

Ενδομητρίωση: Νεότερα δεδομένα στην αιτιοπαθογένεια της νόσου

Παναγιώτης Καρανικολόπουλος, Νικόλαος Ευαγγελινάκης, Δημήτριος Κασσάνος

Γ' Μαιευτική - Γυναικολογική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών, Π.Γ.Ν. «Αττικόν».

Αλληλογραφία: Νικόλαος Ευαγγελινάκης, Ιατρός

Γ' Μαιευτική - Γυναικολογική κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών, Νοσοκομείο «Αττικόν».

Ρίμνι 1, 12464 Αθήνα

Τηλ.: 210-5832244, 6947008415, Fax: 210-5326447

E-mail: evangelinakisnikos@yahoo.gr

Περίληψη

Η ενδομητρίωση είναι μία πάθηση που απασχολεί εκατομμύρια γυναίκες ανά τον κόσμο και επηρεάζει σημαντικά την ποιότητα ζωής τους. Οι σύγχρονες θεραπευτικές προσεγγίσεις στοχεύουν κυρίως στην αντιμετώπιση των βασικών της συμπτωμάτων -χρόνιο πυελικό άλγος και υπογονιμότητα-, ενώ υπό διερεύνηση είναι και ο προδιαθεσικός της ρόλος για την εμφάνιση διαφόρων τύπων καρκίνου, με κυριότερο αυτόν των ωοθηκών. Στα πλαίσια αυτά είναι ιδιαίτερα έντονη η ερευνητική δραστηριότητα ανά τον κόσμο για την εξιχνίαση των παθογενετικών της μηχανισμών με αποτέλεσμα οι γνώσεις μας να ανανεώνονται ιδιαίτερα γρήγορα. Πιο συγκεκριμένα, έχουν συστηματικά μελετηθεί η κληρονομική προδιάθεση, ανοσολογικοί παράγοντες, παράγοντες προσκόλλησης των κυττάρων, αγγειογενετικοί και ορμονικοί παράγοντες ανοίγοντας νέους δρόμους για την αντιμετώπιση ή ακόμη και για την οριστική θεραπεία της νόσου αυτής στο μέλλον.

Λέξεις κλειδιά: ενδομητρίωση, παθογενετικοί μηχανισμοί, κακοήθης εξαλλαγή

Εισαγωγή

Η ενδομητρίωση είναι μία συνήθης, καλοήθης και οιστρογονοεξαρτώμενη χρόνια γυναικολογική διαταραχή που σχετίζεται με χρόνια άλγος και υπογονιμότητα. Χαρακτηρίζεται από την παρουσία ενδομητρικού ιστού (αδένων και στρώματος) σε έκτοπες θέσεις, με συνηθέστερες αυτές του πυελικού περιτοναίου, των ωοθηκών, του ορθοκολπικού διαφράγματος και σπανιότερα στο περικάρδιο, τον υπεζωκότα, ακόμη και στον εγκέφαλο.

Επιδημιολογικά στοιχεία

Πρόκειται για μία χρόνια πάθηση που επηρεάζει την ποιότητα ζωής 5.5 εκατομμυρίων γυναικών και κοριτσιών σε Καναδά και ΗΠΑ και εκατομμύρια άλλες σε όλο τον κόσμο. Για τις υπόλοιπες χώρες οι εκτιμήσεις για τον επιπολασμό της νόσου δεν είναι ακριβείς και ποικίλλουν, αλλά θεωρείται ότι πάσχει 10% του γυναικείου πληθυσμού αναπαραγωγικής ηλικίας. Στον υποπληθυσμό των γυναικών με πυελικό άλγος, υπογονιμότητα ή και με τα δύο ο επιπολασμός αυξάνεται στο 35-50% (Houston, 1984; Cramer, 1987). Η συνήθης ηλικία διάγνωσης

της ενδομητρίωσης είναι τα 20 με 45 έτη, αν και στο σημείο αυτό θα πρέπει να σημειωθεί ότι από τη στιγμή έναρξης της νόσου μέχρι τη στιγμή της διάγνωσης συνήθως παρέρχεται μεγάλο χρονικό διάστημα (7 χρόνια στις ΗΠΑ και 8 στην Αγγλία). Το γεγονός αυτό οφείλεται στο ότι εμφανίζεται μεγάλη ποικιλομορφία στα συμπτώματα και τα κλινικά σημεία της νόσου με αποτέλεσμα συχνά στη διαφορική διάγνωση να εμπλέκεται και ένας μεγάλος αριθμός άλλων παθήσεων.

Σύμφωνα με νεότερα δεδομένα το κόστος ανά ασθενή ανά μήνα ήταν το 2003 στον Καναδά κατά 63% μεγαλύτερο για μία γυναίκα με ενδομητρίωση (\$706) σε σχέση με το μέσο όρο των γυναικών (\$433). Οι γυναίκες, επίσης, με ενδομητρίωση είχαν υψηλότερα ποσοστά εισαγωγής στο νοσοκομείο (το 53% για διάφορους άλλους λόγους και το 38% για λόγους που σχετίζονταν με την ενδομητρίωση), ενώ συχνά συνυπήρχαν άλλες παθολογικές καταστάσεις για τις οποίες το κόστος περίθαλψης ήταν αυξημένο κατά 15-50% λόγω της ενδομητρίωσης. Π.χ. η διάμεση κυστίτιδα σχετιζόταν με 50% μεγαλύτερο κόστος θεραπείας από όταν δεν υπήρχε ενδομητρίωση, στην κατάθλιψη το κόστος ήταν αυξημένο κατά 41%, στις ημικρανίες κατά 40%, στο σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου κατά 34% και τέλος για την υπογονιμότητα κατά 15% (Mirkin et al., 2007).

