



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ

ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ



ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΒΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΑΝΑΠΑΡΑΓΩΓΗΣ –
ΒΙΟΔΕΙΚΤΕΣ ΣΤΗ ΜΑΙΕΥΤΙΚΗ ΚΑΙ ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΑ –
ΠΕΡΙΓΕΝΝΗΤΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ»

Διευθυντής ΠΜΣ : Καθηγητής ΑΛΕΞΑΝΔΡΟΣ Ι. ΔΑΠΟΝΤΕ

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

“Ενδομητρίωση- Καρκινογένεση”

ΓΕΩΡΓΙΑ ΧΑΡΔΑΛΙΑ
ΜΑΙΑ

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των
απαιτήσεων για την απόκτηση του
Μεταπτυχιακού Διπλώματος Ειδίκευσης

ΛΑΡΙΣΑ

Σεπτέμβριος 2021

"Βεβαιώνω ότι η παρούσα διπλωματική εργασία είναι αποτέλεσμα δικής μου δουλειάς και δεν αποτελεί προϊόν αντιγραφής. Στις δημοσιευμένες ή μη δημοσιευμένες πηγές έχω χρησιμοποιήσει εισαγωγικά και όπου απαιτείται έχω παραθέσει τις πηγές τους στο τμήμα της βιβλιογραφίας.

Υπογραφή: ΓΕΩΡΓΙΑ ΧΑΡΔΑΛΙΑ

Εγκρίθηκε από τα Μέλη της Εξεταστικής Επιτροπής:

**1^{ος} Εξεταστής
(Επιβλέπων)** Δαπόντε Αλέξανδρος
Καθηγητής Μαιευτικής και Γυναικολογίας Πανεπιστημίου
Θεσσαλίας

2^{ος} Εξεταστής Ζαβός Απόστολος
Διδάσκων (Π.Δ. 407/80) του Τμήματος Ιατρικής
Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

3^{ος} Εξεταστής Γκαράς Αντώνιος
Επίκουρος Καθηγητής Μαιευτικής και Γυναικολογίας
Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Κατ' αρχάς, νιώθω την ανάγκη να ευχαριστήσω τον επιβλέποντα καθηγητή μου, κ. Αλέξανδρο Δαπόντε για τη διαρκή στήριξη, την εμπιστοσύνη αλλά και την καθοδήγηση του.

Ευχαριστίες οφείλονται επίσης τόσο προς τα άλλα δύο μέλη της εξεταστικής επιτροπής κ.κ. Απόστολο Ζαβό, Διδάσκων Π.Δ. 407/80 και Γκαρά Αντώνιο, Επίκουρο καθηγητή Μαιευτικής και Γυναικολογίας.

Ιδιαίτερες ευχαριστίες στη γραμματεία του ΠΜΣ και ειδικότερα στην κ. Γεωργία Κόκκα για την προθυμία και την υποστήριξή της.

Ευχαριστώ την οικογένεια μου και ειδικότερα τον πατέρα μου, το γιο μου, την αδελφή μου και τον γαμπρό μου Βασίλη.

Κλείνοντας, θα ήθελα να ευχαριστήσω τον πάτερ Δημήτριο και τη φίλη μου Μαρία.

Χαρδαλιά Γεωργία

«Ενδομητρίωση- Καρκινογένεση»

ΓΕΩΡΓΙΑ ΧΑΡΔΑΛΙΑ

Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Σχολή Επιστημών Υγείας, Τμήμα Ιατρικής, 2021

ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ ΤΟΥ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΟΣ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

ΑΛΕΞΑΝΔΡΟΣ Ι. ΔΑΠΟΝΤΕ

ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΜΑΙΕΥΤΙΚΗΣ ΚΑΙ ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΑΣ

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Επιβλέπων: **Αλέξανδρος Δαπόντε**
Καθηγητής Μαιευτικής και Γυναικολογίας Πανεπιστημίου
Θεσσαλίας

Σύμβουλος : **Ζαβός Απόστολος**
Διδάσκων (Π.Δ. 407/80) του Τμήματος Ιατρικής
Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

Μέλος : **Γκαράς Αντώνιος**
Επίκουρος Καθηγητής Μαιευτικής και Γυναικολογίας
Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ	3
ABSTRACT	4
1. ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1 ^ο - ΕΙΣΑΓΩΓΗ	5
2. ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2 ^ο - ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑΣ	8
2.1 Η Έννοια και τα Χαρακτηριστικά της Ενδομητρίωσης	8
2.1.1 Επιδημιολογία της Ενδομητρίωσης Διεθνώς	9
2.1.2 Παρουσίαση και Κλινική Πορεία της Ενδομητρίωσης	9
2.1.3 Παράγοντες Κινδύνου για Ανάπτυξη Ενδομητρίωσης	10
2.1.4 Τρόποι Διάγνωσης της Ενδομητρίωσης	13
2.1.5 Βιοδείκτες για τη Διάγνωση της Ενδομητρίωσης	13
2.1.6 Πρακτικές Κλινικής Διαχείρισης για Σχετικό Πόνο και Υπογονιμότητα στη Περίπτωση της Ενδομητρίωσης	14
2.2 Καρκίνος του ενδομητρίου	17
3. ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3 ^ο – ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ ΕΡΕΥΝΑΣ	22
3.1 Μεθοδολογία Έρευνας	22
3.2 Περιγραφή Στρατηγικής Αναζήτησης	22
3.3 Κριτήρια Εισόδου – Κριτήρια Αποκλεισμού	23
3.4 Κριτήρια Αποκλεισμού	24
3.5 Διάγραμμα Ροής	25
4. ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4 ^ο – ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΕΡΕΥΝΑΣ	26
4.1 Τύποι Ενδομητρικών Καρκινωμάτων	26
4.2 Επιδημιολογικές Παρατηρήσεις για την Δημιουργία των Ενδομητρικών Καρκινωμάτων	27
4.3 Παράγοντες Κινδύνου για Δημιουργία των Ενδομητρικών Καρκινωμάτων	29
4.3.1 Γενετικός Κίνδυνος	29
4.3.2 Δημογραφικοί Παράγοντες Κινδύνου Καρκινογένεσης	31
4.3.3 Παράγοντες Εμμήνου Ρύσεως	32
4.3.4 Χρήση από του Στόματος Αντισυλληπτικών	32
4.3.5 Οικογενειακό Ιστορικό	33
4.3.6 Περιβαλλοντικοί Παράγοντες	33
4.3.7 Διατροφή και Άλλοι Παράγοντες του Τρόπου Ζωής	33
4.4 Διάγνωση των Ενδομητριάκων Καρκινωμάτων	34

4.4.1	Χειρουργική διάγνωση	34
4.4.2	Λαπαροσκόπηση	34
4.4.3	Τεχνικές Απεικόνισης	36
4.5	Ιστολογικοί τύποι καρκίνου του ενδομητρίου	37
4.5.1	Ενδομητριοειδής Καρκίνος Ενδομητρίου	37
4.5.2	Ορώδης Καρκίνος Ενδομητρίου	37
4.5.3	Διαυγής Κυψέλη Καρκίνου του Ενδομητρίου	38
4.5.4	Καρκινোসάρκωμα (CS)	38
4.5.5	Μικτοί Όγκοι	39
4.6	Παθογένεια Καρκίνου του Ενδομητρίου	39
4.7	Στεροειδείς Ορμόνες Φύλου και Καρκινογένεση Ενδομητρίου	40
4.7.1	Οιστρογόνα	40
4.7.2	Προγεστερόνη	43
4.7.3	Ανδρογόνο	44
5.	ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5 ^ο – ΕΠΙΛΟΓΟΣ – ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	47

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Μέσα στα πλαίσια της πτυχιακής εργασίας με βιβλιογραφική ανασκόπηση έχουν αναζητηθεί άρθρα και μελέτες από έμπιστες ηλεκτρονικές πηγές, τα οποία αφορούν την μελέτη της ενδομητρίωσης και των διαφόρων μορφών καρκινογένεσης καθώς και σε ειδικές ομάδες ατόμων με άλλες σημαντικές ασθένειες. Οι βάσεις δεδομένων που θα χρησιμοποιηθούν είναι οι PubMed, Science Direct και MEDLINE. Το ενδομήτριο είναι η εσωτερική λειτουργία της μήτρας, η κύρια λειτουργία της οποίας είναι η λήψη της σύλληψης και η διατήρηση μιας επιτυχημένης εγκυμοσύνης. Ιστορικές παρατηρήσεις διαφόρων μελετών, έχουν δείξει ότι τα ενδομητρικά καρκινώματα διαφέρουν ως προς την ιστοπαθολογική εμφάνιση και τα κλινικά χαρακτηριστικά.

Πιο πρόσφατες, συστηματικές μελέτες παρείχαν επιδημιολογική, κλινικοπαθολογική και μοριακή υποστήριξη για αυτές τις παρατηρήσεις. Συγκεκριμένα, μελέτες προτείνουν ότι ο πιο συνηθισμένος τύπος ενδομητρικού καρκινώματος, το ενδομητριοειδές αδενοκαρκίνωμα, εξελίσσεται από την υπερπλασία του ενδομητρίου στον καθορισμό της υπερβολικής έκθεσης σε οιστρογόνα και συνήθως ακολουθεί μια αδρανή κλινική πορεία.

Σύμφωνα με όσα αναφέρθηκαν παραπάνω, θα λέγαμε πως η ενδομητρίωση επηρεάζει τουλάχιστον μία στις 10 γυναίκες. Προκαλεί επώδυνες περιόδους και, σε ορισμένες περιπτώσεις, υπογονιμότητα. Τα συμπτώματα της ενδομητρίωσης περιλαμβάνουν, οξύ πόνο κατά την *περίοδο* της γυναίκας, πόνο κατά τη συνουσία και υπερβολική κολπική αιμορραγία. Η ενδομητρίωση διαγιγνώσκεται με πυελική εξέταση, υπερηχογράφημα ή λαπαροσκόπηση. Αυτή η κατάσταση συμβαίνει όταν ο ιστός που κανονικά ευθυγραμμίζει το εσωτερικό της μήτρας μεγαλώνει έξω από αυτήν. Η ακριβής αιτία της ενδομητρίωσης δεν είναι γνωστή, αλλά οι περισσότερες θεωρίες επικεντρώνονται στον τρόπο λειτουργίας των κυττάρων, των ορμονών και του ανοσοποιητικού συστήματος.

Λέξεις Κλειδιά - *Ενδομητρίωση, Καρκίνος, Καρκινογένεση, Ασθενής, Νοσοκομείο, Αντιμετώπιση, Ιατρός, Νοσηλεύτης*

ABSTRACT

Within the framework of the dissertation with literature review, articles and studies have been sought from reliable electronic sources, which concern the study of endometriosis and various forms of carcinogenesis as well as in special groups of people with other important diseases. The databases that will be used are PubMed, Science Direct and MEDLINE.

The endometrium is the internal function of the uterus, the main function of which is to receive conception and maintain a successful pregnancy. Historical observations of various studies have shown that endometrial carcinomas differ in histopathological appearance and clinical features.

More recent, systematic studies have provided epidemiological, clinical, and molecular support for these observations. In particular, studies suggest that the most common type of endometrial carcinoma, endometrial adenocarcinoma, progresses from endometrial hyperplasia to the determination of excessive estrogen exposure and usually follows an inactive clinical course.

Based on the above, we would say that endometriosis affects at least one in 10 women. It causes painful periods and, in some cases, infertility. Symptoms of endometriosis include acute pain during menstruation, pain during intercourse, and excessive vaginal bleeding. Endometriosis is diagnosed by pelvic examination, ultrasound or laparoscopy. This condition occurs when the tissue that normally lines the inside of the uterus grows out of it. The exact cause of endometriosis is not known, but most theories focus on how cells, hormones, and the immune system work.

Keywords - *Endometriosis, Cancer, Carcinogenesis, Patient, Hospital, Treatment, Doctor, Nurse*

1. ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1^ο - ΕΙΣΑΓΩΓΗ

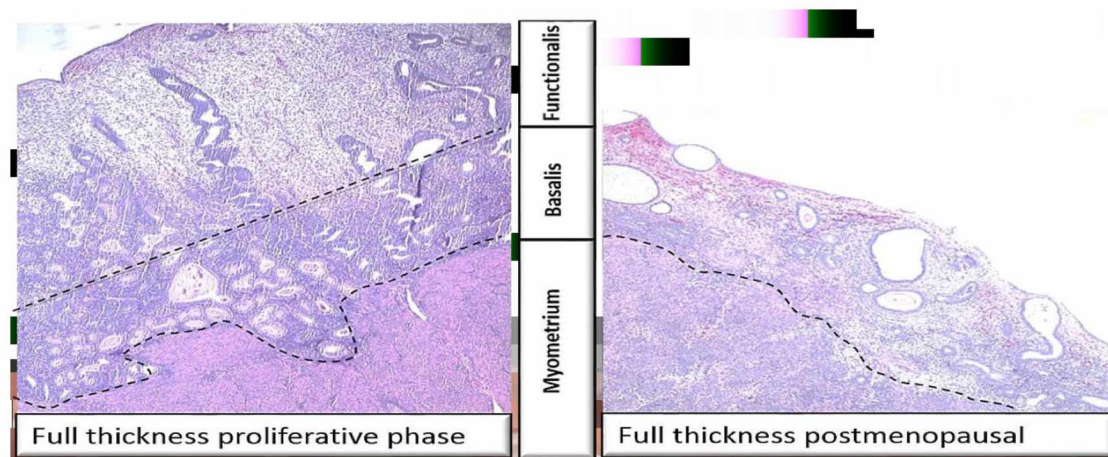
Το ενδομήτριο είναι η εσωτερική λειτουργία της μήτρας, η κύρια λειτουργία της οποίας είναι η λήψη της σύλληψης και η διατήρηση μιας επιτυχημένης εγκυμοσύνης. Υπό τον έλεγχο των ορμονών των ωοθηκών, εμφανίζονται μηνιαίες κυκλικές μορφολογικές και λειτουργικές αλλαγές σε αυτόν τον δυναμικό ιστό, αντικαθιστώντας το ανώτερο στρώμα με ένα νέο για να φιλοξενήσει το επερχόμενο γονιμοποιημένο ωάριο (1, 2).

Αυτή η συγκεκριμένη αναγεννητική λειτουργία του ενδομητρίου, διατηρείται ακόμη και μετά από *πτώση* των ωοθηκών. Το μετεμμηνοπαυσιακό ενδομήτριο ανταποκρίνεται σε εξωγενείς στεροειδείς ορμόνες και έχει την ικανότητα να ανακτήσει την πολλαπλασιαστική λειτουργία. Ένα φάσμα πολλαπλασιαστικών καταστάσεων που σχετίζονται με ορμόνες μπορεί να εμφανιστεί στο προεμμηνοπαυσιακό ενδομήτριο αλλά ο καρκίνος του ενδομητρίου, εμφανίζεται κυρίως μετά την εμμηνόπαυση. Οι μοριακές και ορμονικές εκτροπές *παίζουν* σημαντικό ρόλο στον νεοπλαστικό μετασχηματισμό του μετεμμηνοπαυσιακού ενδομητρίου. Πότε, γιατί και πώς συμβαίνουν καρκινικές *αλλαγές*, είναι τα ερωτήματα στα οποία προσπαθούν να απαντήσουν οι επιστήμονες (3,4).

Θα πρέπει να σημειωθεί πως σε όλα τα θηλαστικά, συμπεριλαμβανομένων των ανθρώπων, η μήτρα αναπτύσσεται όταν οι εμβρυϊκοί πόροι Mullerian συγχωνεύονται στη μέση γραμμή με το εσωτερικό μεσοδερμικό στρώμα που σχηματίζει το ενδομήτριο (5). Αρχικά, οι επιφανειακοί ενδομητρικοί αδένες προέρχονται από τα μη διαφοροποιημένα εμβρυϊκά ενιαία κιονοειδή επιθηλιακά κύτταρα στην μήτρα. Η ιστολογική αρχιτεκτονική του ενδομητρίου κατά τη γέννηση είναι ρηχή και επιφανειακή (6).

Μέχρι την εφηβεία, το ενδομήτριο αποκτά μια ώριμη *αρχιτεκτονική*. Σε αντίθεση με άλλα θηλαστικά, οι άνθρωποι (και άλλα πρωτεύοντα ανώτερης τάξης) έχουν έμμηνο ρύση και έχουν δύο ξεχωριστά στρώματα ενδομητρίου (7, 8). Το παροδικό επιφανειακό στρώμα είναι λειτουργικό μόνο κατά τη διάρκεια της αναπαραγωγικής ζωής των γυναικών, ενώ το δομικά μόνιμο βαθύτερο στρώμα βάσης

δίπλα στο μυομήτριο, πιστεύεται ότι δημιουργεί τη λειτουργικότητα και παραμένει σε όλη τη ζωή (9).



