμούς (υπερλειτουργία bcl-2, υπολειτουργία BAX)

Στην εμφάνιση κακοήθειας συνήθως εμπλέκονται παράγοντες που σχετίζονται με την απόπτωση (προγραμματισμένος κυτταρικός θάνατος). Πιο συγκεκριμένα, παρατηρείται αυξημένη έκφραση γονιδίων που αναστέλλουν την απόπτωση (Bcl-2) και ελαττωμένη έκφραση γονιδίων που προάγουν την απόπτωση (BAX), καθώς επίσης και απενεργοποίηση του ογκοκατασταλτικού γονιδίου p53 μέσω μεταλλάξεων (Meresman et al., 2000).

Δείγματα ενδομητρίου 30 γυναικών με ενδομητρίωση και 34 φυσιολογικών γυναικών αναλύθηκαν με ανοσοϊστοχημικές μεθόδους και PCR. Βρέθηκαν αλλαγές στην έκφραση του γονιδίου c-myc, που είναι ρυθμιστικό γονίδιο του κυτταρικού κύκλου, του γονιδίου BAX που είναι γονίδιο που προάγει την απόπτωση και του γονιδίου TGF- β 1 που συμμετέχει στην κυτταρική διαφοροποίηση. Φαίνεται ότι αλλαγές της έκφρασης σε αυτά τα γονίδια, τα οποία είναι καθοριστικά για τη διατήρηση

της ισορροπίας ανάμεσα στην απόπτωση και τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό, μπορούν να προσδώσουν μια μεγαλύτερη ανθεκτικότητα στα κύτταρα του ενδομητρίου έναντι των αποπτωτικών μηχανισμών και να οδηγήσουν σε ενδομητρίωση (Johnson et al., 2005).

Ενας άλλος τρόπος με τον οποίο παρεμποδίζεται ο φυσιολογικός κυτταρικός θάνατος είναι η ανιούσα ρύθμιση (up regulation) των μεταλλοπρωτεϊνών του στρώματος (MMPs) (Ria et al., 2002; Ueda et al., 2002). Οι μεταλλοπρωτεϊνάσες φαίνεται να διαδραματίζουν ρόλο στην ανάπτυξη της ενδομητρίωσης και την επέκτασή της και ίσως την κακοήθη εξαλλαγή αυτής, πιθανώς ελαττώνοντας την ευαισθησία των ενδομητριοσικών κυττάρων στην ευεργετική δράση της προγεστερόνης. Η προγεστερόνη είναι γνωστό ότι φυσιολογικά εμποδίζει τη μιτογόνο δράση των οιστρογόνων στο ενδομήτριο (Osteen et al., 1994; Bruner et al., 1997).

Ο προγραμματισμένος θάνατος των κυττάρων που προέρχονται από εστίες ενδομητρίωσης ίσως να αναστέλλεται και μέσω ενός άλλου μηχανισμού που εμπλέκει αυξημένα επίπεδα FasL και IL-8 στο περιτοναϊκό υγρό. Η αύξηση των επιπέδων αυτών των κυτοκινών ίσως να επάγει την απόπτωση των T-λεμφοκυττάρων. Έτσι, λόγω του αυξημένου αποπτωτικού ρυθμού των T-λεμφοκυττάρων ελαττώνεται ο αποπτωτικός ρυθμός των ενδομητριοσικών κυττάρων (Garcia-Velasco et al., 2002).

(β) Γενετική αστάθεια

Υπάρχουν παρόμοιοι μηχανισμοί ανάμεσα στον καρκίνο των ωοθηκών και την ενδομητρίωση που έχουν σαν αποτέλεσμα την εμφάνιση γενετικής αστάθειας. Σε αυτούς περιλαμβάνονται: η απενεργοποίηση του ενός ή των δύο αλληλίων των ογκοκατασταλτικών γονιδίων, οι ανωμαλίες των επιδιορθωτικών ενζύμων του DNA και η αυξημένη

δραστηριότητα των ογκογονιδίων. Τα συχνότερα επηρεασμένα χρωμοσώματα είναι τα 9p, 11q και 22q (Varma et al., 2004).