Παθογένεια

Το 1921 ο J. Sampson περιέγραψε τα τρία πρώτα περιστατικά ενδομητρίωσης στην American Gynecological Society, στα οποία με γραφήματα περιέγραψε τα κλινικά και παθολογοανατομικά ευρήματα των ενδομητρωσικών κύστεων ωοθήκης, αναπτύσσοντας την ιστογενετική θεωρία της παλινδρομής της εμμήνου ρύσεως (Sampson, 1927). Στον αντίποδα άλλοι γυναικολόγοι της εποχής, μεταξύ των οποίων και ο Emil Novak, υποστήριζαν τη θεωρία της μετάπλασης της σπλαχνικής κοιλότητας. Ο Sampson πέθανε πριν δημοσιευτεί ικανός αριθμός έγκυρων εργασιών που να υποστηρίζουν τη θεωρία του, οι οποίες και αποδείκνυαν ότι ενδομητρικά κύτταρα στο αίμα της εμμήνου ρύσεως ήταν ικανά να πολλαπλασιαστούν. Επίσης, ο Sampson ήταν ο πρώτος που περιέγραψε τη σχέση ανάμεσα στην ενδομητρίωση και τις κακοήθεις διεργασίες των ωοθηκών (Sampson, 1925; Baskett, 1996).

Βασικές θεωρίες

Η θεωρία της παλινδρομής της εμμήνου ρύσεως είναι η πλέον διαδεδομένη και σύμφωνα με αυτή η

νόσος άρχεται από την παλινδρομήση της εμμήνου ρύσεως, που περιέχει κύτταρα του ενδομητρίου, μέσω των ωαγωγών στην περιτοναϊκή κοιλότητα. Η παρουσία νόσου στην πύελο αποδίδεται στην προσκόλληση στοιχείων του ενδομητρίου στο επιθήλιο του περιτοναίου, στη διείσδυσή τους εντός αυτού, τη δημιουργία νεοαγγείων και παροχή αιματικής ροής και τη σχεδόν ευνοϊκή αντίδραση του ανοσοποιητικού συστήματος, που οδηγεί σε παρατεταμένη επιβίωση και τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων. Αυτά τα γεγονότα θα πρέπει να σημειωθεί ότι επισυμβαίνουν στο ιδιαίτερο ιδιοσυστασιακό γενετικό, περιβαλλοντικό και ανοσολογικό υπόβαθρο της κάθε γυναίκας. Η θεωρία της παλινδρομής εμμήνου ρύσεως υποστηρίζεται περαιτέρω από το εύρημα ότι στις γυναίκες με ενδομητρίωση ανιχνεύεται μεγαλύτερο ποσό αίματος με μεγαλύτερα τμήματα ενδομητρίου μέσα στην ενδομητρική κοιλότητα (Halme et al., 1984), και ότι εμφανίζουν συχνότερα συσταλτικά κύματα στο μυομήτριο (Salamanca and Beltran, 1995). Είναι επίσης χαρακτηριστικό ότι σε πειραματικό στάδιο προκαλείται σε μπαμπούνους ενδομητρίωση απολινώνοντας τον τράχηλο, καθώς και ότι η νόσος εμφανίζεται σε νεαρές γυναίκες με πρωτοπαθή αμηνόρροια λόγω παρακώλυσης της ροής της εμμήνου ρύσεως. Η μετάσταση των ενδομητρωσικών εστιών θα μπορούσε να εξηγήσει την εμφάνιση ενδομητρίωσης και σε άλλα σημεία στην πύελο και αλλού. Η μετάπλαση της σπλαχνικής κοιλότητας ίσως συμβάλλει επίσης στην παθογένεια της νόσου με την απαραίτητη επίδραση, όμως, και περιβαλλοντικών παραγόντων και κυρίως φαίνεται να αφορά στη δημιουργία των ενδομητρωσικών κύστεων των ωοθηκών (εγκλωπώσεις του επιθηλίου της επιφάνειας των ωοθηκών που περιέχουν ενδομητρικό ιστό) και ενδομητρωσικών εστιών στο ορθοκολπικό διάφραγμα (Nisolle and Donnez, 1997).

Νεότερα δεδομένα

Το ενδομήτριο των γυναικών με ενδομητρίωση πιστεύεται ότι είναι παθολογικό, με γενετική προδιάθεση να αναπτυχθεί έκτοπα. Αυτή η άποψη φαίνεται ελκυστική δεδομένου ότι οι περισσότερες γυναίκες εμφανίζουν παλινδρομήση της εμμήνου ρύσεως, και μόλις το 6-10% εμφανίζουν τελικά ενδομητρίωση. Τα στοιχεία εκείνα που φαίνεται να προδιαθέτουν στην εμφάνιση ενδομητρίωσης είναι: α)γενετικοί παράγοντες, β)περιβαλλοντικοί παράγοντες και γ)δυσλειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος.

Α) Γενετικοί παράγοντες:

Τα κληρονομικά χαρακτηριστικά της ενδομητρίωσης αναγνωρίστηκαν για πρώτη φορά πριν από 20 χρόνια, όταν ο κίνδυνος για τις πρώτου βαθμού συγγενείς γυναικών με σοβαρή ενδομητρίωση αναφέρθηκε ότι είναι έξι φορές υψηλότερος σε σχέση με τις γυναίκες με αρνητικό κληρονομικό ιστορικό (Simpson et al., 1980). Η κληρονομική προδιάθεση έχει αποδειχτεί τόσο με μελέτες σε δείγματα γενικού πληθυσμού (Stefansson et al., 2002) όσο και με μελέτες διδύμων (Hadfield et al., 1997). Μελετώντας το γονιδίωμα των ασθενών που πάσχουν από ενδομητρίωση προέκυψε ένας αριθμός γονιδίων που πιθανότατα εμπλέκονται στην παθογένεια της ενδομητρίωσης. Πολλά από αυτά τα γονίδια ελέγχουν ένζυμα αδρανοποίησης τοξικών ουσιών, με αποτέλεσμα βλάβη τους να συνεπάγεται μεγαλύτερη ευαισθησία στην επίδραση περιβαλλοντικών παραγόντων. Επίσης, συμπεριλαμβάνονται γονίδια που σχετίζονται με κακοήθεις εξαλλαγές (π.χ. ογκοκατασταλτικά γονίδια).