Εικόνα Νο.1 - Τα στρώματα του ανθρώπινου ενδομητρίου. Μεγέθυνση X200

Το ενδομήτριο αποτελείται από μια ποικιλία τύπων κυττάρων, συμπεριλαμβανομένων των επιθηλιακών, στρωματικών, ενδοθηλιακών και λευκοκυττάρων. Το ενδομήτριο επιθήλιο μπορεί να υποδιαιρεθεί σε τρεις διαφορετικές ομάδες κυττάρων:

- ✓ Επιπολής επιθήλιο: ευθυγραμμίζει την επιφανειακή επιφάνεια της κοιλότητας της μήτρας.
- ✓ Functionalis αδενικό επιθήλιο: πλήρως διαφοροποιημένο, επιθήλιο που ανταποκρίνεται στις ορμόνες ακριβώς κάτω από το αυλό του επιθηλίου.
- ✓ Basalis αδενικό επιθήλιο: το βαθύτερο SSEA-1 που εκφράζει επιθηλιακά κύτταρα δίπλα στο μυομήτριο (Valentijn et al., 2013).

Ένα νέο στρώμα functionalis υποτίθεται ότι δημιουργείται από τα υπόλοιπα βασικά μετά την αποβολή της εμμήνου ρύσεως. Ως εκ τούτου, η βάση αναμένεται να φιλοξενεί βλαστικά/προγονικά κύτταρα (10, 11).

Επίσης η υπερπλασία του ενδομητρίου (ΕΗ) είναι μια παθολογικά ετερογενής διάγνωση που κυμαίνεται από ιστολογικά λεπτές και αυθόρμητα αναστρέψιμες πολλαπλασιαστικές βλάβες έως και κακοήθεις αλλαγές (13). Σχεδόν πάντα προκύπτει από παρατεταμένη διέγερση οιστρογόνων, χωρίς αντίρρηση προγεστερόνη. Η χωρίς

κυτταρολογική ατυπία εμφανίζεται στα πρώτα μετεμμηνοπαυσιακά χρόνια (50-54 έτη), ενώ η επίπτωση αυτών με κυτταρολογική ατυπία (EHA) κορυφώνεται στις αρχές της δεκαετίας του εξήντα (15, 16). Η EHA σχετίζεται με σημαντικά αυξημένο κίνδυνο ΕΚ (RR = 14, 95% CI, 5–38) και αναγνωρίζεται ως ο πρόδρομος του ενδομητριοειδούς τύπου EC (17).

Όλες οι μορφές κυτταρολογικής ατυπίας, μοιράζονται ορισμένα μορφολογικά χαρακτηριστικά, που δείχνουν αύξηση του λόγου αδένα προς στρώμα, παρατυπίες στο σχήμα και το μέγεθος των αδένων (18). Σε κυτταρικό επίπεδο, η αλλαγή στην κυτταρολογία του ΗΗ έχει αναγνωριστεί ως ο κύριος δείκτης για την ευαισθησία του κακοήθους μετασχηματισμού. Η προηγούμενη ταξινόμηση του ΠΟΥ (1994) διαχώρισε την κυτταρολογική ατυπία σε διακριτές κατηγορίες, απλή και σύνθετη, με ή χωρίς κυτταρολογική ατυπία.

Αυτή η περίπλοκη ταξινόμηση είχε ως αποτέλεσμα μια σημαντική σύγχυση και ασυνέπεια στην αναφορά και στη μεταγενέστερη διαχείριση (20). Τα αυξανόμενα στοιχεία δείχνουν ότι η αρχιτεκτονική ταξινόμηση κυτταρολογικής ατυπίας σε απλό και σύνθετο έχει περιορισμένη αξία στην πρόβλεψη του αποτελέσματος. Ως εκ τούτου, ο ΠΟΥ εφάρμοσε μια νέα απλοποιημένη ταξινόμηση βασισμένη εξ ολοκλήρου στις κυτταρολογικές αλλαγές του αδενικού επιθηλίου, διαιρώντας έτσι την κυτταρολογική ατυπία σε τυπική και άτυπη κυτταρολογική ατυπία (21).

Η υπερπλασία χωρίς ατυπία είναι μια αναστρέψιμη καλοήθης αλλαγή, η οποία υποχωρεί μετά από μεταβολή του ενδοκρινικού περιβάλλοντος, για παράδειγμα, με θεραπεία προγεστερόνης. Η εξέλιξη σε διηθητική νόσο συμβαίνει μόνο στο 1-3 % εάν τα οιστρογόνα χωρίς αντίσταση επιμένουν για μεγάλο χρονικό διάστημα (22). Είναι σημαντικό ότι αυτές οι βλάβες δεν παρουσιάζουν σχετικές γενετικές αλλαγές. Αντίθετα, η άτυπη υπερπλασία του ενδομητρίου παρουσιάζει μεταλλάξεις τυπικές για τον διηθητικό ενδομητριοειδή καρκίνο του ενδομητρίου (23, 24). Σε έως και 60% των περιπτώσεων, συνυπάρχουν ο διηθητικός καρκίνος ή διατρέχουν εξαιρετικά υψηλό κίνδυνο μεταγενέστερης ανάπτυξης διηθητικού καρκίνου (25).

2. ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2^ο - ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑΣ

2.1 Η Έννοια και τα Χαρακτηριστικά της Ενδομητρίωσης

Η ενδομητρίωση ορίζεται ως η παρουσία ενδομητρικών αδένων περιπτώσεων ύπαρξης προβλημάτων υγείας, εξωτερικά της μήτρας [1]. Αυτά τα προβλήματα υγείας, μπορεί να αναφέρονται σε περιτοναϊκές βλάβες, επιφανειακά εμφυτεύματα ή κύστες στις ωοθήκες [2]. Ενώ δεν υπάρχει συγκεκριμένη αιτιολογία της πρόκλησης και ύπαρξης ενδομητρίωσης, υπάρχουν αρκετές υποθέσεις σχετικά με τον τρόπο με τον οποίο αναπτύσσονται οι αλλοιώσεις ενδομητρίως. Ένας πιθανός μηχανισμός είναι η *ανάδρομη* έμμηνος ρύση, ένα χαρακτηριστικό του εμμηνορροϊκού κύκλου στις γυναίκες, η οποία αναφέρεται σε μια εκροή της ενδομητριακής επένδυσης μέσω των σαλπίνγων στον πυελικό χώρο.

Αυτή η ανάδρομη ροή, μαζί με την πιθανή αιματογενή ή λεμφική κυκλοφορία, μπορεί να οδηγήσει σε πρόβλημα ενδομητρικού ιστού σε έκτοπη σημεία. Ωστόσο, η ανάδρομη έμμηνος ρύση είναι συχνή (ίσως καθολική μεταξύ των εμμηνορροϊκών γυναικών) ενώ η ενδομητρίωση είναι πολύ λιγότερο συχνή. Επομένως, άλλοι παράγοντες, όπως το ορμονικό, φλεγμονώδες ή ανοσολογικό περιβάλλον μπορεί να καθορίσουν εάν οι βλάβες αυτές εναποτίθενται στο εμφύτευμα της πυελικής κοιλότητας και επιμένουν ως προς την ύπαρξή τους [3-6].

Εναλλακτικά, οι βλάβες ενδομητρίωσης μπορεί να προκύψουν από υπολείμματα με την ονομασία Müllerian που δεν διαφοροποιήθηκαν σωστά ή δεν μετακινήθηκαν κατά τη διάρκεια της εμβρυϊκής ανάπτυξης ή από κυκλοφορούντα κύτταρα αίματος που διαφοροποιούνται σε ενδομητρίωση [7-9]. Ομοίως, τα χαρακτηριστικά του εν λόγω περιβάλλοντος, θα επηρεάσουν τη διατήρηση αυτών των ενδομητριωτικών βλαβών. Κατά την εξέταση αυτών των αιτιολογικών υποθέσεων, είναι σημαντικό να αναγνωριστεί ότι οι ενδομητριωτικές βλάβες είναι αντιγονικά παρόμοιες με το ευτοπικό ενδομήτριο, αλλά όχι απαραίτητα ενδομήτριο.

2.1.1 Επιδημιολογία της Ενδομητρίωσης Διεθνώς

Η ενδομητρίωση επηρεάζει το 10-15% όλων των γυναικών αναπαραγωγικής ηλικίας [1] και το 70% των γυναικών με χρόνια πυελικό άλγος [10]. Δυστυχώς, για πολλές από αυτές τις γυναίκες, υπάρχει συχνά καθυστέρηση στη διάγνωση της ενδομητρίωσης, με αποτέλεσμα περιττό πόνο και μειωμένη ποιότητα ζωής. Σε ασθενείς ηλικίας 18-45 ετών, η μέση καθυστέρηση είναι 6,7 έτη [11]. Καθώς οι περισσότερες γυναίκες με ενδομητρίωση αναφέρουν την εμφάνιση συμπτωμάτων κατά την εφηβεία, η έγκαιρη παραπομπή, η διάγνωση, ο εντοπισμός της νόσου και η θεραπεία μπορεί να μετριάσει τον πόνο, να αποτρέψει την εξέλιξη της νόσου και έτσι να διατηρήσει τη γονιμότητα [12-14].

Τα εμπόδια για την έγκαιρη διάγνωση περιλαμβάνουν το υψηλό κόστος διάγνωσης και θεραπείας σε εφήβους ασθενείς και την εμφάνιση συγκεχυμένων συμπτωμάτων όπως ο κυκλικός και ο μη κυκλικός πόνος. Έτσι, ένα μη επεμβατικό εργαλείο για τη διάγνωση της ενδομητρίωσης, θα μπορούσε να διευκολύνει την έγκαιρη διάγνωση και παρέμβαση που θα μπορούσε τελικά να βελτιώσει την ποιότητα ζωής και να διατηρήσει τη γονιμότητα.

Ωστόσο, οι ανοσολογικοί, γενετικοί και δείκτες ορού που προτάθηκαν μέχρι σήμερα για τη διάγνωση της ενδομητρίωσης, δεν είναι αρκετά ακριβής και συγκεκριμένοι για να δικαιολογήσουν τη χρήση τους, ως εξέταση διαλογής. Σε αυτήν την ενότητα σε πρώτη φάση, συζητείται η επιδημιολογία της ενδομητρίωσης και τα τρέχοντα διαγνωστικά εργαλεία και τους διαθέσιμους πιθανούς διαγνωστικούς βιοδείκτες για ενδομητρίωση που μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την καλύτερη κλινική διαχείριση της νόσου για τη βελτίωση της ποιότητας ζωής των ενηλίκων και των εφήβων ασθενών.

2.1.2 Παρουσίαση και Κλινική Πορεία της Ενδομητρίωσης

Η κλινική παρουσίαση της ενδομητρίωσης, ποικίλλει στις γυναίκες. Οι ασθενείς συχνά παρουσιάζουν συμπτώματα όπως μεσομηνιαία αιμορραγία, επώδυνες περιόδους (δυσμηνόρροια), επώδυνη επαφή (δυσπαρευνία), επώδυνη αφόδευση (δυσχεσία) και επώδυνη ούρηση (δυσουρία) [15]. Ο πυελικός πόνος μπορεί να

εμφανιστεί πριν από την έναρξη της εμμήνου ρύσεως. Συχνά, η ενδομητρίωση μπορεί να είναι ασυμπτωματική, έρχεται μόνο στην προσοχή ενός κλινικού ιατρού κατά τη διάρκεια της αξιολόγησης της υπογονιμότητας.

Η ταξινόμηση των συμπτωμάτων πόνου που σχετίζονται με την ενδομητρίωση, έχει καθιερωθεί από την Αμερικανική Εταιρεία Αναπαραγωγικής Ιατρικής (ASRM) με βάση τη μορφολογία των περιτοναϊκών και πυελικών εμφυτευμάτων όπως *κόκκινα, λευκά και μαύρα* προβλήματα υγείας, όπου το ποσοστό συμμετοχής κάθε βλάβης πρέπει να συμπεριληφθεί. Η περιοχή της λεκάνης στις γυναίκες, ελέγχεται δεξιόστροφα ή αριστερόστροφα. Πρέπει να σημειωθούν ο αριθμός, το μέγεθος και η θέση ενδομητρικών εμφυτευμάτων, πλακών, ενδομητρίωμάτων και συμφύσεων. Η ενδομητρίωση στο έντερο, το ουροποιητικό σύστημα, τη σάλπιγγα, τον κόλπο, τον τράχηλο, το δέρμα ή άλλες θέσεις θα πρέπει να τεκμηριώνεται σύμφωνα με τις οδηγίες ASRM. Τα στάδια της ενδομητρίωσης σύμφωνα με τις οδηγίες ASRM είναι τα στάδια I, II, III και IV που καθορίζονται με βάση τις βαθμολογίες και αντιστοιχούν σε ελάχιστη, ήπια, μέτρια και σοβαρή ενδομητρίωση [16].

2.1.3 Παράγοντες Κινδύνου για Ανάπτυξη Ενδομητρίωσης

Αρκετοί αναπαραγωγικοί παράγοντες έχουν συσχετιστεί σταθερά με κίνδυνο για ενδομητρίωση, υποδηλώνοντας ότι η ορμονική διακύμανση μπορεί να έχει σημαντικό αντίκτυπο στον κίνδυνο ανάπτυξης ενδομητρίωσης. Για παράδειγμα, η πρόωμη ηλικία στην εμμηνόρροια (17, 18-20, 33) και η μικρή διάρκεια του έμμηνου κύκλου (19-23) σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο, ενώ η τρέχουσα χρήση από του στόματος αντισυλληπτικών (27) σχετίζονται με μειωμένο κίνδυνο ανάπτυξης ενδομητρίωσης.

Η κυκλοφορούσα ουσία της οιστραδιόλης και η οιστρόνη, που διεγείρουν τον έκτοπο και τον ευτοπικό ενδομητρικό ιστό, είναι υψηλότερες μεταξύ των γυναικών με νεότερη ηλικία στην εμμηναρχή και στις γυναίκες που έχουν ολοκληρώσει την έμμηνο ρύση (28-32). Αν και δεν είναι παράγοντας κινδύνου για την αναπαραγωγή, έχει παρατηρηθεί επίσης μια σταθερή αντίστροφη σχέση μεταξύ του δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ) και του τελικού η ομετρίωσης (17, 18-19, 22, 33-38) μπορεί επίσης να σχετίζεται με ορμονικές διαφορές μεταξύ βαρέων και αδύνατων σε κιλά, γυναικών.

Δυστυχώς, η αξιολόγηση της σύνδεσης των σαλπίνγων, η ισοτιμία και η χρήση από του στόματος αντισυλληπτικών σε σχέση με τον κίνδυνο ενδομητρίωσης, έχουν θιχθεί από μεθοδολογικά ζητήματα. Η σύνδεση των σαλπίνγων έχει υποτεθεί ότι μειώνει τον κίνδυνο ενδομητρίωσης, εμποδίζοντας την ανάδρομη έμμηνο ρύση να φτάσει στην πυελική κοιλότητα. Ωστόσο, η συσχέτιση μεταξύ σύνδεσης των σαλπίνγων και ενδομητρίωσης είναι δύσκολο να ερμηνευθεί, καθώς η ενδομητρίωση χαρακτηρίζεται από στειρότητα και οι γυναίκες που αναζητούν σαλπιγγική σύνδεση είναι πιο πιθανό να είναι παρώδεις από τον γενικό πληθυσμό (3, 39, 40).

Η συσχέτιση μεταξύ της χρήσης από του στόματος αντισυλληπτικών και του κινδύνου ενδομητρίωσης, δείχνει μειωμένο κίνδυνο για τους τρέχοντες χρήστες αλλά αυξημένο κίνδυνο για προηγούμενους χρήστες. Ωστόσο, τα από του στόματος αντισυλληπτικά χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία του πόνου που σχετίζεται με την ενδομητρίωση και, ως εκ τούτου, αυτή η συσχέτιση μπορεί να αντικατοπτρίζει την καταστολή των συμπτωμάτων ενδομητρίωσης.

Επίσης η σχέση μεταξύ καπνίσματος και ενδομητρίωσης, είναι ασαφής. Αν και το κάπνισμα είναι επιβλαβές για πολλές άλλες πτυχές της υγείας, το κάπνισμα σχετίζεται με μειωμένο κίνδυνο ενδομητρίωσης σε ορισμένες (42, 19, 22) αλλά όχι όλες (43, 44, 26, 37) τις μελέτες. Είναι ενδιαφέρον ότι η έκθεση στον καπνό του τσιγάρου, σχετίζεται με 80% μείωση του κινδύνου ενδομητρίωσης, αλλά η παθητική έκθεση στο κάπνισμα κατά την παιδική ηλικία, αυξάνει τον κίνδυνο (45-47). Αν και ο μηχανισμός είναι άγνωστος, τα οιστρογόνα που *κυκλοφορούν*, είναι χαμηλότερα σε γυναίκες που καπνίζουν (48) και θα μπορούσαν να εμποδίσουν την ανάπτυξη και την ύπαρξη του ενδομητριοειδούς ιστού.