Ένα από τα γονίδια που διαταράσσονται είναι το γονίδιο PTEN (phosphatase and tensin homologue gene). Είναι ένα ογκοκατασταλτικό γονίδιο, το οποίο εμποδίζει την κυτταρική μετανάστευση και διείσδυση μέσω της αποφωσφορυλίωσης δύο κινασών της τυροσίνης. Λόγω αυτής της αποφωσφορυλίωσης αναστέλλεται η αλληλεπίδραση των ιντεγκρινών με την εξωκυττάρια θεμέλια ουσία, όπως επίσης και η επαγόμενη από τις ιντεγκρίνες ενδοκυττάρια σηματοδότηση. Ακόμη, ο ρόλος του PTEN έγκειται στην αποφωσφορυλίωση ενός λιπιδίου. Το λιπίδιο αυτό μπορεί να προστατεύσει το κύτταρο από την απόπτωση όταν το PTEN δεν λειτουργεί φυσιολογικά. Σε ενδομητριοειδή καρκινώματα ωοθηκών βρέθηκαν σε ποσοστό 20% μεταλλάξεις του PTEN (Obata et al., 1998; Codegani et al., 1999; Saito et al., 2000; Lalloo and Evans, 2001). Παρατηρήθηκε επίσης ελαττωμένη έκφραση αυτού του ογκοκατασταλτικού γονιδίου σε 15% των ασθενών που έπασχαν από ενδομητρίωση (Martini et al., 2002). Γυναίκες με βαριά (σταδίου IV) ενδομητρίωση φαίνεται πως εμφανίζουν μειωμένη έκφραση του ογκοκατασταλτικού γονιδίου PTEN καθώς και του γονιδίου hMLH1, που ρυθμίζει την επιδιόρθωση του DNA, γεγονός που παρατηρείται και στον καρκίνο των ωοθηκών (Martini et al., 2002). Έτσι, εγείρεται η υπόθεση της συμμετοχής του PTEN (και του hMLH1) με τον ίδιο ή παρόμοιο μηχανισμό στην παθοφυσιολογία των δύο παθήσεων ή ακόμα και της συμμετοχής του στην εξέλιξη της ενδομητρίωσης σε κακοήθη όγκο.

Το K-ras είναι ένα ακόμη γονίδιο που έχει συσχετιστεί τόσο με την ενδομητρίωση, όσο και με τον καρκίνο των ωοθηκών. Μεταλλάξεις του ογκογονιδίου έχουν βρεθεί σε διαυγοκυτταρικά καρκινώμα-

Πίνακας 1: Συνοπτική παρουσίαση αποτελεσμάτων επιδημιολογικών μελετών σχετικά με την επίπτωση της ωοθηκικής ενδομητρίωσης σε ασθενείς με καρκίνο ωοθηκών:

| ΜΕΛΕΤΕΣ ΑΝΑΦΟΡΑΣ | ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ ΕΝΔΟΜΗΤΡΙΩΣΗΣ ΩΟΘΗΚΩΝ (%) |
|--------------------------|-------------------------------------|
| Aure et al. (1971) | 35/831 (4.2) |
| Russel (1979) | 46/407 (11.3) |
| Vercellini et al. (1993) | 60/504 (11.9) |
| Jimbo et al. (1997) | 25/172 (14.5) |
| Fukunaga et al. (1997) | 48/179 (26.8) |
| Ogawa et al. (2000) | 37/127 (29.1) |
| Oral et al. (2003) | 14/183 (7.6) |

Πηγή: Engin Oral, et al. (2003) Eur. Jour. of Obst. & Gyn. and Reprod Biol. 109, 97-101.