Β) Περιβαλλοντικοί παράγοντες:

Τα πειραματικά μοντέλα με θηλαστικά παρέχουν σημαντικές πληροφορίες για τους περιβαλλοντικούς παράγοντες και την πιθανή επίδρασή τους στην εμφάνιση ενδομητρίωσης. Για παράδειγμα, πίθηκοι ghesus που εκτέθηκαν σε ολόσωμη ακτινοβολία με πρωτόνια παρουσιάζουν μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης ενδομητρίωσης (53% έναντι 26% της ομάδας ελέγχου), ενώ όταν εκτίθονταν σε 5-25 rpm διοξίνης κάθε μέρα για τέσσερα χρόνια η σοβαρότητα της ενδομητρίωσης ήταν ανάλογη της δόσης που λάμβαναν. Η εξαγωγή συμπερασμάτων για τις γυναίκες με βάση επιδημιολογικά στοιχεία αρχικά θεωρήθηκε δυνατή. Χαρακτηριστικά αναφέρθηκε ότι στο Βέλγιο, που αποτελεί το πιο μολυσμένο μέρος του κόσμου ως προς τη διοξίνη, εμφανίζεται το μεγαλύτερο ποσοστό ενδομητρίωσης, καθώς και τα υψηλότερα ποσοστά σοβαρής ενδομητρίωσης (Koninckx et al., 1994). Ωστόσο άλλες μελέτες που ακολούθησαν δεν οδηγήθηκαν στα ίδια συμπεράσματα ως προς τη δράση της διοξίνης. Μέχρι σήμερα πάντως δεν υπάρχει καμία επιδημιολογική μελέτη που να συνδέει αδιαμφισβήτητα οποιαδήποτε κατηγορία χημικών με αυξημένο κίνδυνο για ενδομητρίωση, παρά το γεγονός ότι υπάρχουν υπόνοιες για τα μόρια που ομοιάζουν των οιστρογόνων (oestrogen-like compounds). Η απουσία απόδειξης μίας τέτοιας συσχέτισης είναι αναμενόμενη, αφού οι άνθρωποι εκτίθενται καθημερινά σε μία μεγάλη ποικιλία χημικών, με μηχανισμούς δράσης που εξαρτώνται πιθανόν από τη δό-

ση, τη χρονολογία έκθεσης (ενδομητρίως, στην παιδική, εφηβική ηλικία ή την ενήλικη ζωή), την οδό έκθεσης, τη συνέργεια με άλλα χημικά και το κυριότερο όλα αυτά επιδρούν σε ένα μοναδικό γονιδιακό υπόστρωμα κάθε φορά.

Γ) Ανοσολογικοί παράγοντες:

Το ανοσοποιητικό σύστημα θεωρείται ότι συμμετέχει στην παθογένεια της ενδομητρίωσης και η απουσία ικανής ανοσολογικής επιτήρησης στο περιτόναιο μπορεί να αποτελεί αίτιο της νόσου. Υπάρχουν βιβλιογραφικά δεδομένα για ενεργοποίηση των μακροφάγων του περιτοναίου και αυξημένη παραγωγή κυτταροκινών στις γυναίκες που πάσχουν από ενδομητρίωση, παρά το γεγονός ότι η φαγοκυτταρική τους δραστηριότητα είναι μειωμένη (Leibovic et al., 2001). Οι Sharpe-Timms et al., με τη μέθοδο της ηλεκτροφόρησης πρωτεϊνών, ανακάλυψαν μία πρωτεΐνη στα ενδομητρικά επιθηλιακά κύτταρα από εστίες ενδομητρίωσης, που ονόμασαν Endo I, και η οποία δεν παρατηρούνταν στα ενδομητρικά κύτταρα που αναπτύσσονταν στη φυσιολογική ανατομική τους θέση (Sharpe-Timms et al., 1998). Αυτή η πρωτεΐνη εμφανίζει δομικές ομοιότητες με την απογλοβίνη. Οι συγκεκριμένοι ερευνητές προχώρησαν παραπέρα και έδειξαν ότι όταν η πρωτεΐνη αυτή προσδένονταν στα μακροφάγα του περιτοναίου, τα διέγειρε να παράγουν IL-6 και ελάττωνε την ικανότητα φαγοκυττάρωσής τους παρεμβαίνοντας στο στάδιο της προσκόλλησης (Piva et al., 2001). Τα παραπάνω δεδομένα υποδεικνύουν ένα σημαντικό ρόλο για την απογλοβίνη στην παθογένεια της ενδομητρίωσης που σχετίζεται με διαταραγμένη ανοσιακή απάντηση, παρέχοντας έτσι πιθανούς στόχους για τη θεραπεία του άλγους και της υπογονιμότητας με την αναστολή των δράσεων της απογλοβίνης. Υπάρχουν ακόμη στοιχεία για διαταραγμένη λειτουργία των κυττάρων φυσικών-φονέων στο περιτοναϊκό υγρό στις γυναίκες με ενδομητρίωση, με αποτέλεσμα μειωμένη επιτήρηση των έκτοπων ιστών (Oosterlynck et al., 1991). Στις γυναίκες με ενδομητρίωση το περιτοναϊκό υγρό παρουσιάζει υψηλές συγκεντρώσεις κυτταροκινών, αυξητικών και αγγειογεννητικών παραγόντων που παράγονται από τις εστίες ενδομητρίωσης, εκκριτικών προϊόντων των μακροφάγων και άλλων κυττάρων του ανοσοποιητικού συστήματος καθώς και ωοθυλακικό υγρό μετά από ρήξη ωοθυλακίου. Από τη στιγμή που θα σχηματιστούν οι ενδομητρωσικές εστίες αρχίζουν να παράγουν προφλεγμονώδεις παράγοντες επάγοντας τη φλεγμονή. Για αυτό το λόγο πολλοί ερευνητές υποστηρίζουν ότι το περιτοναϊκό υγρό δεν είναι ένα αθώο παρελ-

κόμμενο της ενδομητρίωσης, αλλά ένας ενεργός παράγοντας που επάγει την ανάπτυξη των έκτοπων ενδομητρικών κυττάρων με την οξείδωση των λιπιδίων (Santanam et al., 2001; Van Langendonck et al., 2002). Στα πλαίσια αυτά μελετήθηκαν οι θειαζολιδινεδιόνες, που προσδένονται στον υποδοχέα που ενεργοποιείται από τον επαγωγέα του υπεροξειδισμού (peroxisome proliferator-activated receptor γ 2 (PPAR- γ 2)) και αποδείχθηκε ότι αναστέλλουν τη μετανάστευση των μονοκυττάρων σε ένα μοντέλο ενδομητρίωσης σε κονίλους, καθώς επίσης και τη συγκέντρωση των φλεγμονωδών κυττάρων στο περιτόναιο αυτών (Hornung et al., 2001; Hornung et al., 2003). Οι θειαζολιδινεδιόνες είναι φάρμακα που παραδοσιακά χρησιμοποιούνται στη θεραπεία του σακχαρώδους διαβήτη τύπου II και έχουν ανοσοκατασταλτική δράση. Εάν η αναστολή που σημειώθηκε στα πειραματόζωα επιβεβαιωθεί και στις γυναίκες, τότε οι θειαζολιδινεδιόνες ίσως βρουν νέα ένδειξη στη θεραπεία της ενδομητρίωσης. Άλλωστε έχει περιγραφεί ένας πολυμορφισμός στο PPAR γ 2 Pro-12-Ala στις γυναίκες με ενδομητρίωση (Dogan et al., 2004).