Η σχέση μεταξύ κατανάλωσης αλκοόλ και καφεΐνης, είναι παρόμοια και μπορεί να εξαρτάται από την κατάσταση της γονιμότητας. Μεταξύ των στειρών γυναικών, αρκετές μελέτες έχουν αναφέρει αυξημένο κίνδυνο με υψηλότερη πρόσληψη αλκοόλ ή καφεΐνης (49-52). Τα αυξημένα βιοδιαθέσιμα επίπεδα οιστρογόνων σε γυναίκες που καταναλώνουν μέτριες ποσότητες αλκοόλ, προσδίδουν βιολογική αξιοπιστία στη σχέση. Ωστόσο, μελέτες που δεν περιορίζονται σε υπογόνιμες γυναίκες, δεν έχουν δείξει καμία συσχέτιση (33, 53-55).

Άλλοι παράγοντες του τρόπου ζωής και διατροφικά πρότυπα που επηρεάζουν τον κίνδυνο ενδομητρίωσης, μπορεί να σχετίζονται με την ικανότητά τους να μειώσουν τη φλεγμονή. Η φυσική δραστηριότητα και τα ωμέγα-3 διαιτητικά λιπαρά οξέα μπορεί να μειώσουν τα επίπεδα του παράγοντα νέκρωσης όγκου άλφα (TNFα), της ιντερλευκίνης 6 (IL6) και άλλων φλεγμονωδών δεικτών [56-60]. Ενώ η σχέση μεταξύ φυσικής δραστηριότητας και ενδομητρίωσης είναι ασαφής (43), η υψηλότερη πρόσληψη ωμέγα-3 λιπαρών οξέων μακράς αλυσίδας, έχει συσχετιστεί με μειωμένο κίνδυνο ενδομητρίωσης [61].

Παρά τις πρόσφατες προόδους στον εντοπισμό παραγόντων κινδύνου για ενδομητρίωση, το συγκεκριμένο πεδίο εξακολουθεί να είναι περιορισμένο, απαιτώντας χειρουργική διάγνωση της νόσου, που γίνεται συχνά λαπαροσκοπικά για να επιβεβαιωθούν τα περιστατικά και οι κατάλληλοι έλεγχοι (εκείνοι που λαμβάνονται από τον ίδιο βασικό πληθυσμό με τις περιπτώσεις). Απαιτείται επικύρωση σε μεγάλες ομάδες γυναικών με λαπαροσκοπικά επιβεβαιωμένη ενδομητρίωση και κατάλληλες ομάδες ελέγχου.

Επιπλέον, καθώς οι παράγοντες αναπαραγωγής και τρόπου ζωής αλλάζουν, όπως οι αλλαγές στα σκευάσματα και τα πρότυπα χρήσης αντισύλληψης καθώς και η καθυστερημένη τεκνοποίηση, χρειάζονται νεότερες ομάδες νέων γυναικών για να κατανοήσουν πώς οι αλλαγές στους καθιερωμένους παράγοντες μπορούν να επηρεάσουν τη συχνότητα της ενδομητρίωσης καθώς και να βοηθήσουν στην ανακάλυψη νέων παραγόντων κινδύνου.

Τελικά, η καθιέρωση ενός καθορισμένου συνόλου παραγόντων κινδύνου για ενδομητρίωση θα μπορούσε να οδηγήσει στον εντοπισμό μιας ομάδας γυναικών και κοριτσιών με αρκετά υψηλό προφίλ κινδύνου για να απαιτηθεί έλεγχος. Επιπλέον, αυτοί οι παράγοντες κινδύνου μπορούν επίσης να παρέχουν νέες γνώσεις σχετικά με την αιτιολογία της νόσου, η οποία θα μπορούσε να οδηγήσει σε σημαντικές προόδους στον εντοπισμό πιθανών βιοδεικτών διαλογής και θεραπευτικών στόχων.

2.1.4 Τρόποι Διάγνωσης της Ενδομητρίωσης

Η προκαταρκτική διάγνωση της ενδομητρίωσης, γίνεται συνήθως με βάση το κλινικό ιστορικό, αφού οι περισσότερες γυναίκες εμφανίζουν φυσιολογικά αποτελέσματα φυσικής εξέτασης. Οι κλινικοί γιατροί ψηλαφίζουν για τυχόν ευαισθησία μήτρας ή προσκολλητικής κοιλότητας, αναδρομικό εξάρτημα, οξυδιοειδείς μητρικούς συνδέσμους και τυχόν πυελικές μάζες. Η ευαισθησία στην ψηλάφηση της οπίσθιας πλάκας, είναι το πιο συνηθισμένο εύρημα. Ο πυελικός πόνος είναι επίσης σύμπτωμα άλλων ασθενειών όπως πυελικών συμφύσεων, αδеноμύωσης και γαστρεντερικών ή ουρολογικών διαταραχών. Επομένως, η διαφορική διάγνωση είναι σημαντική (7).

Άλλες αιτίες πυελικού πόνου, θα πρέπει να αποκλειστούν με τη διενέργεια κατάλληλων διαγνωστικών εξετάσεων όπως ανάλυση ούρων, τεστ Παπανικολάου, τεστ εγκυμοσύνης, κολπικά και ενδοτραχηλικά επιχρίσματα. Οι υπερηχογραφικές εξετάσεις της πυέλου πραγματοποιούνται για να διευκολύνουν τη διάγνωση ενδομητρίωμα, ινομυωμάτων και κύστεων ωοθηκών.

Οι πυελικές μάζες απεικονίζονται με τη χρήση διακολπικού και διακοιλιακού υπερήχου. Ο διακολπικός υπέρηχος χρησιμοποιείται για την καλύτερη απεικόνιση του ενδομητρίου και της κοιλότητας της μήτρας και τον εντοπισμό ενδομητριοειδών κύστεων των ωοθηκών, αλλά δεν αποκλείει την περιτοναϊκή ενδομητρίωση, τις συμφύσεις που σχετίζονται με την ενδομητρίωση και τη βαθιά διεισδυτική ενδομητρίωση [66-70]. Περιστασιακά, πραγματοποιείται μαγνητική τομογραφία και αξονική τομογραφία για τον χαρακτηρισμό της πυέλου.

2.1.5 Βιοδείκτες για τη Διάγνωση της Ενδομητρίωσης

Οι τρέχουσες οδηγίες συνιστούν ότι η ιστολογική εξέταση των δειγμάτων που συλλέγονται από τις *ύποπτες* περιοχές κατά την οπτική επιθεώρηση της λεκάνης κατά τη λαπαροσκόπηση, είναι το χρυσό πρότυπο για τη διάγνωση της ενδομητρίωσης [71]. Ωστόσο, η λαπαροσκόπηση μπορεί να μην είναι κατάλληλη για όλες τις γυναίκες με ιστορικό και φυσική εξέταση που υποδηλώνει ενδομητρίωση. Ως εκ τούτου, έχει δοθεί προσοχή για τον εντοπισμό απλών και αξιόπιστων βιοδεικτών ενδομητρίωσης για την πρόωμη μη επεμβατική ή ημι-επεμβατική διάγνωση αυτής της νόσου.

Πολλές μελέτες έχουν αξιολογήσει τη διαγνωστική αξία των βιοδεικτών για ενδομητρίωση, αλλά μέχρι σήμερα δεν υπάρχουν αξιόπιστοι συνιστάμενοι βιοδείκτες στον ενδομητρικό ιστό, τα υγρά της περιόδου ή της μήτρας και ανοσολογικοί δείκτες στο αίμα ή τα ούρα για κλινική χρήση ως διαγνωστικό τεστ ενδομητρίωσης [74].

Χρησιμοποιώντας ημι ή μη επεμβατικά διαγνωστικά εργαλεία για την αξιολόγηση βιοδεικτών από αίμα, ούρα ή έμμηνο ρύση, θα μπορούσε να αποφευχθεί μια χειρουργική επέμβαση και να εντοπιστούν γυναίκες με ενδομητρίωση, οι οποίες θα μπορούσαν να επωφεληθούν από χειρουργική επέμβαση για την αύξηση της γονιμότητας και τη μείωση του πόνου. Επιπλέον, παρέχει δεδομένα σε σύντομο χρονικό διάστημα στη διαδικασία της νόσου που θα μπορούσαν να βοηθήσουν στη θεραπεία ή να αποτρέψουν την εξέλιξη της νόσου, ιδίως για γυναίκες με ελάχιστη ήπια νόσο [75].

Ένας κατάλογος υποψήφιων βιοδεικτών και ένας συνδυασμός αυτών, μπορεί να βελτιώσει την ευαισθησία και την εξειδίκευση σε σχέση με οποιονδήποτε βιοδείκτη [74]. Επιπλέον, μελέτες βλαστοκυττάρων, πρωτεομικών και γονιδιωματικών, θα μπορούσαν να παρέχουν προηγμένες ευκαιρίες για την ανακάλυψη των δυνητικά νέων αξιόπιστων διαγνωστικών βιοδεικτών με υψηλή ευαισθησία για ενδομητρίωση.

2.1.6 Πρακτικές Κλινικής Διαχείρισης για Σχετικό Πόνο και Υπογονιμότητα στη Περίπτωση της Ενδομητρίωσης

Η διαχείριση της ενδομητρίωσης απαιτεί μια πολυεπιστημονική προσέγγιση με [i] χειρουργική διάγνωση και απομάκρυνση του φορτίου της νόσου, [ii] ορμονική θεραπεία για την καταστολή και καθυστέρηση της επανεμφάνισης και εξέλιξης της νόσου, [iii] στρατηγικές διαχείρισης του πόνου που παρέχονται καλύτερα από μια κλινική κέντρου πόνου που αναπτύσσεται εξατομικευμένα σχέδια φροντίδας και πυελική θεραπεία. Η συμπτωματική ενδομητρίωση τυπικά αντιμετωπίζεται με χειρουργική ή ιατρική θεραπεία και τα δύο εξίσου αποτελεσματικά.

Παρά τη διαθεσιμότητα θεραπειών που σχετίζονται με τον πόνο, η υποτροπή της ενδομητρίωσης δεν είναι ασυνήθιστη. Η επιλογή των ιατρικών θεραπειών γίνεται με βάση το προφίλ παρενεργειών, το κόστος και τις προσωπικές προτιμήσεις. Τα μη

στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ) και τα χαμηλής δόσης συνδυασμένα από του στόματος αντισυλληπτικά χάπια (COCP), όπως η αιθυλοιστραδιόλη και οι προγεστερόνες, είναι τα φάρμακα πρώτης επιλογής [91]. Εάν οι ασθενείς δεν ανταποκριθούν στα ΜΣΑΦ, σε τρεις μήνες χρησιμοποιείται μια δεύτερη σειρά θεραπειών που περιλαμβάνει προγεστερόνες (από του στόματος, ενέσιμες και ενδομήτριες), ανδρογόνα και αγωνιστές ορμόνης απελευθέρωσης γοναδοτροπίνης (GnRH) που μειώνουν τον μέτριο έως σοβαρό πόνο ενδομητρίωσης [92 –94].

Οι χειρουργικές τεχνικές περιλαμβάνουν εκτομή ή αφαίρεση ενδομητρικών εμφυτευμάτων, κατάλυση των μητρικών ιερών νεύρων με χρήση ενδοπηξίας, ηλεκτροκαυτηρίαση ή θεραπεία με λέιζερ, προκοιλιακή νεφρεκτομή και υστερεκτομή με αμφοτερόπλευρη σαλπινγοοφορεκτομή [95, 96]. Έχουν ποσοστό επιτυχίας 50-80% στη μείωση των συμπτωμάτων. Δυστυχώς, η ενδομητρίωση επαναλαμβάνεται στο 5 έως 15% των περιπτώσεων ακόμη και μετά από υστερεκτομή και αμφοτερόπλευρη οοφορεκτομή.

Το κύριο όφελος της χειρουργικής επέμβασης για τη στειρότητα που σχετίζεται με την ενδομητρίωση, είναι η ενίσχυση της πιθανότητας φυσικής σύλληψης [97]. Η χειρουργική επέμβαση για στειρότητα ή πόνο αυξάνει το ποσοστό αυθόρμητης μετεγχειρητικής εγκυμοσύνης [98]. Από την άλλη πλευρά, η χειρουργική επέμβαση για ενδομητρίωμα θα μπορούσε να οδηγήσει σε μειωμένη λειτουργία των ωοθηκών και πιθανή απώλεια των ωοθηκών. Επομένως, η απόφαση της χειρουργικής επέμβασης πρέπει να ληφθεί προσεκτικά, ιδιαίτερα σε γυναίκες με προχωρημένη ηλικία, αμφοτερόπλευρη νόσο, διαταραχή των ωοθηκικών αποθεμάτων, οι οποίες είχαν προηγηθεί χειρουργική επέμβαση για ενδομητρίωμα ή μακροχρόνια υπογονιμότητα, οι οποίες είναι ασυμβίβαστες με τη φυσιολογική σύλληψη λόγω σαλπινγικών ή ανδρικών παραγόντων.

Με την πρόοδο των τεχνολογιών και τα νέα ευρήματα της έρευνας, έχουν αναφερθεί νέοι δείκτες που μπορούν δυνητικά να αναπτυχθούν ως θεραπευτικοί στόχοι της ενδομητρίωσης. Σε αυτήν την κατηγορία, ανοσοδιαμορφωτές όπως η ιντερφερόνη άλφα 2 (IFN-α 2) και οι παράγοντες νέκρωσης όγκου (TNF)- α έχουν δοκιμαστεί σε ζωικά μοντέλα [99]. Σε μια μελέτη [100], η σπλαχνική ευαισθησία μετρήθηκε σε ασθενείς με ενδομητρίωση και συγκρίθηκε με ασθενείς με σύνδρομο ευερέθιστου

εντέρου (IBS) και διαπίστωσε ότι οι ασθενείς που είχαν πόνο που σχετίζεται με ενδομητρίωση είχαν μεγαλύτερη σπλαχνική υπερευαισθησία σε σύγκριση με τους ασθενείς με IBS.

Αυτό όχι μόνο δίνει τη δυνατότητα διαφορετικής διάγνωσης ασθενών με ενδομητρίωση, αλλά παρέχει επίσης έναν νέο στόχο για τη θεραπεία της ενδομητρίωσης. Μια πρόσφατη μελέτη έδειξε ότι η φλεγμονή οδηγεί σε αύξηση των συστατικών των οδών σηματοδότησης όπως η ενεργοποιημένη με μιτογόνο πρωτεϊνική κινάση (MAPK) στην ενδομητρίωση [101, 102] και θα μπορούσε να αποτελέσει δυνητικούς στόχους θεραπείας για ενδομητρίωση. Συνδυασμός μοναδικών και συγκεκριμένων γ διαγνωστικοί βιοδείκτες και νέοι θεραπευτικοί στόχοι θα ανοίξουν το δρόμο για καλύτερη έγκαιρη διάγνωση και αποτελεσματικότερη θεραπεία της ενδομητρίωσης.

Συνοψίζοντας στα παραπάνω, θα λέγαμε πως η ενδομητρίωση είναι μια εξουθενωτική ασθένεια που επηρεάζει την ποιότητα ζωής των ενηλίκων και των εφήβων ασθενών. Οι διαγνωστικές καθυστερήσεις είναι συχνές και μπορεί να οδηγήσουν σε μείωση του αναπαραγωγικού δυναμικού και της γονιμότητας. Ένας ημι/μη επεμβατικός διαγνωστικός βιοδείκτης, θα ήταν ένα χρήσιμο εργαλείο για τον εντοπισμό των ασθενών στην αρχή της διαδικασίας της νόσου και τη βελτίωση των αποτελεσμάτων, συμπεριλαμβανομένου του λιγότερου πόνου και της καλύτερης γονιμότητας. Πολλοί βιοδείκτες έχουν συσχετιστεί με ενδομητρίωση. Ωστόσο, δεν είναι αρκετά ευαίσθητα και συγκεκριμένα για χρήση στον έλεγχο. Αυτοί οι πιθανοί βιοδείκτες θα μείωναν το κόστος της χειρουργικής επέμβασης με έγκαιρη διάγνωση των περιπτώσεων και έτσι θα βελτίωναν την κλινική διαχείριση της νόσου. Ως εκ τούτου, απαιτείται περισσότερη έρευνα σε αυτόν τον τομέα της ιατρικής.