τα ωοθηκών που προέρχονται από ενδομητρίωση (Otsuka et al., 2004). Ανάμεσα σε 37 ασθενείς με διαυγοκυτταρικό καρκίνο ωοθηκών βρέθηκαν μεταλλάξεις του K-ras σε 6 από αυτές. Οι 3 από τις 6 εμφάνισαν έκτοπο ενομητρωσικό ιστό σε περιοχή προσκείμενη στον καρκίνο. Μεταλλάξεις του K-ras βρέθηκαν σε καρκινικά κύτταρα αλλά όχι σε κύτταρα των γύρω ιστών που ήταν ενδομητρωσικά και άτυπα ενδομητρωσικά. Είναι πιθανό ότι οι μεταλλάξεις του K-ras σχετίζονται ίσως με την άμεση κακοήγη εξαλλαγή της ενδομητρίωσης σε διαυγοκυτταρικό καρκίνο ωοθηκών.

Αλλά γονίδια που σχετίζονται τόσο με τον καρκίνο των ωοθηκών όσο και με την ενδομητρίωση είναι το ογκοκατασταλτικό γονίδιο p-53 (χρωμόσωμα 17p13.1) και το ογκογονίδιο c-erbB-2 (χρωμόσωμα 17q 21.1). Σε μελέτη 13 ασθενών με ενδομητριοειδές καρκίνωμα ωοθηκών σε έδαφος ενδομητρίωσης και 15 παρόμοιων περιπτώσεων χωρίς ενδομητρίωση έγινε σύγκριση της έκφρασης των δύο πρωτεϊνών με ανοσοϊστοχημεία. Οι ενδομητριοειδείς όγκοι που προέρχονταν από ενδομητρίωση είχαν υψηλότερη έκφραση της ογκοπρωτεΐνης του c-erbB-2 (χρωμόσωμα 17q 21.1) και του ογκοκατασταλτικού γονιδίου p-53 (χρωμόσωμα 17p13.1), σε σχέση με τους αντίστοιχους που δεν προέρχονταν από ενδομητρίωση (Prefumo et al., 2002). Έτσι, ενισχύεται η υπόθεση της συμμετοχής των δύο γονιδίων στο μηχανισμό της κακοήθους εξαλλαγής των ενδομητρωσικών εστιών που εντοπίζονται στις ωοθήκες. Καμιά από τις ασθενείς της πρώτης ομάδας δεν είχε αμφοτερόπλευρα καρκίνο στις ωοθήκες, ενώ 6 από τις ασθενείς της δεύτερης ομάδας είχαν όγκο και στις δύο ωοθήκες. Οι όγκοι της δεύτερης ομάδας ήταν επίσης σε προχωρημένο στάδιο και χαμηλής διαφοροποίησης. Αντίθετα, όπως προκύπτει και από την έρευνα των Sainz de la Cuesta et al., που έγινε το 1996, δεν υπάρχει διαφορά στατιστικά σημαντική σε ό,τι αφορά την πρόγνωση και την επιβίωση ανάμεσα στις δύο ομάδες ασθενών - δηλαδή ανάμεσα σε 22 γυναίκες με ενδομητριοειδές καρκίνωμα σταδίου I επί εδάφους ενδομητρίωσης και σε 57 ασθενείς με ενδομητριοειδές καρκίνωμα σταδίου I χωρίς ενδομητρίωση. Σε μια πιο πρόσφατη έρευνα της ίδιας ομάδας ερευνητών (Sainz de la Cuesta et al., 2003) βρέθηκε ότι από τις 410 ασθενείς με επιθηλιακό καρκίνο ωοθηκών, οι 17 (ποσοστό 4.1%) είχαν ενδομητρίωση και από τις 521 ασθενείς με ενδομητρίωση, οι 6 (ποσοστό 1.2%) είχαν άτυπες αλλοιώσεις. Οι 14 από τις 17 περιπτώσεις (ποσοστό 82.4%) με καρκίνο ωοθηκών και ταυτόχρονα ενδομητρίωση και οι 6 από τις 6 περι-

πτώσεις (ποσοστό 100%) ενδομητρίωσης με άτυπες αλλοιώσεις, εμφάνισαν υπερέκφραση του p53 γονιδίου. Μόνο 2 από τις 17 περιπτώσεις (ποσοστό 11.8%) ενδομητρίωσης εμφάνισαν μετάλλαξη του p53 ($P < 0.01$).