Μελέτη συγκεκριμένων γονιδίων με διαταραγμένη λειτουργία στον ενδομητρικό ιστό

Τα τελευταία χρόνια έχει παρουσιαστεί αυξημένο ενδιαφέρον για την έκφραση συγκεκριμένων γονιδίων που εκφράζονται υπέρμετρα την περίοδο της εμφύτευσης ή και άλλες στιγμές στη διάρκεια του κύκλου των γυναικών με ενδομητρίωση. Οι δράσεις των γονιδίων αυτών μπορούν να κατηγοριοποιηθούν ως εξής: α) σ' αυτές που επάγουν την τοπική παραγωγή οιστραδιόλης, β) αυτές που επάγουν αντίσταση στη δράση της προγεστερόνης και γ) σε αυτές που επάγουν την παραγωγή διάφορων άλλων μορίων, όπως των Matrix MetalloProteinases (MMPs) και του Vasculine Endothelium Growth Factor (VEGF).

α) *Τοπική παραγωγή οιστραδιόλης* Πιο συγκεκριμένα, έχει παρατηρηθεί ότι οι ενδομητρωσικές εστίες βιοσυνθέτουν έντονα οιστραδιόλη, ενώ ταυτόχρονα η αναστολή της δράσης της είναι ελαττωμένη σε σύγκριση με το ενδομήτριο φυσιολογικών γυναικών (Zeitoun et al., 1999). Στη διαπίστωση αυτή στηρίχθηκε η παραδοσιακή συμπτωματική θεραπεία της ενδομητρίωσης που στοχεύει στη μείωση της παραγωγής οιστραδιόλης από τις ωοθήκες. Το μόριο κλειδί στην παραγωγή οιστραδιόλης είναι η αρωματάση η οποία φυσιολογικά δεν εκφράζεται στο ενδομήτριο. Ωστόσο, διαπιστώθηκε αυξημένη παραγωγή αρωματάσης στις ενδομητρωσικές

εστίες και σε χαμηλότερα επίπεδα και στο ενδομήτριο των γυναικών που πάσχουν από ενδομητρίωση (Zeitoun et al., 1999). Κατά συνέπεια η παρέμβαση για την ελάττωση της παραγωγής οιστραδιόλης από τις ωοθήκες δεν έχει ιδιαίτερα ευεργετικά αποτελέσματα για τις ασθενείς, αφού η διαταραχή έγκειται στην τοπική παραγωγή της. Οι αναστολείς της αρωματάσης προσφέρουν μία καινοτόμο προσέγγιση στη θεραπεία της ενδομητρίωσης (Bulun et al., 2000; Bulun et al., 2000) και υπάρχουν δεδομένα ότι αυτοί οι αναστολείς σε συνδυασμό με άλλες υπάρχουσες κλασικές θεραπείες μπορούν να οδηγήσουν στην εξάλειψη των ενδομητρωσικών εστιών και την ανακούφιση από τα συμπτώματα, όταν άλλες αγωγές, όπως με GnRH ανάλογα, έχουν αποτύχει (Bulun et al., 2000; Bulun et al., 2000; Soysal et al., 2004; Ailawadi et al., 2004).

β) *Αντίσταση στην προγεστερόνη*: Η καταστολή της παραγωγής οιστραδιόλης από τις ωοθήκες πραγματοποιούνταν κυρίως με τη χορήγηση προγεσταγόνων. Η αποτυχία ανακούφισης από τα συμπτώματα ενδέχεται να οφείλεται εκτός από αυτά που μόλις προαναφέρθηκαν και στην αντίσταση στη δράση της προγεστερόνης στο ενδομήτριο και τις ενδομητρωσικές εστίες. Στις ασθενείς με ενδομητρίωση ανιχνεύονται στο ενδομήτριο τους τόσο η Α όσο και η Β ισομορφή του υποδοχέα της προγεστερόνης και μάλιστα η παραγωγή τους φαίνεται να γίνεται με διαταραγμένο τρόπο, ενώ στις ενδομητρωσικές εστίες ανιχνεύεται μόνο η Α ισομορφή (Attia et al., 2000). Η παρουσία της ανασταλτικής ισομορφής Α του υποδοχέα της προγεστερόνης και η απουσία της διεγερτικής ισομορφής Β παρέχει μία πιθανή εξήγηση για την αντίσταση που παρουσιάζουν οι ενδομητρωσικές εστίες στην δράση της προγεστερόνης (Bergqvist and Ferno, 1999).

γ) *Μελέτη διαφόρων άλλων μορίων*: Τέλος, το ενδομήτριο των γυναικών με ενδομητρίωση ενδέχεται να παρουσιάζει ενδογενείς ανωμαλίες που οδηγούν τελικά στη νόσο. Ο έκτοπος ενδομητρικός ιστός διαθέτει μηχανισμούς μέσω των οποίων προσκολλάται και διεισδύει στις περιτοναϊκές επιφάνειες (Witz et al., 2000). Τα μόρια προσκόλλησης του ενδομητρίου στο περιτόναιο δεν έχουν αναγνωριστεί ακόμη. Ωστόσο, η διαταραγμένη έκφραση ορισμένων μορίων, όπως των μεταλλοπρωτεϊνών (MMP), μπορεί να προδιαθέτει στη διείσδυση στις περιτοναϊκές επιφάνειες. Πιο συγκεκριμένα όσον αφορά τις MMPs, οι MMP7 και η MMP11 εκφράζονται φυσιολογικά στο ενδομήτριο κατά την ανάπτυξη του ενδομητρίου υπό την επίδραση των οιστρογόνων, ενώ στη συνέχεια κατά την εκκριτική

φάση καταστέλλονται υπό την επίδραση της προγεστερόνης (Osteen et al., 1999). Από τη στιγμή, λοιπόν, που φαίνεται να είναι διαταραγμένη η δράση της οιστραδιόλης αλλά και της προγεστερόνης όπως προαναφέρθηκε, είναι λογικό να υποθέσει κανείς ότι θα διαταρασσεται η λειτουργία και των MMPs. Συνεπώς, η επίμονη έκφραση των MMPs ίσως να είναι ένας απαραίτητος παράγοντας για τη διείσδυση στην επιφάνεια του περιτοναίου.