2.2 Καρκίνος του ενδομητρίου

Ο καρκίνος του ενδομητρίου είναι ο τέταρτος συχνότερος καρκίνος στις γυναίκες με περίπου 46.470 νέες διαγνώσεις και περισσότερους από 8.000 θανάτους το 2011. Η συχνότητα εμφάνισης καρκίνου του ενδομητρίου αυξάνεται με κίνδυνο ζωής περίπου 3%. Το πιο εντυπωσιακό είναι ότι η 5ετής επιβίωση, είναι σήμερα πολύ χειρότερη από 30 χρόνια πριν (84% επιβίωση το 2006 έναντι 88% επιβίωση το 1975),

καθιστώντας τον καρκίνο του ενδομητρίου μόνο έναν από τους δύο καρκίνους με αυξημένη θνησιμότητα (1).

Αυτό το στοιχείο είναι έντονο σε σύγκριση με τον καρκίνο του μαστού και του προστάτη, όπου η 5ετής επιβίωση έχει βελτιωθεί σημαντικά σε > 90% για τον μαστό και 100% για τον καρκίνο του προστάτη. Για ασθενείς με πρώιμο στάδιο νόσου, η υστερεκτομή θεωρείται ιδιαίτερος θεραπευτική. Αντίθετα, ο καρκίνος του ενδομητρίου προχωρημένου σταδίου και υψηλού βαθμού, είναι θανατηφόρος. Ορισμένοι παράγοντες κινδύνου έχουν χαρακτηριστεί καλά, όπως η εμμηνόπαυση, η παχυσαρκία, ο διαβήτης, η υπέρταση και τα οιστρογόνα χωρίς αντίθεση, αν και για μερικούς από αυτούς τους παράγοντες κινδύνου, όπως η παχυσαρκία, οι μηχανισμοί με τους οποίους συμβαίνει αυτό δεν είναι πλήρως κατανοητοί (2).

Σε αντίθεση με τον καρκίνο του μαστού και του προστάτη όπου οι εξετάσεις προσυμπτωματικού ελέγχου είναι διαθέσιμες στον γενικό πληθυσμό, ο καρκίνος του ενδομητρίου διαγιγνώσκεται συχνότερα στη βιοψία του ενδομητρίου σε συμπτωματικούς ασθενείς, δηλαδή μετά από μια μετεμμηνοπαυσιακή ασθενή που αναφέρει κολπική αιμορραγία. Δεν διατίθεται γενικά εφαρμόσιμο τεστ προσυμπτωματικού ελέγχου. Για ασθενείς που λαμβάνουν υπερηχογράφημα πυέλου για άλλη ένδειξη, μια διευρυμένη λωρίδα ενδομητρίου ή άλλη ενδομήτρια ανωμαλία, όπως ένας πολύποδας, μπορεί να προκαλέσει βιοψία απουσία κολπικής αιμορραγίας. Ωστόσο, οι περισσότεροι ειδικοί συμφωνούν ότι ο υπέρηχος δεν συνιστάται ως εργαλείο ελέγχου σε ασυμπτωματικούς ασθενείς.

Τα κοινά μη καρκινικά ιστολογικά ευρήματα περιλαμβάνουν τόσο απλή όσο και πολύπλοκη υπερπλασία (τόσο με όσο και χωρίς ατυπία). Εάν αφηθεί χωρίς θεραπεία, η συχνότητα εξέλιξης σε καρκίνο του ενδομητρίου, κυμαίνεται από 1–29% των περιπτώσεων, ανάλογα με τον τύπο της υπερπλασίας (απλή έναντι του συμπλέγματος) και τον βαθμό κυτταρολογικής ατυπίας (3). Εκτός από τον κίνδυνο εξέλιξης του καρκίνου με διάγνωση υπερπλασίας του ενδομητρίου που έγινε στο περιβάλλον της κοινότητας, μια πρόσφατη μελέτη που πραγματοποιήθηκε στο Gynecologic Oncology Group (GOG) έδειξε ότι ένα μεγάλο ποσοστό (42%) των ασθενών με βιοψία διάγνωσης άτυπου ενδομητρίου υπερπλασία έχουν ταυτόχρονο καρκίνο του ενδομητρίου κατά τη στιγμή της υστερεκτομής (4).

Μια παρόμοια μελέτη που πραγματοποιήθηκε σε ένα ακαδημαϊκό ιατρικό κέντρο εξέτασε τη συχνότητα εμφάνισης αδενοκαρκινώματος ενδομητρίου εντός δειγμάτων υστερεκτομής από ασθενείς με προεγχειρητική διάγνωση άτυπης υπερπλασίας. Αρκετές μελέτες έχουν σημειώσει μια ελαφρώς υψηλότερη επίπτωση (48%) αδενοκαρκινώματος ενδομητρίου σε ασθενείς με προεγχειρητική διάγνωση υπερπλασίας του ενδομητρίου (5).

Αυτό έρχεται σε αντίθεση με άλλες μικρότερες μελέτες που ανέφεραν ποσοστά συνύπαρξης υπερπλασίας του ενδομητρίου και καρκίνου του ενδομητρίου, τόσο χαμηλά όσο το 10% των περιπτώσεων (6). Αυτά τα δεδομένα προτείνουν τουλάχιστον μια στενή παρακολούθηση για γυναίκες με άτυπη υπερπλασία του ενδομητρίου με ιδιαίτερη προσοχή στην υστερεκτομή σε γυναίκες που έχουν ολοκληρώσει την αναπαραγωγή ή που δεν ενδιαφέρονται για αναπαραγωγή και θεραπεία προγεστερόνης σε γυναίκες που επιθυμούν να διατηρήσουν τη γονιμότητα.

Άλλοι παράγοντες με γνωστή επίδραση στον κίνδυνο καρκίνου των ωοθηκών, είναι η εγκυμοσύνη και η χρήση από του στόματος αντισυλληπτικών (OC). Ωστόσο, άλλες μελέτες έχουν δείξει ότι η υπογονιμότητα ή η μειωμένη γονιμότητα δεν είναι η μόνη εξήγηση για τον αυξημένο κίνδυνο καρκίνου των ωοθηκών σε γυναίκες με ενδομητρίωση (31). Έδειξαν επίσης ότι αν και οι γυναίκες με ενδομητρίωση και καρκίνο των ωοθηκών, ήταν πιο πιθανό από τους ελέγχους να χρησιμοποιούν γενικά OC, δεν ήταν πιο πιθανό να είναι μακροχρόνιες χρήστες σε σύγκριση με τους ελέγχους. Η πιθανότητα ορμονικής θεραπείας να αυξήσει τον κίνδυνο για γυναίκες με ενδομητρίωση να αναπτύξουν καρκίνο των ωοθηκών δεν είναι γνωστή, αν και έχει προταθεί αυξημένος κίνδυνος σε γυναίκες που υποβάλλονται σε θεραπεία με δαναζόλη, μια σχέση που δεν βρέθηκε για γυναίκες που έλαβαν θεραπεία με GnRH αγωνιστές (32). Τα δεδομένα για την ορμονική θεραπεία στην ομάδα μελέτης μας θα διερευνηθούν προσεκτικά.

Η προηγούμενη μελέτη μητρώου (33, 34, 35), εκτός από τον αυξημένο κίνδυνο καρκίνου του μαστού, έδειξε επίσης αυξημένο κίνδυνο για ενδοκρινικούς όγκους, αν και μόνο στην ομάδα που είχε χρόνο παρακολούθησης ενδομητρίωσης για 5-9 χρόνια. Αν και δεν υπήρχε συνολικά αυξημένος κίνδυνος καρκίνου του μαστού στην παρούσα

μελέτη, οι γυναίκες με ενδομητρίωση που διαγνώστηκαν αργότερα στη ζωή τους έδειξαν αυξημένο κίνδυνο. Αυτό εγείρει ερωτήματα σχετικά με τον ορμονικό αντίκτυπο κατά την εμμηνόπαυση στην ενδομητρίωση, τον ιστό του μαστού και άλλους ενδοκρινικούς ιστούς.

Ένα ενδιαφέρον εύρημα, όπως σε ορισμένες άλλες μελέτες (40), είναι ο αυξημένος κίνδυνος λέμφωμα μη-Hodgkin σε ασθενείς με ενδομητρίωση. Αυτό ενισχύει την υπόθεση ενός ελαττωματικού ανοσοποιητικού συστήματος σε γυναίκες που αναπτύσσουν ενδομητρίωση και απαιτεί περαιτέρω μελέτες. Επίσης οι γυναίκες με ενδομητρίωση, έχουν μειωμένο κίνδυνο καρκίνου του τραχήλου της μήτρας. Ένας λόγος μπορεί να είναι το συχνότερο τεστ Παπανικολάου σε αυτές τις γυναίκες με συχνές γυναικολογικές εξετάσεις.

Ωστόσο, ο κίνδυνος καρκίνου In Situ μειώθηκε επίσης, υποδηλώνοντας ότι αυτές οι γυναίκες στην πραγματικότητα έχουν μειωμένο κίνδυνο καρκίνου του τραχήλου της μήτρας. Όταν εισήχθη ο πληθυσμιακός έλεγχος για καρκίνο του τραχήλου της μήτρας στη Σουηδία, παρατηρήθηκε αυξημένη ανίχνευση προκαρκινικών σταδίων. Αυτό είχε ως αποτέλεσμα τη μείωση των καθιερωμένων περιπτώσεων καρκίνου του τραχήλου της μήτρας (41,42,44). Εάν οι ασθενείς με ενδομητρίωση έχουν χαμηλότερο κίνδυνο καρκίνου του τραχήλου της μήτρας λόγω συχνότερων επιχρισμάτων PAP, αναμένεται να έχει αυξημένο και όχι μειωμένο κίνδυνο CIS/CIN III, καθώς τα προκαρκινικά στάδια είναι αυτά που έχει σχεδιαστεί για να συλλάβει η μέθοδος διαλογής. Αυτή η διαπίστωση αξίζει μια εξήγηση.

Σύμφωνα με τη θεωρία, η ενδομητρίωση προκαλείται από την εμφύτευση πεταμένων ενδομητρικών θραυσμάτων που μεταφέρονται από τη μήτρα μέσω των σαλπίνγων. Από αυτή την άποψη, το ενδομήτριο συμπεριφέρεται σαν καρκινικά κύτταρα που μπορούν να εμφυτευτούν και να εισβάλουν σε άλλα όργανα και δομές ιστών. Οι Ness et al. (2000) πρότειναν ότι η παθογένεια πίσω από τον καρκίνο των ωοθηκών είναι η φλεγμονή. Έδειξαν σε μια μελέτη περίπτωσης -ελέγχου ότι οι παράγοντες που καταστέλλουν την ωορρηξία και έτσι μειώνουν την ανάγκη επιφανειακής επιδιόρθωσης των ωοθηκών (όπως η εγκυμοσύνη, ο θηλασμός και η χρήση OC) μείωσαν τον κίνδυνο καρκίνου των ωοθηκών. Παράγοντες που αυξάνουν

τη φλεγμονώδη απόκριση στις ωοθήκες, όπως η χρήση ταλκ και η ενδομητρίωση αύξησαν τον κίνδυνο.

Επιπλέον, η υστερεκτομή και η σύνδεση των σαλπίνγων μείωσαν τον κίνδυνο. Άλλες μελέτες έχουν επίσης δείξει προστατευτικό αποτέλεσμα υστερεκτομής και σύνδεσης σαλπίνγων έναντι καρκίνου των ωοθηκών, επίσης μετά από προσαρμογή για ισοτιμία (52). Αυτά τα δεδομένα υποδηλώνουν ότι η ανάδρομη έμμηνος ρύση (στις περιπτώσεις ενδομητρίωσης) ή η προσγείωση άλλων ερεθιστικών στις ωοθήκες προκαλούν φλεγμονώδη αντίδραση που σε ορισμένες περιπτώσεις οδηγεί σε κακοήθη ανάπτυξη. Υπάρχουν ενδείξεις ελαττωματικής τοπικής ανοσοαπόκρισης στην πυελική κοιλότητα (53,54).

Άλλα δεδομένα υποδεικνύουν ότι το ενδομήτριο σε γυναίκες που αναπτύσσουν ενδομητρίωση διαφέρει από το φυσιολογικό ενδομήτριο στην έκφραση των φλεγμονωδών μεσολαβητών, καθώς και στην κολλητική και επεμβατική ικανότητα (56, 57). Ο Erzen (2001) πρότεινε ότι υπάρχει μια ξεχωριστή οντότητα καρκινώματος ωοθηκών που σχετίζεται με ενδομητρίωση (EAO) που διαφέρει από άλλα καρκινώματα ωοθηκών σε πολλές απόψεις. Οι ασθενείς με EAO είχαν χαμηλότερο στάδιο καρκίνου, κατανομή ιστολογικών υποτύπων που διαφέρουν από τον γενικό πληθυσμό (δηλαδή ο ενδομητριοειδής και ο διαυγοκυτταρικός καρκίνος των κυττάρων είναι ο συχνότερος), κυρίως βλάβες ενδομητρίωσης χαμηλότερου βαθμού και σημαντικά καλύτερη συνολική επιβίωση σε σύγκριση με την ομάδα άλλων καρκινωμάτων των ωοθηκών. Οι Modesitt et al. (2002) διαπίστωσαν ότι οι γυναίκες με εξ' γγειακούς καρκίνους που προέκυψαν από ενδομητρίωση ήταν πιο πιθανό να είναι μετεμμηνοπαυσιακές. Η μέση ηλικία διάγνωσης καρκίνου για τους ασθενείς με ενδομητρίωση ήταν 55,1 έτη. Αυτό είναι χαμηλότερο από το γενικό σουηδικό πληθυσμό, το οποίο είναι 70 ετών (61).

Συνοψίζοντας, οι γυναίκες με ενδομητρίωση έχουν αυξημένο κίνδυνο για ορισμένους τύπους κακοηθειών. Οι γυναίκες που λαμβάνουν διάγνωση ενδομητρίωσης νωρίς και έχουν ενδομητρίωση στις ωοθήκες τους έχουν τον υψηλότερο κίνδυνο για καρκίνο των ωοθηκών. Ο αυξημένος κίνδυνος για διάφορες μορφές κακοήθειας και η χαμηλότερη μέση ηλικία κατά τη διάγνωση της κακοήθειας σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό υποδηλώνουν μια βασική δυσρύθμιση της ανάπτυξης του όγκου σε αυτές

τις γυναίκες. Απαιτούνται περαιτέρω μελέτες για να διαπιστωθεί η σχέση μεταξύ ενδομητρίωσης και ανάπτυξης κακοήθειας, η οποία ελπίζουμε ότι θα έχει αντίκτυπο στη θεραπεία και την παρακολούθηση για ασθενείς με ενδομητρίωση που διατρέχουν κίνδυνο στο μέλλον.

3. ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3^ο – ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ ΕΡΕΥΝΑΣ

3.1 Μεθοδολογία Έρευνας

Μέσα στα πλαίσια της πτυχιακής εργασίας με βιβλιογραφική ανασκόπηση έχουν αναζητηθεί άρθρα και μελέτες από έμπιστες ηλεκτρονικές πηγές, τα οποία αφορούν την μελέτη της ενδομητρίωσης και των διαφόρων μορφών καρκινογένεσης καθώς και σε ειδικές ομάδες ατόμων με άλλες σημαντικές ασθένειες. Οι βάσεις δεδομένων που θα χρησιμοποιηθούν είναι οι PubMed, Science Direct και MEDLINE.

Οι μελέτες που θα χρησιμοποιηθούν στην πτυχιακή εργασία θα ευρεθούν χρησιμοποιώντας τις ακόλουθες λέξεις – κλειδιά. Ακολούθως θα ακολουθηθεί ο αποκλεισμός ερευνών βάση του διαγράμματος ροής και των κριτήριων αποκλεισμού. Ένα από τα κριτήρια για τον εντοπισμό άρθρων είναι η ημερομηνία δημοσίευσης τους, από το 2000 μέχρι σήμερα, δηλαδή 2020, για το λόγο πως δεν υπάρχουν υπεράριθμες έρευνες και μελέτες που να οριοθετούν το θέμα μόνο από το 2010 έως το 2020.

3.2 Περιγραφή Στρατηγικής Αναζήτησης

Καθώς η παρούσα έρευνα αποτελεί μία ανασκόπηση της προγενέστερης έρευνας και βιβλιογραφίας, προς υλοποίησή της, έχουν εντοπιστεί ερευνητικά άρθρα που έχουν δημοσιευτεί σε έγκυρα επιστημονικά περιοδικά ή συνέδρια, από το 2000 κι έπειτα, ούτως ώστε να εντάσσονται στη σύγχρονη βιβλιογραφία και έρευνα περί νέων τεχνολογιών και εφαρμογών τα οποία αφορούν την μελέτη της ενδομητρίωσης και των διαφόρων μορφών καρκινογένεσης καθώς και σε ειδικές ομάδες ατόμων με άλλες σημαντικές ασθένειες. Η αναζήτηση των πηγών αυτών έγινε κυρίως μέσω του Google Scholar, καθώς και μέσω Web of Knowledge, PubMed, PsycINFO, EBSCO και ScienceDirect.