Συμπεράσματα

Η ενδομητρίωση εξορισμού είναι μια νεοπλασματική εξεργασία, αλλά συγχρόνως έχει και το δυναμικό για κακοήγη εξαλλαγή. Σε αυτό το συμπέρασμα οδηγεί το σύνολο των κλινικών, επιδημιολογικών και εργαστηριακών δεδομένων που έχουν ήδη περιγραφεί. Κυριαρχεί η υπόθεση ότι η ενδομητρίωση μπορεί να σχετίζεται αιτιοπαθογενετικά με τον καρκίνο ωοθηκών και σχεδόν αποκλειστικά με δύο τύπους του: το ενδομητριοειδές καρκίνωμα και το εκ διαγών κυττάρων καρκίνωμα. Ένα πλούσιο σε οιστρογόνα και πτωχό σε προγεστερόνη ορμονικό περιβάλλον φαίνεται ότι υποβοηθούν την ανάπτυξη και επέκταση έκτοπου ενδομητρίου και την εξέλιξη του σε κακοήθεια. Πρέπει όμως περισσότερες έρευνες να δημοσιευτούν προκειμένου οι ήδη υπάρχουσες υποθέσεις να υποστηριχθούν και να τεκμηριωθούν, με μεγαλύτερο αριθμό ασθενών. Η διεξοδικότερη εξέταση μελέτη της αλληλεπίδρασης ανάμεσα στις κυτοκίνες του ανοσοποιητικού συστήματος και τις στεροειδείς ορμόνες ίσως οδηγήσει σε εγκυρότερα συμπεράσματα σχετικά με την ομοιότητα της παθοφυσιολογίας και παθογένειας των δύο νόσων, καθώς και σχετικά με το δυναμικό της ενδομητρίωσης για κακοήγη εξαλλαγή. Η ανάπτυξη νέων μεθόδων (μη-επεμβατικών) για τη διάγνωση της ενδομητρίωσης και η ταυτοποίηση γονιδίων και παραγώγων τους (genomics/ proteomics, RT-PCR, cDNA microarray) που σχετίζονται με τη νόσο, είναι κάποιες από τις μελλοντικές προοπτικές. Μεγάλη σημασία έχει επίσης και ο σχεδιασμός θεραπευτικών πρωτοκόλλων και στοχευμένης φαρμακευτικής αγωγής και η αναγνώριση ομάδας ασθενών με ενδομητρίωση και αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης κακοήθους εξαλλαγής των ωοθηκών.

Endometriosis and ovarian cancer

D. Baliakas, A. Deliveliotou, C. Giotis, N. Vlachos

2nd Obstetrics and Gynecological Clinic, University Hospital Aretaieion, Athens, Greece

Correspondence: N. Vlachos
 2nd Obstetrics & Gynecology Clinic
 University Hospital Aretaieio
 76 Vas. Sofias str., 11528 Athens, Greece
 Tel.: +30 210 7286353, +30 210 7217835
 Fax: +30 210 7233330
 E-mail: nvlahos@jhmi.edu

Summary

Endometriosis and ovarian cancer share many molecular, pathogenetic and predisposing factors. In a molecular basis endometriosis and estrogen-dependent neoplasms respond similarly to estrogen-induced growth signalling. They have common resistance to apoptotic processes, whereas genetic mutations in the presence of endometriosis are associated with certain types of ovarian cancer. Predisposing factors in both of these conditions are precocious menarche, short duration of the cycle, cycle heterogeneity, while tubal ligation seems to be protective. Endometriosis includes many characteristics of the benign processes, but simultaneously the potential for malignant transformation. The aim of this review is to present current clinical, epidemiological and molecular data on the interaction and correlation of endometriosis and ovarian cancer, according to the most recent evidence provided by the literature.