Πολλοί αγγειογενετικοί παράγοντες, όπως οι IL1, IL6, IL8, ο επιδερμικός παράγοντας ανάπτυξης, παράγοντες ανάπτυξης ινοβλαστών, παράγοντες ανάπτυξης που ομοιάζουν την ινσουλίνη, ο VEGF και ο Endo I εκφράζονται τόσο στο φυσιολογικό όσο και στο έκτοπο ενδομήτριο και σαφώς μπορούν να συμβάλουν στην αγγειογένεση που συνοδεύει την ανάπτυξη ενδομητριοεικών εστιών στην περιτοναϊκή κοιλότητα (Taylor et al., 2001). Ο VEGF εκφράζεται ιδιαίτερα έντονα στις ενδομητριοεικές εστίες, ενώ μία μελέτη συσχέτισε τα επίπεδα του διαλυμένου στο περιτοναϊκό υγρό VEGF με το στάδιο της ενδομητρίωσης (Shifren et al., 1996).

Ενδομητρίωση και υπογονιμότητα

Η εμφύτευση του εμβρύου πραγματοποιείται σε συγκεκριμένη περίοδο, η οποία είναι αυστηρά χωροχρονικά προσδιορισμένη. Σε μία πρόσφατη μελέτη διαπιστώθηκε ότι ταυτόχρονα με την απώλεια των υποδοχέων προγεστερόνης στο επιθήλιο του ενδομητρίου, η περίοδος της εμφυτεύσεως ξεκινά με την αυξημένη έκφραση στο επιθήλιο των ανβ3 ιντεγκρινών (Lessey et al., 1992). Επιπρόσθετα, οι συγκεκριμένοι ερευνητές βρήκαν ότι ορισμένες γυναίκες με ενδομητρίωση κατά τη διάρκεια της εμφύτευσης έχουν φυσιολογικό ιστολογικά ενδομήτριο αλλά έλλειψη των ανβ3 ιντεγκρινών, που είναι δείκτες της δεκτικότητας της μήτρας (Lessey et al., 1994). Τα παραπάνω ευρήματα συνολικά θέτουν την υπόνοια ότι στις γυναίκες με ενδομητρίωση και υπογονιμότητα το πρόβλημα εντοπίζεται στη διαδικασία προσκόλλησης. Άλλα γονίδια που φαίνεται ότι έχουν ελαττωμένη έκφραση και σχετίζονται με την εμφύτευση είναι ο ανασταλτικός της λευχαιμίας παράγοντας και τα HOX γονίδια (HOX A10 και HOX A11)(Taylor et al., 1999). Τέλος, διαταραγμένη έκφραση της υπεροξειδάσης της γλουταθειόνης και της καταλάσης στο ενδομήτριο γυναικών με ενδομητρίωση υπογραμμίζει την περίπτωση ύπαρξης αυξημένου αριθμού ελεύθερων ριζών στο ενδομήτριο, γεγονός το οποίο μπορεί να οδηγήσει σε χαμηλή βιωσιμότητα του εμβρύου στο στάδιο της εμφύτευσης.

Μέχρι σήμερα η μέθοδος εκλογής για τη μελέτη της επάρκειας της λειτουργικότητας του ενδομητρίου είναι η ιστολογική εξέταση του ενδομητρίου κατά την εκκριτική φάση. Ωστόσο, δύο πρόσφατες μελέτες έρχονται να ανατρέψουν αυτό το δεδομένο (Coutifaris et al., 2004; Murray et al., 2004). Πράγματι η ιστολογική εξέταση του ενδομητρίου στα πλαίσια της τυπικής διερεύνησης της γυναίκας με πρόβλημα υπογονιμότητας δεν συνιστάται πλέον. Η σύλληψη της ιδέας ότι υπάρχουν ενδομητριοεικές ανωμαλίες που δεν μεταβάλλουν την ιστολογική εικόνα του ενδομητρίου οδηγεί στην αναζήτηση μη γνωστών μέχρι στιγμής ανεπαρκειών που οδηγούν σε αποτυχία της διαδικασίας της εμφύτευσης, μη αναγνωρίσιμων στην κλασική ιστολογική εξέταση. Καθίσταται έτσι προφανές ότι απαιτείται να βρεθούν νέες βιοχημικές ή μοριακές διαγνωστικές δοκιμασίες που θα προσδιορίζουν την επάρκεια του ενδομητρίου κατά τη διερεύνηση της υπογονιμότητας στις γυναίκες που πάσχουν από ενδομητρίωση, αλλά και από άλλες νόσους (Giudice, 2002).

Σχέση ενδομητρίωσης και κακοήθους εξαλλαγής

Παρά το γεγονός ότι θα ήταν υπερβολικό να χαρακτηριστεί η ενδομητρίωση ως μία προκαρκινωματώδης κατάσταση, είναι σήμερα ξεκάθαρο ότι υπάρχει κάποια σχέση με συγκεκριμένες μορφές κακοηθειών (Feeley and Wells, 2001). Η ενδομητρίωση και ο καρκίνος των ωοθηκών έχουν κοινούς παράγοντες κινδύνου, όπως η πρόωρη εμμηναρχή, οι μικρής διάρκειας κύκλοι και η γέννηση λίγων παιδιών. Η απολίνωση των σαλίγγων είναι γνωστό ότι προστατεύει από τον καρκίνο των ωοθηκών, αλλά υπάρχουν ορισμένα δεδομένα ότι προστατεύει κυρίως από την ενδομητρίωση και τους καρκίνους εκ διαγών κυττάρων, ενώ δεν συσχετίζεται με τα ορώδη ή επιθηλιακά καρκινώματα (Rosenblatt and Thomas, 1996). Τα δεδομένα αυτά συνάδουν με τη θεωρία της παλίνδρομης εμμήνου ρύσεως για την παθογένεια της ενδομητρίωσης. Σε μία μεγάλη μελέτη που πραγματοποιήθηκε στη Σουηδία με τη συμμετοχή 20876 γυναικών απεδείχθη ότι οι γυναίκες με ενδομητρίωση διέτρεχαν τέσσερις φορές μεγαλύτερο κίνδυνο για καρκίνο ωοθηκών (Brinton et al., 1997). Στην ίδια μελέτη παρατηρήθηκε, επίσης, αυξημένη πιθανότητα για non-Hodgkin λέμφωμα και καρκίνο του μαστού. Από όλα τα παραπάνω προκύπτει εύλογα η απορία εάν είναι δυνατόν να αναγνωριστεί στις ενδομητριοεικές εστίες κάποια εστία που μπορεί να μετεξελιχθεί σε κακοήθεια.