Η αναζήτηση των εν λόγω ερευνών, έχει περιοριστεί μέσα από τη χρήση των όρων επίδραση θεραπευτικών παρεμβάσεων σε μεγαλύτερο δείγμα πληθυσμού, σε ομάδες με συγκεκριμένα χαρακτηριστικά (ηλικία, φύλο, κ.α.). Με τον εντοπισμό των πρώτων άρθρων, έχει πραγματοποιηθεί ανεξάρτητη επιλογή των άρθρων μέσα από την εξέταση των τίτλων και των περιλήψεών τους για να αποκλειστούν όσες έρευνες είναι εκτός πεδίου. Για την διεκπεραίωση της εν λόγω εργασίας, έχουν αναζητηθεί επίσης –

εκτός των ανωτέρω - άρθρα και βιβλιογραφίες που αφορούν την μελέτη της ενδομητρίωσης και των διαφόρων μορφών καρκινογέννεσης καθώς και σε ειδικές ομάδες ατόμων με άλλες σημαντικές ασθένειες και άλλες σημαντικές ασθένειες, μέσα από ΗΛΕΚΤΡΟΝΙΚΕΣ βάσεις δεδομένων όπως AMS, Cinahl, Ebsco, Google Scholar, Medline, PubMed, Science Direct, Scopus.

Έπειτα, έχει γίνει εστίαση σε ερευνητικά άρθρα σε ελληνική και διεθνή βιβλιογραφία, όπου θα ταξινομηθούν και θα αναλυθούν, ενώ θα αποκλειστούν άρθρα με βάση συγκεκριμένων κριτηρίων. Επίσης θα πρέπει να σημειωθεί πως ανασκοπείται η βιβλιογραφία από εμπειρικές μελέτες αγγλικής γλώσσας που εντοπίστηκαν από τις βάσεις MEDLINE και PSYCINFO επίσης και από τους καταλόγους αναφοράς των δημοσιευμένων άρθρων.

3.3 Κριτήρια Εισόδου – Κριτήρια Αποκλεισμού

Στην παρούσα βιβλιογραφική ανασκόπηση θα συμπεριληφθούν μελέτες οι οποίες θα είναι γραμμένες σε αγγλική και ελληνική γλώσσα. Επίσης οι μελέτες να είναι δημοσιευμένες από το 2000 μέχρι τώρα. Τα αναθεωρημένα άρθρα που έχουν προκύψει από την πιο πάνω αναζήτηση έπρεπε να είναι δημοσιευμένα σε διεθνή επιστημονικά περιοδικά με κριτές ή σε πλήρες κείμενο από διεθνή επιστημονικά συνέδρια και να επικεντρώνονται στο σκοπό και στους στόχους της παρούσας έρευνας. Επίσης, τα άρθρα έχουν δημοσιευτεί εντός των ετών από το 2000 μέχρι το 2020 και να αποτελούν ερευνητικές μελέτες. Άρθρα που δεν είναι έγκυρα, είναι παλαιότερα του 2000 και αποτελούν μελέτες συστηματικής ανασκόπησης, αποκλείονται από τα αποτελέσματα της παρούσας έρευνας. Τα προκαθορισμένα κριτήρια για την επιλογή των δημοσιευμένων ερευνών που είναι σχετικές με το θέμα της ανασκόπησης, είναι:

1. Για τη συλλογή όλων των κατάλληλων στοιχείων και παράθεσης των σχετικών ερευνών, η εύρεση των στοιχείων αναφέρεται σε επιστημονικούς διαδικτυακούς τόπους με επιστημονικές μελέτες στο θέμα που εξετάζεται και πιο συγκεκριμένα στους διαδικτυακούς ιστοτόπους PubMed, Google Med καθώς και σε σχετικά επιστημονικά περιοδικά των οποίων αποσπάσματα από σχετικά άρθρα δημοσιεύονται στο διαδίκτυο.
2. Οι δημοσιεύσεις οι οποίες έχουν γίνει για το συγκεκριμένο θέμα, αναφέρονται σε έρευνες οι οποίες έγιναν στο εξωτερικό, αφού οι μελέτες στην Ελλάδα και

Κύπρο για το συγκεκριμένο θέμα, είναι πολύ περιορισμένες και δεν μπορούν να υποστηρίξουν σε επαρκή βαθμό την θεωρητική ανάλυση της περίπτωσης που εξετάζεται.

3. Η γλώσσα συγγραφής των άρθρων να είναι γραμμένη στην ελληνική και αγγλική γλώσσα
4. Η χρονολογία συγγραφής των άρθρων να εκτείνεται από το 2010 μέχρι το 2018

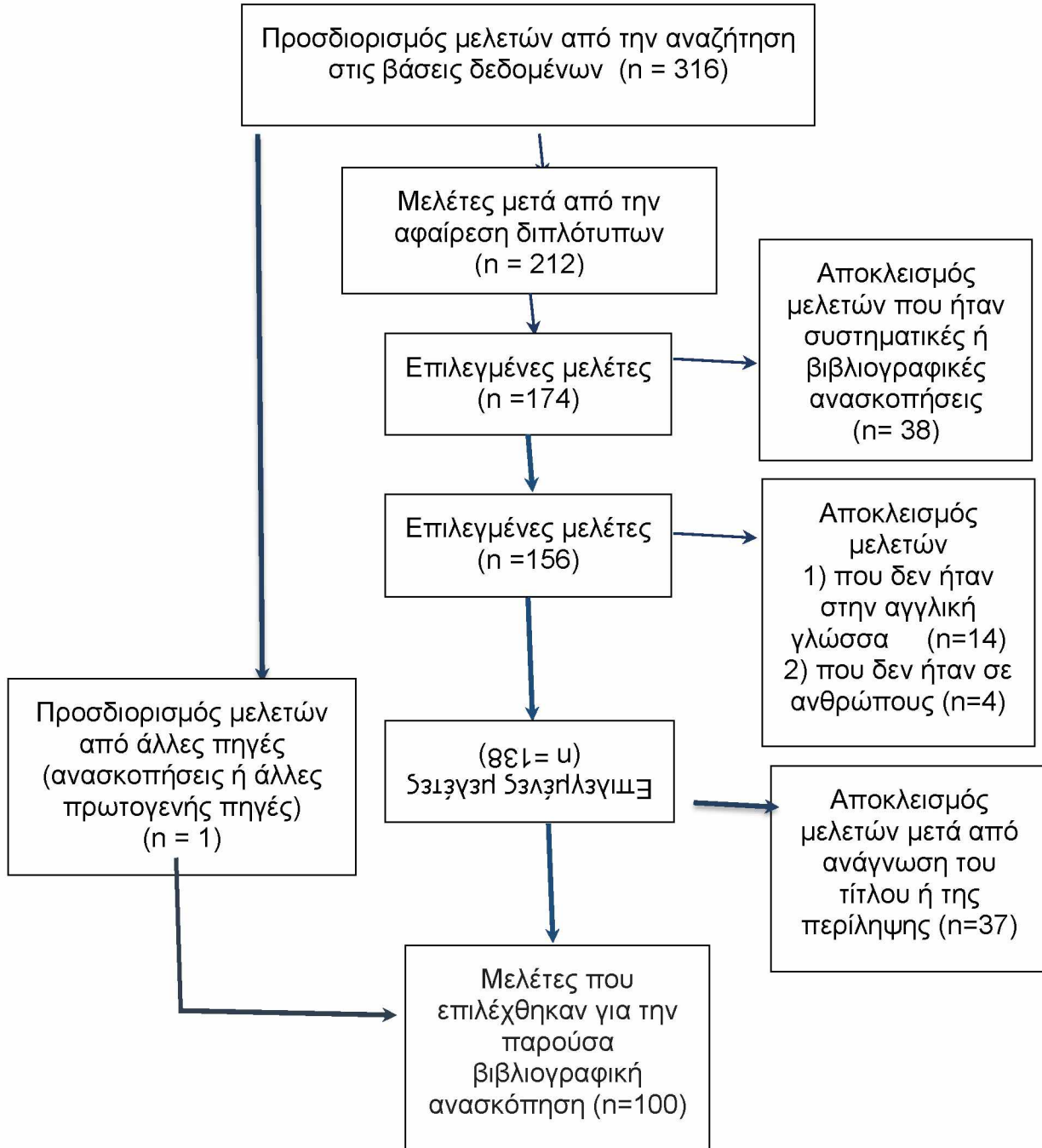
3.4 Κριτήρια Αποκλεισμού

Μελέτες άλλων γλωσσών πέραν της αγγλικής και της ελληνικής θα αποκλειστούν από τη βιβλιογραφική ανασκόπηση, καθώς επίσης και άρθρα δημοσιευμένα πριν το 2000. Ακόμη θα αποκλειστούν έρευνες οι οποίες αφορούν την μελέτη της ενδομητρίωσης και των διαφόρων μορφών καρκινογένεσης καθώς και σε ειδικές ομάδες ατόμων με άλλες σημαντικές ασθένειες

1. Ο τίτλος του άρθρου να μην είναι σχετικός με τον προς αναζήτηση αντικείμενο, δηλαδή να μην περιέχει καμία από τις λέξεις κλειδιά όπως *Ενδομητρίωση*, *Καρκίνος*, *Καρκινογένεση*, *Ασθενής*, *Νοσοκομείο*, *Αντιμετώπιση*, *Ιατρός*, *Νοσηλεύτης*.
2. Να μην ανήκει στον συγκεκριμένο τύπο ερευνών που αναζητούμε πχ τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες, συγχρονικές ή αναδρομικές μελέτες κλπ.

3.5 Διάγραμμα Ροής

Εικόνα 1: Διαγραμματική απεικόνιση της ροής των αποτελεσμάτων της βιβλιογραφικής αναζήτησης.



4. ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4^ο – ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΕΡΕΥΝΑΣ

4.1 Τύποι Ενδομητρικών Καρκινωμάτων

Ιστορικές παρατηρήσεις διαφόρων μελετών, έχουν δείξει ότι τα ενδομητρικά καρκινώματα διαφέρουν ως προς την ιστοπαθολογική εμφάνιση και τα κλινικά χαρακτηριστικά. Πιο πρόσφατες, συστηματικές μελέτες παρείχαν επιδημιολογική, κλινικοπαθολογική και μοριακή υποστήριξη για αυτές τις παρατηρήσεις. Συγκεκριμένα, μελέτες προτείνουν ότι ο πιο συνηθισμένος τύπος ενδομητρικού καρκινώματος, το ενδομητριοειδές αδενοκαρκίνωμα, εξελίσσεται από την υπερπλασία του ενδομητρίου στον καθορισμό της υπερβολικής έκθεσης σε οιστρογόνα και συνήθως ακολουθεί μια αδρανή κλινική πορεία (32, 33).

Αντίθετα, μια μειοψηφία καρκινωμάτων του ενδομητρίου, που εκπροσωπούνται από το ορώδες καρκίνωμα, δεν φαίνεται να σχετίζονται με οιστρογονικούς παράγοντες κινδύνου ή αυξημένα επίπεδα ορμονών στον ορό και αυτοί οι όγκοι φαίνεται να αναπτύσσονται από ατροφικό και όχι υπερπλαστικό επιθήλιο. Έχει αναφερθεί ότι τα ορώδη καρκινώματα αναπτύσσονται από το «ενδομητρικό ενδοθηλιακό καρκίνωμα», μια βλάβη που αντιπροσωπεύει κακοήγη μετασχηματισμό του επιθηλίου της ενδομητρικής επιφανείας. Ενώ το ενδομητριοειδές καρκίνωμα και η υπερπλασία του ενδομητρίου συνδέονται με μικροδορυφορική αστάθεια και μεταλλάξεις *ras* και *PTEN*, το ορώδες καρκίνωμα και το ενδομητριακό ενδοεπιθηλιακό καρκίνωμα συνδέονται με μεταλλάξεις *p53* και ανώμαλη συσσώρευση της πρωτεΐνης *p53* (35, 38).

Με βάση αυτά τα δεδομένα σχετικά με την παθογένεση του ενδομητριοειδούς και του ορώδους καρκινώματος, έχει προταθεί ένα δυϊστικό μοντέλο καρκινογένεσης του ενδομητρίου που ενσωματώνει ένα «κλασικό» στοιχείο που οδηγείται από τα οιστρογόνα και ένα «εναλλακτικό» μονοπάτι φαινομενικά άσχετο με τις ορμόνες. Με βάση κλινικοπαθολογικές παρατηρήσεις σε 366 καρκίνους του ενδομητρίου, ο Bokhman (2) πρότεινε ότι υπάρχουν δύο κύριοι τύποι καρκινωμάτων του ενδομητρίου, οι όγκοι τύπου 1 που σχετίζονται με ορμονικές ανισορροπίες και όγκοι τύπου 2 που φαίνονται σε μεγάλο βαθμό άσχετοι με τα οιστρογόνα (44, 46).

Σύμφωνα με αυτό το μοντέλο, οι όγκοι τύπου 1 είναι αδρανή νεοπλάσματα που σχετίζονται με υπερλιπιδαιμία, παχυσαρκία και σημάδια υπερεστρογονισμού, όπως αιμορραγική αφαίμαξη, υπογονιμότητα, καθυστερημένη εμμηνόπαυση και ενδομήτρια και υπερτροφία ωοθηκών. Οι όγκοι τύπου 2 δεν σχετίζονται με αυτά τα χαρακτηριστικά, συμπεριφέρονται επιθετικά και στερούνται απόκρισης προγεστερόνης των όγκων τύπου 1 (51, 55).

Με βάση αυτές τις κλινικές παρατηρήσεις, έχει προταθεί ότι η πλειοψηφία των όγκων τύπου 1 αντιστοιχούν στον ενδομητριοειδή τύπο του ενδομητρικού καρκινώματος, ενώ οι όγκοι τύπου 2 πιθανότατα περιλαμβάνουν τα περισσότερα ορώδη καρκινώματα και κάποιους άλλους επιθετικούς τύπους (58). Αν και η αντιστοιχία μεταξύ συγκεκριμένων ιστοπαθολογικών τύπων όγκων και παραγόντων κινδύνου είναι ατελής, αυτή η γενίκευση χρησιμοποιήθηκε για να προτείνει ένα δυϊστικό μοντέλο καρκινογένεσης του ενδομητρίου που μπορεί να αποδειχθεί χρήσιμο στο σχεδιασμό μελλοντικών αιτιολογικών μελετών και, τελικά, στην κλινική πρακτική (66,68).

4.2 Επιδημιολογικές Παρατηρήσεις για την Δημιουργία των Ενδομητρικών Καρκινωμάτων

Το καρκίνωμα του ενδομητρίου κατατάσσεται πρώτο στη συχνότητα και στη θνησιμότητα μεταξύ των όγκων των γυναικείων γεννητικών οργάνων, με προβλέψεις 37.400 νέων περιπτώσεων και 6.400 σχετικούς θανάτους μεταξύ γυναικών στις Ηνωμένες Πολιτείες το 1999 (3). Τα ποσοστά επίπτωσης για ενδομήτριο καρκίνωμα παρέμειναν σταθερά στα 20/100.000 γυναίκες-έτη από τη δεκαετία του 1970, όταν τα ποσοστά αυξήθηκαν σε περισσότερα από 30/100.000 σε συνδυασμό με την ευρεία χρήση μη αντιτιθέμενων οιστρογόνων μεταξύ των μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών.

Η πτώση στη χρήση αυτών των παρασκευασμάτων ορμονών παραλληλίσθηκε με τη μείωση της συχνότητας εμφάνισης καρκίνου του ενδομητρίου, υποστηρίζοντας τον ρόλο της υπερβολικής έκθεσης σε οιστρογόνα στην ενδομητρική καρκινογένεση. Τα δεδομένα από το πρόγραμμα τελικών αποτελεσμάτων επιτήρησης και επιδημιολογίας που βασίζονται στον πληθυσμό δείχνουν ότι τα ποσοστά επίπτωσης είναι 60% υψηλότερα στους λευκούς, ενώ η θνησιμότητα είναι 30% υψηλότερη στους

Αφροαμερικανούς (4). Δεν είναι σαφές εάν αυτά τα δεδομένα θνησιμότητας αντανακλούν διαφυλετικές διαφορές στη διάγνωση και τη θεραπεία ή μια ανεξήγητη τάση για τους Αφροαμερικανούς να αναπτύξουν επιθετικούς όγκους που είναι δυσανάλογα υψηλού βαθμού, συχνά περιέχουν ανωμαλίες p53 και συχνά είναι ορώδες ή διαυγή κύτταρα (5–8).