Key words: endometriosis, ovarian cancer, estrogen, inflammation

Βιβλιογραφία

- Arvanitis, D.A., Koumantakis, G.E., Goumenou, A.G. et al. (2003) CYP1A1, CYP19, and GSTM1 polymorphisms increase the risk of endometriosis. *Fertil. Steril.* 79, 702-709.
- Attia, G.R., Zeitoun, K., Edwards, D. et al. (2000) Progesterone receptor isoform A but not B is expressed in endometriosis. *J. Clin. Endocrinol. Metabol.* 85, 2897-2902.
- Aure, J.C., Hoeg, K. and Kolstad, P. (1971) Carcinoma of the ovary and endometriosis. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 50, 63-67.
- Birnbaum, L.S. and Cummings, A.M. (2002) Dioxins and endometriosis: a plausible hypothesis. *Environ. Health Perspect.* 110, 15-21.
- Brinton, L.A., Gridley, G., Persson, I. et al. (1997) Cancer risk after a hospital discharge diagnosis of endometriosis. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 176, 572-579.
- Brown, P.O. and Botstein, D. (1999) Exploring the new world of the genome with DNA microarrays. *Nat. Genet.* 21, 33-37.
- Bruner, K.L., Matrisian, L.M., Rodgers, W.H. et al. (1997) Suppression of matrix metalloproteinases inhibits establishment of ectopic lesions by human tissue in nude mice. *J. Clin. Invest.* 99, 2851-2857.
- Bulun, S.E., Zeitoun, K.M. and Kilic, G. (2000) Expression of dioxin-related transactivating factors and target genes in human eutopic endometrial and endometriotic tissues. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 182, 767-775.
- Bulun, S.E., Zeitoun, K.M., Takayama, K. and Sasano, H. (2000) Estrogen biosynthesis in endometriosis: molecular basis and clinical relevance. *J. Mol. Endocrinol.* 25, 35-42.
- Codegoni, A.M., Bertoni, F., Colella, G. et al. (1999) Microsatellite instability and frameshift mutations in genes involved in cell cycle progression or apoptosis in ovarian cancer. *Oncol. Research*, 11, 297-301.
- Czernobilsky, B. and Morris, W.J. (1979) A histologic study of ovarian endometriosis with emphasis on hyperplastic and atypical changes. *Obstet. Gynecol.* 53, 311-23.
- Druckmann, R. and Rohr, U.D. (2002) IGF-I in gynaecology and obstetrics: update 2002. *Maturitas*, 41, 65-83.
- Duczman, L. and Ballweg, M.L. (1999) Endometriosis and cancer: what is the connection? *Milwaukee (WIS): Endometriosis Association Newsletter*, Volume 20.
- Erzen, M. and Kovacic, J. (1998) Relationship between endometriosis and ovarian cancer. *Eur. J. Gynecol. Oncol.* 6, 553-555.
- Eskenazi, B., Mocarelli, P., Warner, M. et al. (2002) Serum dioxin concentrations and endometriosis: a cohort study in Seveso, Italy. *Environ. Health Perspect.* 110, 629-634.
- Friedlander, M.L. (1998) Prognostic factors in ovarian cancer. *Semin. Oncol.* 25, 305-314.
- Fukunaga, M., Nomura, K., Ishikawa, E. and Ushigome, S. (1997) Ovarian atypical endometriosis: its close association with malignant epithelial tumours. *Histopathol.* 30, 249-255.
- Garcia-Velasco, J.A., Mulayim, N., Kayisli, U.A. and Arici, A. (2002) Elevated soluble Fas ligand levels may suggest a role for apoptosis in women with endometriosis. *Fertil. Steril.* 78, 855-859.
- Gojnic, M., Dugalic, V., Jeremic, V. et al. (2006) Endometriosis and possible malignant transformation. *Eur. J. Gynaecol. Oncol.* 27, 271-272.
- Goumenou, A.G., Arvanitis, D.A., Matalliotakis, I.M. et al. (2001) Microsatellite DNA assays reveal an allelic imbalance in p16(Ink4), GALT, p53, and APOA2 loci in patients with endometriosis. *Fertil. Steril.* 75, 160-165.
- Halme, J., Hammond, M.G., Hulka, J.F. et al. (1984) Retrograde menstruation in healthy women and in patients with endometriosis. *Obstet. Gynecol.* 64, 151-154.
- Jimbo, H., Yoshikawa, H., Onda, T. et al. (1997) Prevalence of ovarian endometriosis in epithelial ovarian cancer. *Int. J. Obstet. Gynecol.* 59, 245-250.
- Johnson, M.C., Torres, M. and Alves, A. (2005) Augmented cell survival in eutopic endometrium from women with endometriosis: expression of c-myc, TGF-beta1 and bax genes. *Reprod. Biol. Endocrinol.* 3, 45.