Αυτό που έχει περιγραφεί είναι ότι ενώ στις γυναίκες που έχουν μόνο ενδομητρίωση αναγνωρίζεται ατυπία στις ενδομητρωσικές εστίες μόνο σε ποσοστό 2%, όταν συνυπάρχει κακοήθεια το ποσοστό ανεβαίνει στο 60% (Ogawa et al., 2000). Φυσιολογικά στο ενδομήτριο παρατηρούνται όλες οι μεταπλαστικές μεταβολές του επιθηλίου ανάλογα με τη μέρα του κύκλου και αυτό το γεγονός δημιουργεί έντονες δυσκολίες στην αναγνώριση της προκαρκινωματώδους ατυπίας. Η ταυτόχρονη ύπαρξη ενδομητρώσεως με καρκίνο ωοθηκών και διανυγοκυτταρικό καρκίνο (41%) υποδηλώνει πιθανόν τη μετάπτωση κάποιων στοιχείων της ενδομητρωσικής εστίας σε καρκινικά κύτταρα. Η μετάπτωση αυτή μπορεί να οφείλεται στην απώλεια ετεροζυγωτίας καθώς και σε σωματικές μεταλλάξεις ογκοκατασταλτικών γονιδίων, ιδίως των PTEN, MMAC και TP53 (Obata et al., 1997; Toki et al., 1997). Είναι χαρακτηριστικό ότι έχει αναφερθεί υψηλό ποσοστό μεταλλάξεων στο ογκοκατασταλτικό γονίδιο p53 σε περιπτώσεις ενδομητρώσεως με ατυπία και καρκίνου ωοθηκών με ενδομητρίωση (Sainz de la Cuesta et al., 2004). Σε άλλες μελέτες αναφέρεται ότι στις ενδομητρωσικές κύστες έχει χαθεί η ετεροζυγωτία και υπάρχουν μερικές διαγραφές των χρωμοσωμάτων 9p, 11q και 22q. Έχουν διατυπωθεί από ορισμένους ερευνητές οι απόψεις ότι η μονοκλωνικότητα και ο υψηλός αριθμός ανευπλοειδιών προδιαθέτουν σε κακοήθη εξαλλαγή των ενδομητρωσικών εστιών, ιδίως σε καρκίνο των ωοθηκών του ενδομητριοειδούς και του διανυγοκυτταρικού τύπου (Blumenfeld et al., 2004). Στον αντίποδα μία έρευνα στην Ιαπωνία κατέληξε στο συμπέρασμα ότι κάποια μετάλλαξη στο γονίδιο p53 δε συσχετίζεται με ενδομητρίωση, γεγονός που υποδηλώνει την ανάγκη για μία σαφώς πιο ακριβή και λεπτομερή προσέγγιση και διερεύνηση των γυναικών με ενδομητρίωση και καρκίνο των ωοθηκών (Omoei et al., 2004). Οι κακοήθειες που έχουν συσχετιστεί με την ενδομητρίωση είναι το ενδομητριοειδές αδενοκαρκίνωμα, το διανυγοκυτταρικό καρκίνωμα, οι όγκοι οριακής κακοήθειας μυλλερειανού και μεικτού μυλλερειανού τύπου, τα ενδομητριοειδή σαρκώματα του στρώματος και καρκίνωμα εκ πλακωδών κυττάρων.

Επίδραση της θεραπείας ορμονικής υποκατάστασης και της ταμοξιφαίνης στην ενδομητρίωση

Στις γυναίκες με ενδομητρωσικές εστίες στο περιτόναιο που αντιμετωπίζονται με ολική υστερεκτο-

μία μετά των εξαρτημάτων υπάρχει αυξημένος κίνδυνος για υποτροπή της νόσου όταν δίδεται θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης (Matorras et al., 2002). Η υπεροιστρογοναιμία, είτε είναι αυτή ενδογενής είτε εξωγενής, φαίνεται ότι είναι ένας σημαντικός παράγοντας κινδύνου για την ανάπτυξη καρκίνου στο έδαφος ενδομητρώσεως (Zanetta et al., 2000), ενώ δεν είναι λίγες οι περιγραφές περιστατικών στη διεθνή βιβλιογραφία αδενοκαρκινώματος ενδομητριοειδούς τύπου που εμφανίζεται σε γυναίκες με μακρόχρονη θεραπεία με οιστρογόνα (Lavery et al., 2001). Η συχνότητα της ενδομητρώσεως σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες που λαμβάνουν ταμοξιφαίνη υποδηλώνει έναν πιθανό συνδυαστικό κίνδυνο μεταξύ του φαρμάκου αυτού και της ενδομητρώσεως σ' αυτή την ηλικιακή ομάδα (Buckley and Ismail, 2003). Στις ίδιες γυναίκες έχουν περιγραφεί μία σειρά κακοήθων αλλαγών στις ενδομητρωσικές εστίες που ομοιάζουν με τις αλλαγές που παρατηρούνται στο φυσιολογικό ενδομήτριο (McCluggage et al., 2000; Bese et al., 2003).

Συμπεράσματα

Η ενδομητρίωση παραμένει μία διαταραχή που συχνά δεν διαγιγνώσκεται, ενώ συνδέεται με αυξημένη νοσηρότητα και κακή ποιότητα ζωής. Οι προκλήσεις για το μέλλον αφορούν μη επεμβατικές μεθόδους για τη διάγνωση της διαταραχής, την ανακάλυψη στοχευμένης φαρμακευτικής αγωγής και την αποκρυπτογράφηση των γενετικών, περιβαλλοντικών και ανοσολογικών παραγόντων που συμβάλλουν στην εμφάνιση και εξέλιξη της ενδομητρώσεως. Προς την κατεύθυνση αυτή απαιτείται ο σχεδιασμός μεγάλων κλινικών δοκιμών για να καθοριστούν ποιες θεραπείες είναι ασφαλείς και αποτελεσματικές.