Επειδή τα προγράμματα διαλογής βάσει πληθυσμού για καρκίνωμα ενδομητρίου, δεν έχουν αναπτυχθεί στις Ηνωμένες Πολιτείες, οι γνώσεις των ειδικών για τη συχνότητα και το φυσικό ιστορικό των προδρόμων καρκίνων του ενδομητρίου, είναι περιορισμένες. Πολλές υπερπλασίες ενδομητρίου θα μπορούσαν να είναι ασυμπτωματικές και να υποχωρήσουν με αυθόρμητο τρόπο, χωρίς ποτέ να εντοπιστούν. Οι αιτιολογικές και μηχανιστικές μελέτες περιορίζονται σε μεγάλο βαθμό στο μεροληπτικό τμήμα των περιπτώσεων που είναι επίμονες και παράγουν κλινικά συμπτώματα και εκείνων που σχετίζονται με διηθητικό καρκίνωμα (7, 8).

Οι περισσότερες επιδημιολογικές μελέτες έχουν αναλύσει όλους τους τύπους ενδομητρικού καρκινώματος ως μια ενιαία οντότητα, αντί να εξετάζουν ξεχωριστά διαφορετικούς ιστοπαθολογικούς τύπους. Επειδή τα ενδομητριοειδή καρκινώματα περιλαμβάνουν πάνω από το 80% των καρκινωμάτων του ενδομητρίου και οι περισσότεροι ενδομητριοειδείς όγκοι είναι όγκοι τύπου 1, οι επιδημιολογικές μελέτες έχουν προωθήσει την άποψη ότι σχεδόν όλοι οι παράγοντες κινδύνου για τον καρκίνο του ενδομητρίου διαμεσολαβούνται μέσω των οιστρογόνων και ότι οι προστατευτικοί παράγοντες δρουν αντίθετα στα οιστρογόνα. Τα δημοσιευμένα δεδομένα σχετικά με τους παράγοντες κινδύνου για τον καρκίνο του ενδομητρίου έχουν συνοψιστεί πρόσφατα λεπτομερώς (4).

Ο κίνδυνος που σχετίζεται με τη χρήση εξωγενών οιστρογόνων μεταξύ των μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών, σχετίζεται αντίστοιχα με τη διάρκεια της έκθεσης, με περίπου 10-πλάσιες αυξήσεις που σχετίζονται με μια δεκαετία χρήσης. Οι εμμηνορροϊκοί παράγοντες, όπως η πρόωγη εμμηνορροια και η *καθυστερημένη* εμμηνόπαυση, και η μηδενικότητα πιστεύεται ότι αυξάνουν την αθροιστική έκθεση στα οιστρογόνα αυξάνοντας τη γυναίκα ο συνολικός αριθμός εμμηνορροϊκών κύκλων ζωής (11).

Ακόμη και στην πολυκυστική νόσο των ωοθηκών, η οποία χαρακτηρίζεται από ισοποίηση, θεωρείται ότι τα χρόνια αυξημένα επίπεδα της ωχρινότροπου ορμόνης προάγουν την αυξημένη παραγωγή ανδροστενεδιόνης από τις ωοθήκες, η οποία με τη σειρά της μετατρέπεται σε οιστρόνη στα αποθέματα περιφερειακών ιστών. Επειδή ο λιπώδης ιστός και τα άλλα περιφερειακά αποθέματα είναι μια σημαντική πηγή αρωματάσης, ενός ενζύμου που μετατρέπει τα ανδρογόνα σε οιστρογόνα, η παχυσαρκία πιστεύεται ότι προκαλεί κίνδυνο στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, προωθώντας την αυξημένη παραγωγή οιστρογόνου από τα ανδρογόνα των επινεφριδίων και των ωοθηκών.

Ωστόσο, δεν είναι σαφές εάν ο κίνδυνος που σχετίζεται με την παχυσαρκία αποδίδεται εξ' ολοκλήρου στην αύξηση των οιστρογόνων στο σμήγμα και έχει εξεταστεί η πιθανότητα να εμπλέκονται μη ορμονικοί μηχανισμοί. Η ταμοξιφαίνη είναι ένας μη στεροειδής αγωνιστής και ανταγωνιστής οιστρογόνων που μπορεί να έχει μη ορμονικές επιδράσεις, συμπεριλαμβανομένου του σχηματισμού πρόσθετων DNA.

Παρόλο που η χρήση ταμοξιφαίνης αυξάνει τον κίνδυνο καρκίνου του ενδομητρίου, τα δεδομένα είναι αντικρουόμενα σχετικά με το αν κυριαρχούν οι όγκοι τύπου 1 ή τύπου 2, αντικατοπτρίζοντας ίσως τη δυϊστική δράση αυτού του φαρμάκου. Πιστεύεται ότι οι προστατευτικοί παράγοντες λειτουργούν με την αντίθεση στις ενέργειες του οιστρογόνου. Για παράδειγμα, τα από του στόματος αντισυλληπτικά περιέχουν προγεστερόνη, η οποία μπορεί να αντιταχθεί άμεσα στις επιδράσεις των οιστρογόνων και το κάπνισμα μπορεί να μειώσει τα επίπεδα των οιστρογόνων προκαλώντας αλλαγές στον μεταβολισμό των ορμονών (17,19).

4.3 Παράγοντες Κινδύνου για Δημιουργία των Ενδομητρικών Καρκινωμάτων

4.3.1 Γενετικός Κίνδυνος

Γενετικοί και περιβαλλοντικοί παράγοντες συμβάλλουν στον κίνδυνο ενδομητρίωσης και η νόσος κληρονομείται ως ένα πολύπλοκο χαρακτηριστικό (21, 22). Έχουν αναφερθεί γονιδιακοί δείκτες που σχετίζονται με ενδομητρίωση αλλά τα αποτελέσματα γενικά δεν έχουν αναπαραχθεί σε μεταγενέστερες μελέτες. Η διακύμανση μεταξύ των μελετών έχει οδηγήσει επίσης σε ανησυχίες σχετικά με τις

εκτιμήσεις της γενετικής συμβολής στον κίνδυνο ασθένειας. Μελέτες σε δίδυμα της Αυστραλίας, πληθυσμούς Ισλανδίας και μακάκους rhesus (32) έχουν δώσει ισχυρά στοιχεία για την κληρονομικότητα της νόσου.

Μεγάλες μελέτες συσχέτισμού γονιδιώματος (GWAS) παρείχαν μια ισχυρή προσέγγιση για την ανακάλυψη γονιδίων που επηρεάζουν τον κίνδυνο πολλών κοινών ασθενειών. Αυτή η μέθοδος περιλαμβάνει γονότυπο δείγματα DNA με αντιπροσωπευτικούς πολυμορφισμούς απλών νουκλεοτιδίων από όλο το γονιδίωμα και συχνότητες αλληλόμορφων σε σύγκριση μεταξύ περιπτώσεων και μαρτύρων. Μια μελέτη σε Ιάπωνες γυναίκες (1.423 περιπτώσεις και 1.318 μάρτυρες) ανέφερε μια σημαντική συσχέτιση με τα SNPs στο μη κωδικοποιημένο RNA CDKN2BAS στο χρωμόσωμα 9p21.3 (32, 33).

Η διεθνής μελέτη ENDOGENE αντιπροσωπεύει τη συνεργασία μεταξύ ερευνητικών ομάδων στο Ηνωμένο Βασίλειο, τις ΗΠΑ και την Αυστραλία, των οποίων ο κύριος στόχος ήταν να εντοπιστούν παραλλαγές που επηρεάζουν την ευαισθησία στην ενδομητρίωση. Αυτή η μελέτη που προσέλαβε 2.270 περιπτώσεις και 1.870 ελέγχους από την Αυστραλία και 924 περιπτώσεις και 5.190 ελέγχους από το Ηνωμένο Βασίλειο, εντόπισε μια σημαντική συσχέτιση σε μια διαγονιδιακή περιοχή στις 7p15.2. Αντιγράφηκαν επίσης στοιχεία για συσχέτιση κοντά στο γονίδιο WNT4 την 1p36.12, που αναφέρθηκε προηγουμένως στην ιαπωνική μελέτη (Uno et al., 2010).

Τα δεδομένα από αυτήν τη μελέτη παρέχουν ανεξάρτητα στοιχεία για μια γενετική συμβολή στον κίνδυνο ασθένειας, υποστηρίζοντας αποτελέσματα από προηγούμενες οικογενειακές μελέτες (38,41). Αυτά τα αποτελέσματα κατέδειξαν επίσης ισχυρότερη γενετική φόρτιση μέτριας έως σοβαρής (σταδίου III και IV) ενδομητρίωσης σε σύγκριση με την ελάχιστη έως την ήπια (στάδιο I και II). Ο αριθμός των παραλλαγών που ανακαλύφθηκαν στο GWAS συσχετίζεται έντονα με το πειραματικό μέγεθος δείγματος (44,48). Για κάθε ασθένεια, ο διπλασιασμός του μεγέθους της μελέτης, διπλασιάζει τον αριθμό των γονιδίων/περιοχών που προσδιορίζονται πάνω από ένα δεδομένο όριο. Έχει προταθεί ότι η αύξηση του μεγέθους δείγματος για γενετικές μελέτες ενδομητρίωσης θα αυξήσει τον αριθμό των δεικτών και των περιοχών γονιδίων που σχετίζονται με τον κίνδυνο ασθένειας (49, 50). Τα αποτελέσματα πρέπει επίσης να αναπαραχθούν για να επιβεβαιωθούν οι

συσχετισμοί και να διαπιστωθούν διαφορές στην έκφραση γονιδίων για τον εντοπισμό των συγκεκριμένων γονιδίων και οδών που συμβάλλουν στον κίνδυνο ασθένειας.

4.3.2 Δημογραφικοί Παράγοντες Κινδύνου Καρκινογένεσης

Η ενδομητρίωση επηρεάζει τις γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία. Μια μελέτη σε γυναίκες κάτω των 50 ετών πρότεινε ότι η συχνότητα της ενδομητρίωσης αυξάνεται με την ηλικία μέχρι την εμμηνόπαυση, αν και άλλες μελέτες δεν το έχουν επιβεβαιώσει (61, 63). Η ηλικία κατά τη διάγνωση αντί της ηλικίας κατά την έναρξη ενδομητρίωσης, είναι μια υπόθεση ότι λόγω της απουσίας κυμαινόμενων επιπέδων οιστρογόνων και προγεστερόνης, η κατάσταση αυτή παρουσιάζεται στα κορίτσια πριν από την εμμηνόρροια. Η ενδομητρίωση μπορεί να είναι συμπτωματική μετά την εμμηνόπαυση, εάν υπάρχει αναζωπύρωση ενδογενούς ορμονικής διέγερσης ή εάν η χρήση εξωγενών ορμονών διεγείρει την ενδομητρίωση (72, 73). Αυτό υποδηλώνει ότι οι στεροειδείς ορμόνες του φύλου παίζουν ρόλο στην έναρξη και την εξάπλωση της ενδομητρίωσης.

Έχει αναφερθεί μεγαλύτερη συχνότητα ενδομητρίωσης μεταξύ γυναικών υψηλότερης κοινωνικής οικονομικής τάξης (81, 83). Αυτό έχει συνδεθεί με το ιστορικό αναπαραγωγής τους καθώς αυτές οι ομάδες γυναικών τείνουν να έχουν λιγότερες και μεταγενέστερες εγκυμοσύνες από αυτές των χαμηλότερων κοινωνικοοικονομικών ομάδων (84, 85). Έχει προταθεί ότι η χαμηλότερη συχνότητα εμφάνισης στους μαύρους, δεν οφείλεται στη φυλή, αλλά στην ενδημική φτώχεια μεταξύ μιας μεγάλης μερίδας του μαύρου πληθυσμού (71).

Ωστόσο, η φτώχεια θα μπορούσε να δημιουργήσει μια φαινομενική διαφορά στην εμφάνιση ασθενειών σε φυλετικές ομάδες λόγω της διαφορετικής πρόσβασης στην εξειδικευμένη ιατρική περίθαλψη και της ύπαρξης μιας προκαταληπτικής διαγνωστικής πλευράς που βασίζεται σε αυτό που είναι «γνωστό» για τη φυλετική ευαισθησία στην ενδομητρίωση. Οι διαφορές στη συχνότητα εμφάνισης ενδομητρίωσης μπορούν επίσης να αποδοθούν στη σχετική διαθεσιμότητα της λαπαροσκόπησης για τη διάγνωση των πυελικών καταστάσεων (Molgaard et al., 1985). Αυτό μπορεί να αντιπροσωπεύει ένα συγκριτικά χαμηλό επίπεδο που εμφανίζεται σε ορισμένες φυλετικές και κοινωνικοοικονομικές ομάδες, με τους λιγότερο εύπορους να περιορίζονται στην πρόσβαση και τη χρήση ιατρικών πόρων για την πλήρη διερεύνηση του πόνου, της υπογονιμότητας ή/και των δύο (66, 68).

4.3.3 Παράγοντες Εμμήνου Ρύσεως

Ο συσχετισμός μεταξύ του εμμηνορροϊκού ιστορικού και του κινδύνου πυελικής ενδομητρίωσης, είναι ελάχιστα κατανοητός. Ορισμένες μελέτες έχουν υποδείξει ότι οι γυναίκες με πρόιμη εμμηνόρροια, σύντομο και βαρύ έμμηνο κύκλο διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο ανάπτυξης ενδομητρίωσης (43, 46). Αυτό έχει αποδοθεί στο γεγονός ότι η πιθανότητα μόλυνσης της πυελικής κοιλότητας από παλινδρόμηση εμμηνορροισιακών συντριμμίων είναι υψηλότερη σε αυτές τις γυναίκες, επομένως υπάρχει υψηλός κίνδυνος εμφύτευσης βιώσιμων ενδομητρικών κυττάρων. Ωστόσο, έχει σημειωθεί ότι τα αποδεικτικά στοιχεία για αυτό είναι πολύ ασυμβίβαστα με την ερμηνεία μερικών από αυτά τα ευρήματα μεροληπτικά (56, 57).

4.3.4 Χρήση από του Στόματος Αντισυλληπτικών

Τα από του στόματος αντισυλληπτικά χρησιμοποιούνται στη θεραπεία της ενδομητρίωσης. Δεν θεραπεύουν την ασθένεια αλλά αντίθετα λειτουργούν μειώνοντας το ενδομήτριο, καταπιέζοντας την έμμηνο ρύση, μειώνοντας τον πόνο και συρρικνώνοντας τα εξωπλαστικά εμφυτεύματα ή εμποδίζοντας τα υπάρχοντα να μεγαλώσουν. Οι πληροφορίες σχετικά με τη σχέση μεταξύ της χρήσης από του στόματος αντισυλληπτικών (OC) και του κινδύνου ενδομητρίωσης παραμένουν αμφιλεγόμενες (55-57).

Μια μελέτη για τον προσδιορισμό του επιπολασμού και των σχετικών παραγόντων κινδύνου σε 504 γυναίκες ανέφερε χαμηλότερο κίνδυνο μεταξύ των χρηστών OK (OR 0,5, 95% CI 0,2-0,90) (46, 48). Το ίδιο έχει αναφερθεί σε μια άλλη μεγάλη μελέτη όπου το ποσοστό ασθενειών ήταν χαμηλότερο στους τρέχοντες/πρόσφατους χρήστες σε σύγκριση με εκείνους που δεν έχουν χρησιμοποιήσει ποτέ (σχετικός κίνδυνος 0,4, 95% CI 0,2-0,7) (46). Αναφέρθηκε επίσης στην ίδια μελέτη ότι οι γυναίκες που είχαν σταματήσει το χάπι για περισσότερο από 2 χρόνια είχαν μεγαλύτερο κίνδυνο (RR 1,8, 9,5% CI 1,0-3,1).

4.3.5 Οικογενειακό Ιστορικό

Έχει προταθεί ένας οικογενειακός κίνδυνος για ανάπτυξη ενδομητρίωσης (61, 66). Για παράδειγμα, έχει αναφερθεί μεγάλος επιπολασμός σε συγγενείς γυναικών που έχουν προσβληθεί (67). Πλήθος γενετικών παραγόντων αναμένεται να συνδέονται με αυξημένη ευαισθησία στην ενδομητρίωση (68, 69), αλλά δεν έχουν εντοπιστεί ακόμη κοινοί γενετικοί δείκτες για ενδομητρίωση. Ωστόσο, πρέπει να διεξαχθούν περαιτέρω μελέτες προκειμένου να καθοριστεί ο ρόλος που παίζει η κληρονομικότητα ως παράγοντας κινδύνου για ενδομητρίωση.