- Jones, R.K., Searle, R.F. and Bulmer, J.N. (1998) Apoptosis and BCL-2 expression in normal human endometriosis, endometriosis and adenomyosis. *Hum. Reprod.* 13, 3496-3502.
- Kitawaki, J., Obayashi, H., Ishihara H. et al. (2001) Oestrogen receptor-alpha gene polymorphism is associated with endometriosis, adenomyosis and leiomyomata. *Hum. Reprod.* 16, 51-55.
- Kitawaki, J., Obayashi, H., Ohta, M. et al. (2002) Genetic contribution of the interleukin-10 promoter polymorphism in endometriosis susceptibility. *Am. J. Reprod. Immunol.* 47, 12-18.
- Lacey, J.V., Lubin, J., Sherman, M. et al. (2002) Menopausal hormone replacement therapy and risk of ovarian cancer in a prospective study. *JAMA*, 288, 334-341.
- Laloo, F. and Evans, G. (2001) Molecular genetics and endometrial cancer. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* 15, 355-363.
- Lapp, T. (2000) ACOG issues recommendations for the management of endometriosis. *Am. Col. Obstet. Gynecol.* Am. Fam. Physic. 62, 1431-1434.
- Lebovic, D.I., Mueller, M.D. and Taylor, R.N. (2001) Immunobiology of endometriosis. *Fertil. Steril.* 75, 1-10.
- Liu, J., Rebar, R.W. and Yen, S.S.C. (1983) Neuroendocrine control of the postpartum period. *Clin. Perinatol.* 10, 723-736.
- Lukanova, A., Toniolo, P., Lundin, E. et al. (2002) Body mass index in relation to ovarian cancer: a multicentre nested case-control study. *Int. J. Cancer*, 99, 603-608.
- Mahmood, T.A. and Templeton, A. (1991) Prevalence and genesis of endometriosis. *Hum. Reprod.* 6, 544-549.
- Martini, M., Ciccarone, M., Garganese, G. et al. (2002) Possible involvement of hMLH1, p16(INK4a) and PTEN in the malignant transformation of endometriosis. *Intern. J. Cancer* 102, 398-406.
- Matsuzaki, S., Canis, M., Murakami, T. et al. (2001) Expression of the cyclin-dependent kinase inhibitor p27Kip1 in eutopic endometrium and peritoneal endometriosis. *Fertil. Steril.* 75, 956-960.
- Matsuzaki, S., Murakami, T., Uehara, S. et al. (2001) Expression of estrogen receptor alpha and beta in peritoneal and ovarian endometriosis. *Fertil. Steril.* 75, 1198-1205.
- Meresman, G.F., Vighi, S., Buquet, R.A. et al. (2000) Apoptosis and expression of Bcl-2 and Bax in eutopic endometrium from women with endometriosis. *Fertil. Steril.* 74, 760-766.
- Mizumoto, H., Saito, T., Ashihara, K. et al. (2002) Expression of matrix metalloproteinases in ovarian endometriomas: immunohistochemical study and enzyme immunoassay. *Life Sciences*, 71, 259-273.
- Moll, U.M., Chumas, J.C., Chalas, E. and Mann, W.J. (1990) Ovarian carcinoma arising in atypical endometriosis. *Obstet. Gynecol.* 75, 537-539.
- Ness, R.B., Grisso, J.A., Cotteau, C. et al. (2000) Factors related to inflammation of the ovarian epithelium and risk of ovarian cancer. *Epidemiol.* 11, 111-117.
- Ness, R.B., Cramer, D.W., Goodman, M.T. et al. (2002) Infertility, fertility drugs and ovarian cancer: a pooled analysis of case-control studies. *Am. J. Epidemiol.* 155, 217-224.