Endometriosis: Newer data of the disease pathogenesis

P. Karanikolopoulos, N. Evagelinakis, D. Kassanos

3rd Department of Obstetrics & Gynecology, University of Athens, P.G.N. «Attikon»

Correspondence: N. Evagelinakis, MD
3rd Department of Obstetrics & Gynecology,
University of Athens, P.G.N. «Attikon Hospital»

1 Rimini str., 12464 Athens, Greece
Tel.: +30210-5832244, Fax: +30210-5326447
E-mail: evangelinakisnikos@yahoo.gr

Summary

Endometriosis is a disease that commonly affects millions of women around the world, with significant impact on their quality of life. Modern therapeutic approaches mainly aim to relieving women from their symptoms - chronic pelvic pain and infertility -, while its potential role as predisposing factor for several types of cancer, especially for ovarian cancer, is still under investigation. In this framework there is quite intense research activity in order to resolve its pathogenesis, and new data arise from many centers. More specifically immunologic factors, cell adhesion molecules, vascular and hormonologic factors have been extensively studied broadening the horizons for the treatment or even the cure of this disease in the future

Key words: endometriosis, pathogenesis, malignant transformation, genetic predisposal

Βιβλιογραφία

- Ailawadi, R.K., Jobanputra, S., Kataria, M. et al. (2004) Treatment of endometriosis and chronic pelvic pain with letrozole and norethindrone acetate: a pilot study. *Fertil. Steril.* 81, 290-296.
- Attia, G.R., Zeitoun, K., Edwards, D., Johns, A. et al. (2000) Progesterone receptor isoform A but not B is expressed in endometriosis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 85, 2897-2902.
- Baskett, T.F. (1996) *On the Shoulders of Giants: Eponyms and Names in Obstetrics and Gynaecology.* London, RCOG Press, 193-194.
- Berqvist, A. and Ferno, M. (1999) Oestrogen and progesterone receptors in endometriotic tissue and endometrium: comparison of different cycle phases and ages. *Hum. Reprod.* 8, 2211-2217.
- Bese, T., Simsek, Y., Bese, N., et al. (2003) Extensive pelvic endometriosis with malignant change in tamoxifen-treated postmenopausal women. *Int. J. Gynecol. Cancer.* 13,376-380.
- Blumenfeld, Z. (2004) Hormonal suppressive therapy for endometriosis may not improve patient health. *Fertil Steril.* 81, 487-492.
- Brinton, L.A., Gridley, G., Persson, I., et al. (1997) Cancer risk after a hospital discharge of endometriosis. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 177, 1274-1275.
- Buckley, C.H., Ismail, S.M. (2003) Pathology of contraception and hormonal therapy. In: Haines & Taylor *Obstetrical and Gynaecological Pathology.* In: Fox H, Wells M, eds. Churchill Livingstone, Edinburgh, 1071-1132.
- Bulun, S.E., Zeitoun, K.M., Takayama, K., et al. (2000) Aromatase as a therapeutic target in endometriosis. *Trends Endocrinol. Metab.* 11, 22-27.
- Bulun, S.E., Zeitoun, K.M., Takayama, K. and Sasano, H. (2000) Molecular basis for treating endometriosis with aromatase inhibitors. *Hum. Reprod. Update.* 6, 413-418.
- Cramer, D.W. (1987) Epidemiology of endometriosis in adolescents. In: Wilson EA, ed. *Endometriosis.* Alan. Liss, New York, pp 5-8.
- Coutifaris, C., Myers, E.R., Guzick, D.S., et al. (2004) Histological dating of timed endometrial biopsy tissue is not related to fertility status. *Fertil. Steril.* 82,1264-1272.
- Dogan, S., Machicao, F., Wallwiener, D. et al. (2004) Association of peroxisome proliferators-activated receptor Pro-12-Ala polymorphism with endometriosis. *Fertil. Steril.* 81, 1411-1412.
- Feeley, K.M. and Wells, M. (2001) Precursor lesions of ovarian epithelial malignancy. *Histopathology,* 38,87-95.
- Giudice, L.C. (2002) Implantation and endometrial function. In: Fauser BCJM, ed. *Molecular biology in reproductive medicine.* New York and London, Parthenon, 439-465.
- Hadfield, R.M., Mardon, H.J., Barlow, D.H. and Kennedy, S.H. (1997) Endometriosis in monozygotic twins. *Fertil. Steril.* 68, 941-942.
- Halme, J.A., Hammond, M.G., Hulka, J.F. et al. (1984) Retrograde menstruation in healthy women and in patients with endometriosis. *Obstet. Gynecol.* 64, 333-337.
- Hornung, D., Waite, L.L., Ricke, A.E. et al. (2001) Nuclear receptors PPAR α and β have opposing effects on monocyte chemotaxis in endometriosis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 86, 3101-3114.
- Hornung, D., Chao, V.A., Wallwiener, D. and Taylor, R.N. (2003) Thiazolidinedione inhibition of peritoneal inflammation. *Gynecol. Obstet. Invest.* 55, 20-24.
- Houston, D.E. (1984). Evidence for the risk of pelvic endometriosis by age, race, and socioeconomic status. *Epidemiol. Rev.* 6,167-191.
- Koninckx, P.R., Braet, P., Kennedy, S.H., et al. (1994) Dioxin pollution and endometriosis in Belgium. *Hum. Reprod.* 9,1001-101002.
- Lavery, S. and Gillmer, M. (2001) Malignant transformation of residual endometriosis in women on unopposed oestrogen hormone replacement therapy. *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 108,1106-1107.
- Leibovic, D.I., Mueller, M.D. and Taylor RN. (2001) Immunobiology of endometriosis. *Fertil, Steril.* 75, 1-10.
- Lessey, B.A., Damjanovich, L., Coutifaris, C., et al. (1992) Integrin adhesion molecules in the human endometrium: correlation with the normal and abnormal menstrual cycle. *J. Clin. Invest.* 90, 188-195.
- Lessey, B.A., Castlebaum, A.J., Sawin, S.J., et al. (1994) Aberrant integrin expression in the endometrium of women with endometriosis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 79, 643-649.
- Matorras, R., Elorriaga, M.A., Pijoan, J.I., et al. (2002) Recurrence of endometriosis in women with bilateral