4.3.6 Περιβαλλοντικοί Παράγοντες

Η έκθεση σε ορισμένες τοξίνες του περιβάλλοντος πιστεύεται ότι σχετίζεται με ενδομητρίωση π.χ. διοξίνη (2, 3, 7, 8 τετραχλωροδιβενζο-π-διοξίνη) (71, 73). Πιστεύεται ότι η διοξίνη προάγει την ανάπτυξη ενδομητρίωσης παρεμβαίνοντας σε μηχανισμούς που προκαλούνται από το ανοσοποιητικό, πιο συγκεκριμένα διεγείροντας την παραγωγή προφλεγμονωδών κυτοκινών.

4.3.7 Διατροφή και Άλλοι Παράγοντες του Τρόπου Ζωής

Η πρόσληψη αλκοόλ και η διατροφή υψηλή σε λιπαρά έχουν προταθεί ως παράγοντες κινδύνου ενδομητρίωσης (32, 33). Σε ορισμένες μελέτες έχει αναφερθεί συσχέτιση μεταξύ καπνίσματος και ενδομητρίωσης (35, 37). Οι χημικές ενώσεις καπνού οδηγούν στη διαταραχή της σύνθεσης οιστραδιόλης μειώνοντας πιθανώς τον κίνδυνο (Vidal et al., 2006). Ωστόσο, τα δεδομένα είναι περιορισμένα και πρέπει να διεξαχθούν περαιτέρω μελέτες προκειμένου να διαπιστωθεί εάν η διατροφή, η διατροφή, το αλκοόλ και το κάπνισμα θα μπορούσαν να είναι παράγοντες κινδύνου για ενδομητρίωση.

4.4 Διάγνωση των Ενδομητριακών Καρκινωμάτων

4.4.1 Χειρουργική διάγνωση

Όταν η ενδομητρίωση περιγράφηκε για πρώτη φορά, η ριζική χειρουργική επέμβαση ήταν η θεραπεία εκλογής. Η λαπαροτομία σε συνδυασμό με ιστολογική

εξέταση χρησιμοποιήθηκε για τη διάγνωση της ενδομητρίωσης (68, 69). Η λαπαροτομή είναι μια εξαιρετικά επεμβατική χειρουργική επέμβαση που περιλαμβάνει τη δημιουργία μιας μεγάλης τομής μέσω του κοιλιακού τοιχώματος προκειμένου να αποκτήσει πρόσβαση στην κοιλιακή κοιλότητα.

Αργότερα αναπτύχθηκαν ενδοσκοπικές τεχνικές που παρείχαν έναν λιγότερο επεμβατικό τρόπο επιθεώρησης της κοιλιακής κοιλότητας ενώ παράλληλα αυξάνουν την κατανόηση της νόσου και βελτιώνουν τη θεραπεία. Το culdlescope ήταν το πρώτο ενδοσκοπικό όργανο και χρησιμοποιήθηκε σε μια διαδικασία που ονομάζεται culdscopy. Η διαδικασία περιελάμβανε την εισαγωγή του κουλδεσκοπίου στην κοιλιακή κοιλότητα μέσω διάτρησης στο οπίσθιο κοιλιακό τοίχωμα. Το πλεονέκτημα αυτής της μεθόδου είναι ότι δεν υπάρχουν κοιλιακές τομές ή ορατές ουλές μετά την επούλωση. Ωστόσο, η αδυναμία ελέγχου ολόκληρης της πυελικής περιοχής και της κοιλιακής κοιλότητας είναι ένα σημαντικό μειονέκτημα.

4.4.2 Λαπαροσκόπηση

Είναι δύσκολο να πιστωθεί ένα άτομο με την εισαγωγή της λαπαροσκόπησης. Η πρώτη λαπαροσκοπική διαδικασία αναφέρθηκε ότι πραγματοποιήθηκε το 1901 σε σκύλους από τον George Kelling, χειρουργό από τη Γερμανία, ο οποίος αφιερώθηκε στην ανάπτυξη λιγότερο επεμβατικών και μη χειρουργικών μεθόδων διάγνωσης και θεραπείας (45, 47, 49). Η πρώτη διαδικασία λαπαροσκόπησης σε ανθρώπους πραγματοποιήθηκε από τον Hans Christian Jacobaeus σε 17 ασθενείς με ασκίτες (74, 77). Αναγνώρισε το μεγάλο διαγνωστικό και θεραπευτικό δυναμικό της λαπαροσκοπικής χειρουργικής καθώς και τους κινδύνους και τους περιορισμούς της π.χ. ο κίνδυνος βλάβης οργάνων κατά τη διάρκεια της χειρουργικής επέμβασης, ιδίως του εντέρου. Η λαπαροσκόπηση είναι η χρυσή τυπική μέθοδος για τη διάγνωση και τη θεραπεία της ενδομητρίωσης (81, 83). Συνδυάζεται με την ιστολογική επιβεβαίωση της παρουσίας ενδομητρικών αδένων. Η λαπαροσκόπηση επέτρεψε την εμπειριστατωμένη περιγραφή των διαφόρων τύπων έκτοπων βλαβών, την ταξινόμηση της νόσου και την αποτελεσματική θεραπεία της νόσου.

Το 1979, η Αμερικανική Εταιρεία Γονιμότητας (AFS) πρότεινε μια ταξινόμηση της ενδομητρίωσης έτσι ώστε να παρέχει έναν τυποποιημένο τρόπο χειρουργικής

καταγραφής και αναφοράς της νόσου (1979). Η ενδομητρίωση λοιπόν ταξινομήθηκε σε: στάδιο I (ελάχιστη ενδομητρίωση), στάδιο II (ήπια ενδομητρίωση), στάδιο III (μέτρια ενδομητρίωση) και στάδιο IV (σοβαρή ενδομητρίωση). Παρ' όλα αυτά, εξακολουθεί να είναι μια επεμβατική διαδικασία με κινδύνους βλάβης οργάνων και ιατρογενή μεταφορά έκτοπων κυττάρων.

Αυτή η ταξινόμηση, κυρίως με βάση τη σοβαρότητα και την παρουσία ή απουσία συμφύσεων, αναθεωρήθηκε αργότερα (rAFS) για να καταγραφεί η πρόσθετη παθολογία π.χ. οι συγκολλήσεις ποσοτικοποιήθηκαν και αναφέρθηκαν είτε ως φιλμ είτε ως πυκνές. Επιπλέον, ήταν πλέον δυνατό, με την ταξινόμηση rAFS, να προβλεφθούν τα αποτελέσματα της εγκυμοσύνης μετά τη θεραπεία (1997). Μερικοί από τους περιορισμούς της ταξινόμησης rAFS, περιλαμβάνουν μεγάλο σφάλμα παρατηρητή λόγω της εκδήλωσης της νόσου με διαφορετικούς τρόπους και την αδύναμη σχέση μεταξύ του σταδίου της νόσου και του πυελικού πόνου.

Υπάρχει επίσης μια αδύναμη σχέση μεταξύ του σταδίου της νόσου και της υπογονιμότητας. Τα ποσοστά έκβασης της εγκυμοσύνης δεν ποικίλλουν ανάλογα με το στάδιο, επομένως η ταξινόμηση δεν είναι ακόμη σε θέση να προβλέψει επιτυχημένες εγκυμοσύνες μετά από θεραπεία με λαπαροσκόπηση (54, 55). Μια καλύτερη προγνωστική βαθμολογία για τα αποτελέσματα της εγκυμοσύνης μετά από χειρουργική επέμβαση ενδομητρίωσης προτάθηκε από (57). Ο δείκτης γονιμότητας ενδομητρίωσης (EFI) χρησιμοποιείται για την πρόβλεψη της γονιμότητας μετά τη λαπαροσκόπηση, παρέχοντας λεπτομερείς βαθμολογίες για τις λειτουργίες των ωοθηκών και των σαλπίγγων σε συνδυασμό με παράγοντες που σχετίζονται με τη σύλληψη, όπως η ηλικία, η διάρκεια της γονιμότητας και το ιστορικό ισοτιμίας.

4.4.3 Τεχνικές Απεικόνισης

Αρκετές τεχνικές απεικόνισης έχουν χρησιμοποιηθεί για τη διάγνωση της ενδομητρίωσης πριν από τη λαπαροσκόπηση, αν και δεν είναι αρκετά ευαίσθητες για να προβλέψουν όλες τις μορφές της νόσου. Ο διακολπικός υπέρηχος (TVU) είναι μια άμεσα διαθέσιμη και φθηνή διαδικασία επαρκής για την ανίχνευση μεγάλων ενδομητρωμάτων των ωοθηκών, αλλά δεν είναι ικανή να αποκλείσει την περιτοναϊκή ενδομητρίωση, τις σχετικές συμφύσεις και μερικές βαθιές βλάβες (87, 88). Η ακριβής

σταδιοποίηση της νόσου δεν είναι επίσης δυνατή. Είναι ζωτικής σημασίας να εκτελέσει αυτή τη διαδικασία ένας ιδιαίτερα καταρτισμένος υπερηχογράφος για να επιτύχει ακριβή αποτελέσματα (91, 92, 93).

Η μαγνητική τομογραφία (MRI) έχει αναφερθεί ως σημαντικό εργαλείο στην προεγχειρητική διάγνωση ασθενών με ενδομητρίωση και ενδομητρίωση που επηρεάζουν άλλες περιοχές μακριά από τη λεκάνη. Αυτή η διαδικασία έχει το πλεονέκτημα ότι είναι σε θέση να απεικονίσει όλο το φάσμα της εμπλοκής οργάνων. Αυτό συγκρίνεται με την αξονική τομογραφία (αξονική τομογραφία), η ανάλυση της οποίας δεν είναι σε θέση να απεικονίσει καλά τα πυελικά όργανα, επομένως η περιορισμένη χρήση της στη διάγνωση της ενδομητρίωσης (33).

Οι περιορισμοί της μαγνητικής τομογραφίας περιλαμβάνουν την έλλειψη επαρκή ανάλυση για τον εντοπισμό συμφύσεων και επιφανειακών περιτοναϊκών εμφυτευμάτων. Η διαδικασία είναι επίσης πολύ ακριβή σε σύγκριση με το TVU, αν και είναι η ανώτερη μέθοδος απεικόνισης. Παρά τη διαθεσιμότητα αυτών των τεχνικών απεικόνισης, δεν είναι ακόμη δυνατό να εντοπιστεί η πρόιμη επιφανειακή περιτοναϊκή νόσος, η οποία είναι η πιο ενεργή μορφή ενδομητρίωσης. Οι πρώτες μη επεμβατικές ή ελάχιστα επεμβατικές εξετάσεις για την έγκαιρη διάγνωση της ενδομητρίωσης θα μπορούσαν να βοηθήσουν στην επίλυση αυτού του προβλήματος (39, 40).

4.5 Ιστολογικοί τύποι καρκίνου του ενδομητρίου

4.5.1 Ενδομητριοειδής Καρκίνος Ενδομητρίου

Ο υποτύπος ενδομητριοειδούς αντιπροσωπεύει τουλάχιστον το 85% των περιπτώσεων ΕΚ. Μοιάζουν με ενδομήτριο πολλαπλασιαστικής φάσης για το οποίο τους δόθηκε αυτό το όνομα. Μικροσκοπικά, οι μετασχηματισμένοι αδένες σχηματίζουν ένα συρρέον σχήμα, χωρίς διακοπή από το στρώμα με τη μορφή του κροσωματικού μοτίβου, εκτεταμένο θηλώδες μοτίβο ή μια ακανόνιστη διήθηση αδένων που σχετίζεται με ένα μεταβαλλόμενο ινοβλαστικό στρώμα (64, 66, 67).

Ο βαθμός του ενδομητριοειδούς καρκινώματος καθορίζεται από την ιστολογική εμφάνιση/διαφοροποίηση, που ανιχνεύεται με μικροσκόπηση. Το σύστημα διαβάθμισης FIGO, που χρησιμοποιείται συχνότερα για τη διαβάθμιση ενδομητριοειδούς και βλεννώδους καρκινώματος, βασίζεται στην έκταση του όγκου που δεν σχηματίζει αδένα σε συνδυασμό με την αξιολόγηση της πυρηνικής μορφολογίας. Τα ορώδη, διαυγή κύτταρα, το αδιαφοροποίητο καρκίνωμα και το καρκινοσάρκωμα δεν βαθμολογούνται και, εξ ορισμού, θεωρούνται καρκινώματα υψηλού βαθμού (βαθμού 3) (46, 7, 71).

4.5.2 Ορώδης Καρκίνος Ενδομητρίου

Ο ορώδης υπότυπος είναι υψηλής ποιότητας καρκίνου του ενδομητρίου, που αντιπροσωπεύει λιγότερο από το 10% του συνόλου του καρκίνου του ενδομητρίου. Τα κύτταρα έχουν εν μέρει αποκαλυπτικό πολυγωνικό σχήμα με υψηλούς πυρηνικούς-κυτταροπλασματικούς λόγους και υψηλό μιτωτικό δείκτη. Χαρακτηριστικά, η πυρηνική ατυπία (υψηλού βαθμού) απαιτείται για να χαρακτηριστεί ένας όγκος ως ορώδες καρκίνωμα. Συνήθως υπάρχουν αποκόλληση κυττάρων, εκκολαπτόμενες και συσσωρεύσεις, με αποτέλεσμα τυπικά να δημιουργούνται θραύσματα στα αυλάκια, σε αντίθεση με τα γραμμικά, λεία περιγράμματα του ενδομητριοειδούς καρκινώματος (57, 59). Η εξάπλωση του ορώδους καρκινώματος είναι συνήθως ενδοκοιλιακή, με τρόπο που μοιάζει με καρκίνο των ωοθηκών. Οι ενδοκοιλιακές μεταστάσεις εμφανίζονται νωρίς και είναι συχνά παρούσες κατά τη διάγνωση απουσία μυομητρικής εισβολής (61, 73).

4.5.3 Διαυγής Κυψέλη Καρκίνου του Ενδομητρίου

Τα ενδομητρικά διαυγή καρκινώματα είναι σπάνια και αποτελούν το 1% - 6% του συνόλου του καρκίνου του ενδομητρίου (67, 69). Εμφανίζουν θηλώδη, αδενική, σωληνοειδή κυστική ή/και στερεή αρχιτεκτονική. Οι κυρίαρχοι τύποι κυττάρων είναι οι αδένες και οι θηλές είναι αγκυλωτές ή κυβοειδείς. Οι στερεές περιοχές μπορεί να έχουν λιθόστρωτη εμφάνιση, αποτελούμενη από πολυγωνικά, διαυγή κύτταρα λόγω γλυκογόνου, με αιχμηρά κυτταροπλασματικά όρια και πυρήνα. Το στρώμα στο διαυγές κυτταρικό καρκίνωμα είναι διακριτικό, έχει φλεγμονή και είναι υαλινοποιημένο και

μυξοειδές. Τα διαυγή καρκινώματα έχουν συνήθως μιτωτικό δείκτη χαμηλότερο από αυτόν του ορώδους καρκινώματος (68, 69)

4.5.4 Καρκινোসάρκωμα (CS)

Οι ανοσοϊστοχημικές και μοριακές γενετικές μελέτες υποστηρίζουν την κλωνική προέλευση και των δύο συστατικών του όγκου (επιθηλιακά και μεσεγχυματικά στοιχεία) και τώρα θεωρείται ότι είναι «αδιαφοροποίητα» ή «μεταπλαστικά» καρκινώματα και όχι σαρκώματα της μήτρας. Το καρκινোসάρκωμα αντιπροσωπεύει το 2% έως 5% του συνόλου του καρκίνου του ενδομητρίου (38, 51). Το επιθηλιακό στοιχείο έχει συνήθως χαρακτηριστικά αδenoκαρκινώματος ενδομητρίου υψηλού βαθμού, συχνά ορώδους ή διαυγούς καρκινώματος, αν και σε ενδομητριοειδές μπορεί να βρεθούν μοτίβα, συμπεριλαμβανομένου του καρκινώματος με πλακώδη διαφοροποίηση.

Το σαρκωματικό συστατικό μπορεί να είναι ομόλογο ή ετερόλογο. Το ομόλογο συστατικό που μοιάζει με σάρκωμα περιέχει συχνά υπερκυτταρικά φύλλα μικρών, υπερχρωματικών, στρογγυλών κυματοειδών κυττάρων με υψηλό μιτωτικό ρυθμό και δεν έχουν εμφανή διαφοροποίηση. Η πρόγνωση καθορίζεται συνήθως από το επιθηλιακό συστατικό και αυτό το συστατικό υπάρχει στις περισσότερες μεταστάσεις, συμπεριλαμβανομένων των εστιών αγγειακής εισβολής. Οι ασθενείς με μη ενδομητριοειδή επιθηλιακό συστατικό έχουν δυσμενή αποτελέσματα σε σύγκριση με εκείνους με ενδομητριοειδές επιθηλιακό συστατικό (53, 55).