- Ness, R.B. (2003) Endometriosis and ovarian cancer: Thoughts on shared pathophysiology. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 189, 280-294.
- Nishida, M., Watanabe, K., Sato, N. and Ichikawa, Y. (2000) Malignant transformation of ovarian endometriosis. *Gynecol. Obstet. Invest.* 50, 18-25.
- Obata, K., Morland, S.J., Watson, R.H. et al. (1998) Frequent PTEN/MMAC mutations in endometrioid but not serous or mucinous epithelial ovarian tumors. *Cancer Res.* 58, 2095-2097.
- O'Donnell, A.J., Macleod, K.G., Burns, D.J. et al. (2005) Estrogen receptor-alpha mediates gene expression changes and growth response in ovarian cancer cells exposed to estrogen. *Endocr. Relat. Cancer*, 12, 851-866.
- Ogawa, S., Kaku, T., Amada, S. et al. (2000) Ovarian endometriosis associated with ovarian carcinoma: a clinicopathological and immunohistochemical study. *Gynecol. Oncol.* 77, 298-304.
- Osteen, K.G., Rodgers, W.H., Gaire, M. et al. (1994) Stromal-epithelial interaction mediates steroidal regulation of matrix metalloproteinase expression in the human endometrium. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A*, 91, 10129-10133.
- Otsuka, J., Okuda, T., Sekizawa, A. et al. (2004) K-ras mutation may promote carcinogenesis of endometriosis leading to ovarian clear cell carcinoma. *Med. Electron. Microsc.* 37, 188-192.
- Prefumo, F., Todeschini, F., Fulcheri, E. and Venturini, P.L. (2002) Epithelial abnormalities in cystic ovarian endometriosis. *Gynecol. Oncol.* 84, 280-284.
- Prefumo, F., Venturini, P.L. and Fulcheri, E. (2002) Analysis of p53 and c-erbB-2 Expression in Ovarian Endometrioid Carcinomas Arising in Endometriosis. *Intern. J. Gynecol. Pathol.* 22, 83-88.
- Ria, R., Loverro, G., Vacca, A. et al. (2002) Angiogenesis extent and expression of matrix metalloproteinase-2 and -9 agree with progression of ovarian endometriomas. *Eur. J. Clin. Invest.* 32, 199-206.
- Risch, H.A., Weiss, N.S., Lyon, J.L. et al. (1983) Events of reproductive life and the incidence of epithelial ovarian cancer. *Am. J. Epidemiol.* 117, 128-139.
- Risch, H.A. (1998) Hormonal etiology of epithelial ovarian cancer, with a hypothesis concerning the role of androgens and progesterone. *Review. J. Natl. Cancer Inst.* 90, 1774-1786.
- Rodriguez, C., Patel, A.V., Calle, E.E. et al. (2001) Estrogen replacement therapy and ovarian cancer mortality in a large prospective study of US women. *JAMA*, 285, 1460-1465.
- Russel, P. (1979) The pathologic assessment of ovarian neoplasms. Part I. Introduction to the common 'epithelial' tumours and analysis of benign 'epithelial' tumours. *Pathol.* 11, 5-26.
- Sainz de la Cuesta, R., Eichhorn, J.H., Rice, L.W. et al. (1996) Histologic transformation of benign endometriosis to early epithelial ovarian cancer. *Gynecol. Oncol.* 60, 238-244.
- Sainz de la Cuesta, R., Izquierdo, M., Canamero, M. et al.