- adnexectomy (with or without total hysterectomy) who receive hormone replacement therapy. *Fertil. Steril.* 77,303-308.
- McCluggage, W.G., Bryson, C., Lamki, H., et al. (2000) Benign, borderline and malignant endometrioid neoplasia arising in endometriosis in association with tamoxifen therapy. *Int. J. Gynecol. Pathol.* 19, 276-279.
- Mirkin, D., Murphy-Barron, C., Iwasaki, K., (2007) Actuarial analysis of private payer administrative claims data for women with endometriosis. *J. Manag. Care Pharm.* 13,262-272.
- Murray, M.J., Meyer, W.R., Zaino, R.J., et al. (2004) A critical analysis of the accuracy, reproducibility, and clinical utility of histologic endometrial dating in fertile women. *Fertil. Steril.* 81, 1333-1343.
- Nisolle, M. and Donnez, J. (1997) Peritoneal endometriosis, ovarian endometriosis, and adenomyotic nodules of the rectovaginal septum are three different entities. *Fertil. Steril.* 68, 585-595.
- Obata, K., Morland, S.J., Watson, R.H., et al. (1997) Frequent PTEN/MMAC mutations in endometrioid but not serous or mucinous epithelial ovarian tumors. *Cancer Res.* 58, 2095-2097.
- 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.
- Omoei, A., Yoshida, S., Kennedy, S.H., et al. (2004) Polymorphism at codon 72 of the p53 gene is not associated with endometriosis in a Japanese population. *J. Soc. Gynecol. Invest.* 11, 232-236.
- Oosterlynck, D.J., Cornillie, F.J., Waer, M. et al. (1991) Women with endometriosis show a defect in natural killer activity resulting in a decreased cytotoxicity to autologous endometrium. *Fertil. Steril.* 56, 45-51.
- Osteen, K.G., Keller, N.R., Feltus, F.A. and Melner, M.H. (1999) Paracrine regulation of matrix metalloproteinase expression in the normal endometrium. *Gynecol. Obstet. Invest.* 48, 2-13.
- Piva, M., Horowitz, G.M. and Sharpe-Timms, K.L. (2001) Interleukin-6 differentially stimulates haptoglobin production by peritoneal and endometriotic cells in vitro: a model for endometrium-peritoneum interaction in endometriosis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 86, 2553-2561.
- Rosenblatt, K.A. and Thomas, D.B. (1996) Reduced risk of ovarian cancer in women with a tubal ligation hysterectomy. The World Health Organization Collaborative Study of Neoplasia and Steroid Contraceptives. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 5,933-935.
- Sainz de la Cuesta, R., Izquierdo, M., Canamero, M. et al. (2004) Increased prevalence of p53 over-expression from typical endometriosis to atypical endometriosis and ovarian cancer associated with endometriosis. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 15, 87-93.
- Salamanca, A. and Beltran, E. (1995) Subendometrial contractility in menstrual phase visualized by transvaginal sonography in patients with endometriosis. *Fertil Steril.* 64, 193-195.
- 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 the menstrual dissemination of endometrial tissue into the peritoneal cavity. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 14,422-469.
- Santanam, N., Murphy, A.A. and Parthasarathy, S. (2001) Macrophages, oxidation, and endometriosis. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 955, 183-200.
- Sharpe-Timms, K.L., Piva, M., Ricke, E.A. et al. (1998) Endometriosis synthesizes and secretes a haptoglobin-like protein. *Biol. Reprod.* 58, 988-994.
- Shifren, J., Tseng, J., Zaloudek, A. et al. (1996) Ovarian steroid regulation of vascular endothelial growth factor in the human endometrium: implications for angiogenesis during the menstrual cycle and in the pathogenesis of endometriosis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 81, 3112-3118.
- Simpson, J.L., Elias, S., Malinak, L.R. and Buttram, V.C. Jr. (1980) Heritable aspects of endometriosis, I: genetic studies. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 137,327-331.
- Soysal, S., Soysal, M.E., Ozer, S. et al. (2004) The effects of postsurgical administration of goserelin plus anastrozole compared with goserelin alone in patients with severe endometriosis: a prospective randomized trial. *Hum. Reprod.* 19, 160-167.
- Stefansson, H., Geirsson, R.T., Steinthorsdottir, V., et al. (2002) Genetic factors contribute to the risk of developing endometriosis. *Hum. Reprod.* 17, 555-559.
- Taylor, H.S., Bagot, C., Kardana, A., et al. (1999) HOX gene expression is altered in the endometrium of women with endometriosis. *Hum. Reprod.* 14, 1328-1331.
- Taylor, R.N., Lebovic, D.I. and Mueller, M.D. (2001) Angiogenic factors in endometriosis. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 955, 89-100.
- Toki, T. and Nakayama, K. (1997) Proliferative activity and genetic alterations in TP53 in endometriosis. *Gynecol. Obstet. Invest.* 50, 33-38.
- Van Langendonck, A., Casanas-Roux, F. and Donnez, J. (2002) Oxidative stress and peritoneal endometriosis. *Fertil. Steril.* 77, 861-870.
- Witz, C.A., Takahashi, A. and Montoya-Rodriguez, I.A. (2000) Expression of the $\alpha_2\beta_1$ and $\alpha_3\beta_1$ integrins at the surface of mesothelial cells: a potential attachment site of endometrial cells. *Fertil. Steril.* 74, 579-584.
- Zanetta, G.M., Webb, M.J., Li, H., et al. (2000) Hyperestrogenism: A relevant risk factor for the development of cancer from endometriosis. *Gynecol. Oncol.* 79,18-22.
- Zeitoun, K., Takayama K., Michael, M.D. and Bulun, S.E. (1999) Stimulation of aromatase P450 promoter (II) activity in endometriosis and its inhibition in endometrium are regulated by competitive binding of steroidogenic factor-1 and chicken ovalbumin upstream promoter transcription factor to the same cis-acting element. *Mol. Endocrinol.* 13,239-253.
- Zeitoun, K.M. and Bulun, S.E. (1999) Aromatase: a key molecule in the pathophysiology of endometriosis and a therapeutic target. *Fertil. Steril.* 72, 961-969.