- (2003) Increased prevalence of p53 overexpression from typical endometriosis to atypical endometriosis and ovarian cancer associated with endometriosis. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 113, 87-93.
- Saito, M., Okamoto, A., Kohno, T. et al. (2000). Allelic imbalance and mutations of the PTEN gene in ovarian cancer. *Intern. J. Cancer*, 85, 160-165.
- Sampson, J.A. (1925) Endometrial carcinoma of the ovary, arising in endometrial tissue in that organ. *Arch. Surg.* 10, 1-72.
- Sampson, J.A. (1927). Peritoneal endometriosis due to menstrual dissemination of endometrial tissue into peritoneal cavity. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 14, 422-469.
- Sato, N., Tsunoda, H., Nishida, M. et al. (2000) 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.* 60, 7052-7056.
- Scotti, S., Regidor, P.A., Schindler, A.E. and Winterhager, E. (2000) Reduced proliferation and cell adhesion in endometriosis. *Mol. Hum. Reprod.* 6, 610-617.
- Seeger, H., Wallwiener, D., Kraemer, E. and Mueck, A.O. (2005) Estradiol metabolites are potent mitogenic substances for human ovarian cancer cells. *Eur. J. Gynaecol. Oncol.* 26(4), 383-385.
- Seeger, H. and Mueck, A.O. (2006) The effect of estradiol metabolites and progestogens on the proliferation of human ovarian cancer cells. *Panminerva Med.* 48, 13-17.
- Stern, R.C., Dash, R., Bentley, R.C. et al. (2001) Malignancy in endometriosis: frequency and comparison of ovarian and extraovarian types. *Intern. J. Gynecol. Pathol.* 20, 133-139.
- Ueda, M., Yamashita, Y., Takehara, M. et al. (2002) Gene expression of adhesion molecules and matrix metalloproteinases in endometriosis. *Gynecol. Endocrinol.* 16, 391-402.
- Varma, R., Rollason, T., Gupta, J.K. and Maher, E. (2004) Endometriosis and the neoplastic process. *Reprod.* 127, 293-304.
- Vercellini, P., Parazzini, F., Bolis, G. et al. (1993) Endometriosis and ovarian cancer. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 169, 181-182.
- Vigano, P., Somigliana, E., Chiodo, I. et al. (2006) Molecular mechanisms and biological plausibility underlying the malignant transformation of endometriosis: a critical analysis. *Hum. Reprod. Update*, 12, 77-89.
- Wieser, F., Schneeberger, C., Tong, D. et al. (2002) PROGINS receptor gene polymorphism is associated with endometriosis. *Fertil. Steril.* 77, 309-312.
- Wieser, F., Fabjani, G., Tempfer, C. et al. (2003) Analysis of an interleukin-6 gene promoter polymorphism in women with endometriosis by pyrosequencing. *J. Soc Gynecol. Invest.* 10, 32-36.
- Wu, Y., Kajdacsy-Balla, A., Strawn, E. et al. (2006) Transcriptional Characterizations of Differences between Eutopic and Ectopic Endometrium. *Endocrinol.* 147, 232-246.
- Zaino, R., Whitney, C., Brady, M.F. et al. (2001) Simultaneously detected endometrial and ovarian carcinomas - a prospective clinicopathologic study of 74 cases: a gynecologic oncology group study. *Gynecol. Oncol.* 83, 355-362.
- Κονιδάκης, Σ. (1998) Ενδομητρίωση. Από: Κρεατσάς, Γ.Κ. Σύγχρονη Γυναικολογία και Μαιευτική. Ιατρικές Εκδόσεις Π.Χ. Πασχαλίδη, Αθήνα, Τόμος 1, σ. 261-267.
- Κρεατσάς, Γ.Κ. (1998) Νεοπλασίες εξαρτημάτων. Από: Κρεατσάς, Γ.Κ. Σύγχρονη Γυναικολογία και Μαιευτική. Ιατρικές Εκδόσεις Π.Χ. Πασχαλίδη, Αθήνα, Τόμος 1, σ. 288-312.

ΚΑΤΑΤΕΘΗΚΕ 25/4/2007 ΕΓΙΝΕ ΑΠΟΔΕΚΤΗ 27/6/2007