4.5.5 Μικτοί Όγκοι

Ο ενδομητριοειδής όγκος μπορεί να εμφανίσει εστίες ορώδους ή διαυγούς κυτταρικού τύπου. Όταν ο υποτύπος υψηλής ποιότητας αποτελεί τουλάχιστον το 10% του όγκου, ονομάζεται μικτός όγκος. Ο μικτός ενδομητριοειδής όγκος με ορώδες ή διαυγές συστατικό ίσο ή περισσότερο από 25% συμπεριφέρεται ως καθαρό ορώδες ή διαυγές καρκίνωμα αντίστοιχα (81, 83).

4.6 Παθογένεια Καρκίνου του Ενδομητρίου

Όπως και όλοι οι άλλοι όγκοι, οι όγκοι του καρκίνου του ενδομητρίου αναπτύσσονται όταν το ενδομήτριο αποκτήσει έξι βιολογικές δυνατότητες/χαρακτηριστικά, σε ένα πρότυπο πολλαπλών βημάτων. Αυτά τα χαρακτηριστικά γνωρίσματα περιλαμβάνουν μια επίμονη σηματοδότηση πολλαπλασιασμού, αποφυγή καταστολής της ανάπτυξης, αντίσταση στον κυτταρικό θάνατο, κυτταρική αθανασία, πρόκληση αγγειογένεσης και ενεργοποίηση οδών εισβολής και μετανάστευσης (39, 41). Συγκεκριμένα, η επιστήμη δεν είναι σε θέση να εξηγήσει ρητά την καρκινογένεση του ενδομητρίου. Παρ' όλα αυτά, τρεις κύριες οδοί σηματοδότησης έχουν προσδιοριστεί ότι εμπλέκονται με συνέπεια (71, 75).

Η ανεξέλεγκτη ενεργοποίηση των υποδοχέων PI3K με επακόλουθο ανεξέλεγκτο πολλαπλασιασμό είναι μία από τις καλύτερα αναγνωρισμένες οδούς στην ΕΚ (Matias-Guiu and Prat, 2013). Μέσω του PI3K-Akt, διαφορετικά κυτταρικά ερεθίσματα όπως ο αυξητικός παράγοντας-1 (IGF-1), μέλη της οικογένειας των υποδοχέων του ανθρώπινου επιδερμικού αυξητικού παράγοντα και οι υποδοχείς των αγγειακών ενδοθηλιακών αυξητικών παραγόντων (VEGFRs) μεταδίδουν σήματα στον στόχο των θηλαστικών ραπαμυκίνη (mTOR) για τη ρύθμιση της μεταγενέστερης σηματοδότησης και της πρωτεϊνικής σύνθεσης (Εικόνα 1.3A). Η υπερμεθυλίωση φωσφατάσης και ομόλογου τενσίνης (PTEN), ένας αντίθετος ρυθμιστής στη φωσφορυλίωση AKT, οδηγεί σε περαιτέρω υπερένταση της mTOR. (Porta et al., 2014). Η ενίσχυση των γονιδίων P13KCA έχει παρατηρηθεί ταυτόχρονα στο 46% έναντι 24% των καρκίνων με φυσιολογικό PTEN (59, 62, 63).

Η μετάλλαξη p53 επηρεάζει συχνότερα τους μη -μετρομετροειδείς καρκίνους, 93-100%, ιδιαίτερα τα ορώδη καρκινώματα (66). Η αλληλεπίδραση μεταξύ των οδών σηματοδότησης p53 και IGF-I έχει περιγραφεί πρόσφατα, το p53 έχει εμπλακεί στη ρύθμιση της έκφρασης του γονιδίου IGF-IR μέσω της πρωτεΐνης διαδραστικοποιητή Sp1 (72). Ένας άλλος ρυθμιστής κυτταρικού κύκλου που απαγορεύει την κυτταρική εξέλιξη από G1 σε S αναστέλλοντας την ικανότητα των συμπλοκών κυκλίνης D/CDK4 και κυκλίνης D/CDK6 να φωσφορυλιώνουν το pRb (74) είναι η p16.

Εκτροπές σε αυτό το στοιχείο έχουν παρατηρηθεί στο 78% των ορώδων καρκινωμάτων και στο 36% των καρκίνων των ενδομητριοειδών (43, 44). Ως συνέπεια της αδρανοποίησης του p16, η υπερέκφραση Rb ωθεί το ενδομήτριο κύτταρο από το

G1 στο S και προκαλεί τον πολλαπλασιασμό (46). Οι διαταραχές αυτών των τριών οδών τροφοδοτούν τον νεοπλαστικό μετασχηματισμό, που ξεκίνησε από τη συσσώρευση χρωμοσωμικών αποκλίσεων. Επιπλέον, ορμονικοί και φλεγμονώδεις παράγοντες αποδίδουν έντονα την ενεργοποίηση αυτών των οδών του καρκίνου του ενδομητρίου που τελικά οδηγούν σε ανεξέλεγκτη κυτταρική ανάπτυξη, εισβολή και μετάσταση.

4.7 Στεροειδείς Ορμόνες Φύλου και Καρκινογένεση Ενδομητρίου

Το ενδομήτριο είναι ο στόχος για τις ορμόνες των ωοθηκών. Η παρατεταμένη έκθεση σε οιστρογόνα χωρίς αντίθεση έχει συνδεθεί έντονα με αυξημένο κίνδυνο του καρκίνου του ενδομητρίου, όπως αναφέρθηκε προηγουμένως. Αυτή η ενότητα καλύπτει τα διαθέσιμα στοιχεία για τους ρόλους που παίζουν οι στεροειδείς ορμόνες στην καρκινογένεση του ενδομητρίου (91).

4.7.1 Οιστρογόνα

Τα οιστρογόνα είναι η κύρια γυναικεία ορμόνη φύλου υπεύθυνη για την ανάπτυξη και ρύθμιση της γυναικείας αναπαραγωγικής λειτουργίας και δευτερογενών σεξουαλικών χαρακτηριστικών. Κανονικά, σε μη έγκυες γυναίκες, τα οιστρογόνα που κυκλοφορούν παράγονται κυρίως από κοκκώδη κύτταρα των ωοθηκών υπό την επίδραση της ωοθυλακικής διεγερτικής ορμόνης (FSH). Μικρότερη ποσότητα παράγεται από εξωγεννητικά όργανα όπως το συκώτι, τα επινεφρίδια, το στήθος και το λίπος (92, 94, 95).

Υπάρχουν τρία κύρια ενδογενή οιστρογόνα, το πρώτο και το πιο ισχυρό είναι η οιστραδιόλη (E2) που κυριαρχεί στην αναπαραγωγική ζωή, η δεύτερη είναι η οιστρόνη (E1), ένα ασθενές οιστρογόνο που κυριαρχεί μετά την εμμηνόπαυση και το τρίτο είναι η οιστριόλη (E3), η λιγότερο ισχυρή από τις τρεις, που παράγεται από τον πλακούντα. Ο βασικός αντίκτυπος των οιστρογόνων στον πολλαπλασιασμό και την ανάπτυξη του αναπαραγωγικού ιστού αναγνωρίστηκε τη δεκαετία του 1950 (84, 88), 10 χρόνια πριν από την αναγνώριση των υποδοχέων οιστρογόνων (77, 79).

Μετά από αυτό, η έρευνα έχει επικεντρωθεί στη διερεύνηση της συμβολής των οιστρογόνων στον νεοπλαστικό μετασχηματισμό κακοηθειών που εξαρτώνται από ορμόνες κυρίως καρκίνου του μαστού και σε μικρότερο βαθμό του καρκίνου του ενδομητρίου. Παρόλο που δεν έχουν αποκωδικοποιηθεί πλήρως, έχουν προταθεί διάφορες διαδρομές που περιλαμβάνουν μοριακούς, βιολογικούς και χημικούς μηχανισμούς:

1. Γενετική οδός: είναι η καλύτερα χαρακτηριζόμενη και καλά αποδεκτή οδός, η μεταγραφή γονιδίου που ανταποκρίνεται στα οιστρογόνα ρυθμίζει τον πολλαπλασιασμό, την ανάπτυξη, διαφοροποίηση, αγγειογένεση και αναστολή απόπτωσης. Η μεταγραφή των γονιδίων που ανταποκρίνονται στα οιστρογόνα μπορεί να προκληθεί από:

Κλασική διαδρομή εξαρτώμενη από το στοιχείο απόκρισης οιστρογόνου (ERE). το οιστρογόνο ενεργοποιεί το ER (α ή β), διμερώνει και μετατοπίζεται στον πυρήνα, συνδέει το DNA στον προαγωγό των αποκρινόμενων γονιδιακών στοιχείων (ERE) και ενεργοποιεί την έκφραση των γονιδίων που εξαρτώνται από την ERE, μετά την πρόσληψη συν-ενεργοποιητών (88).

Μη κλασική, ανεξάρτητη, ERE, οδός: αυτό περιλαμβάνει ενεργοποίηση μεμβρανικών/κυτταροπλασματικών μορφών ER που με τη σειρά τους ενεργοποιούν τη σύνδεση DNA των μεταγραφικών παραγόντων σε μια αποκαλούμενη αλληλεπίδραση πρωτεΐνης-πρωτεΐνης, όπως SP-1 (88), υποδοχέα IGF-1 (89), υποδοχέας EGF (88), PA-1 (86) και NF-κB (88).

Οδός ανεξάρτητη από συνδέσμους: τόσο η πυρηνική όσο και η κυτταροπλασματική μεταγραφική δραστηριότητα ERα μέσω συν-ρυθμιστικής φωσφορυλίωσης μπορεί να προκληθεί από αυξητικούς παράγοντες (91). Σε ένα μοντέλο ποντικού με ωοθηκεκτομή, η θεραπεία με EGF ή IGF-I είχε ως αποτέλεσμα την αύξηση του βάρους της μήτρας και τον πολλαπλασιασμό των επιθηλιακών κυττάρων της μήτρας. Είναι σημαντικό ότι αυτές οι επιδράσεις δεν παρατηρήθηκαν σε ποντίκια νοκ -άουτ ERα, υποδηλώνοντας ότι το ERα απαιτείται για δράση αυξητικού παράγοντα (99, 101).

2. Μη γενετική οδός. έχει περιγραφεί μια γρήγορη, μη μεταγραφική απόκριση στο E2 μέσω της μεμβράνης που βρίσκεται στο ER. Οι ενεργοποιημένοι υποδοχείς ξεκινούν την εισροή ασβεστίου (Ca²⁺) η οποία κατά συνέπεια ενεργοποιεί την οδό σηματοδότησης Erk1/2 (33, 34). Οι υποδοχείς μεμβράνης, που δεν σχετίζονται με τους

συμβατικούς υποδοχείς στεροειδών, έχουν επίσης εμπλακεί σε αυτήν την οδό. Το GPR30, ένα ορφανό μέλος της υπερ-οικογένειας υποδοχέα συζευγμένου με πρωτεΐνη G, έχει αποδειχθεί ότι δεσμεύει τα οιστρογόνα (45, 47) και διεγείρει τον πολλαπλασιασμό και την εισβολή των κυττάρων του καρκίνου του ενδομητρίου αυξάνοντας την παραγωγή και τη δραστηριότητα των MMP-2 και MMP-9 μέσω το μονοπάτι MEK/ERK MAPK (49, 51).

3. Επιγενετική οδός. αναδυόμενα στοιχεία υποστηρίζουν τη συμμετοχή της μεθυλίωσης του DNA στη σηματοδότηση οιστρογόνων. Η ελαττωματική αρχιτεκτονική χρωματίνης στον τόπο στόχου ER μπορεί να έχει βασικό ρόλο στην πολλαπλασιαστική νόσο του ενδομητρίου (55, 58). Σε αντίθεση με τον καρκίνο του μαστού όπου η αυξημένη μεθυλίωση του ESR1 DNA έχει περιγραφεί ως προαγωγείς που σχετίζονται με την ηλικία. ανεξάρτητη ηλικιακή υπερμεθυλίωση των προαγωγών ESR1 και PRB έχει αναφερθεί στο 90% της ΕΚ (59, 61). Επιπλέον, η υπομεθυλίωση με επακόλουθη ενεργοποίηση των οιστρογόνων κατάντη PAX2 έχει περιγραφεί στην ΕΚ και σχετίζεται με αυξημένη ανάπτυξη όγκου in vivo (72, 76).

4. Μεταλλαξιογενής οδός. Η γονοτοξικότητα που σχετίζεται με τα οιστρογόνα και η έναρξη του όγκου στο ενδομήτριο έχουν προταθεί ως συνέπεια της μεταβολικής ενεργοποίησης σε κατεχόμενες-οιστρογόνα και ημικινολόνες και κινολόνες (44, 48). Αρκετές σειρές στοιχείων έχουν δείξει ότι το 4-υδροξυλιωμένο οιστρογόνο, που καταλύεται από το κυτόχρωμα P450 1B1 είναι ικανό να προκαλέσει βλάβη στο DNA (49,51). Αντίθετα, ο κύριος ηπατικός και εξωηπατικός μεταβολισμός του E2 που καταλύεται από τα ένζυμα P450 3A και 1A οδηγεί κυρίως σε μη τοξικό 2-υδροξυλιωμένο οιστρογόνο (53, 54). Είναι ενδιαφέρον ότι πρόσφατες μελέτες έχουν παρατηρήσει αύξηση των καρκινογόνων οιστρογόνων της κατεχόμενης με παρατεταμένη μη αμφισβητούμενη έκθεση στα οιστρογόνα, η οποία σχετίζεται με βλάβη του DNA σε μια συγκεκριμένη περιοχή του DNA (κωδικόνιο 130/131) στο PTEN, όπου συχνά έχουν βρεθεί μεταλλάξεις στην ΕΚ (81, 87).

4.7.2 Προγεστερόνη

Η προγεστερόνη είναι μια στεροειδής ορμόνη απαραίτητη για το συντονισμό της φυσιολογικής φυσιολογίας της γυναικείας αναπαραγωγής (65, 67). Σε μη έγκυες

γυναίκες, εκκρίνεται από το ωχρό σωματίο των ωοθηκών που αναπτύσσεται μετά την ωορρηξία. Η προγεστερόνη έχει ποικίλες επιδράσεις στους αναπαραγωγικούς ιστούς, καθώς και σε διαφορετικούς τύπους κυττάρων στον ίδιο ιστό. Ο προστατευτικός ρόλος έναντι της ΕΚ έχει καθιερωθεί, ωστόσο η προγεστερόνη προάγει την ανάπτυξη και την ανάπτυξη του καρκίνου του μαστού και της μήτρας με ινομώματα (77, 79).

Αυτό το μοναδικό ρυθμιστικό αποτέλεσμα μπορεί να εξηγηθεί από την τοπογραφική κατανομή του προγεστερόνου σπάνιος συγγενικός υποδοχέας στο ενδομήτριο όπου τόσο τα επιθηλιακά όσο και τα στρωματικά διαμερίσματα εκφράζουν PR μαζί με τη σχετική ενδοκρινική/παρακρινή διασταύρωση (Kim et al., 2013). Η ανεπιθύμητη επίδραση των οιστρογόνων που παρατηρήθηκε στην ΕΚ και στην προηγούμενη υπερπλασία σχετίζεται με μη φυσιολογική υπερανάπτυξη των ενδομητρικών αδένων σε σχέση με το στρώμα. Ο ρόλος του στρώματος στην αντιπολλαπλασιαστική δράση της προγεστερόνης στο επιθήλιο του ενδομητρίου έχει απεικονιστεί σε μια μελέτη ανασυνδυασμού ιστών που χρησιμοποιεί ποντίκια PR knockout (PRKO), που αποδεικνύεται ότι δεν είναι ευαίσθητα στην ανασταλτική δράση της προγεστερόνης ή της υπερπλασίας του ενδομητρίου που προκαλείται από οιστρογόνα (83,88).

Σε ένα άλλο μοντέλο ποντικού *grflox/flox/Wnt7A-Cre+*, με επιλεκτική απενεργοποίηση της ενδομήτριας επιθηλιακής PR, η προγεστερόνη απέτυχε να αναστείλει τον επιθηλιακό πολλαπλασιασμό που προκαλείται από οιστρογόνα. Είναι ενδιαφέρον ότι το επιθηλιακό PR- μηδενικό ενδομήτριο έδειξε ελαττωματική στρωματική αποφυλοποίηση λόγω της απώλειας της έκφρασης του ινδικού σκαντζόχοιρου στα επιθηλιακά κύτταρα (91). Έτσι, προτάθηκαν τρεις πιθανοί μηχανισμοί για την εξήγηση του ανταγωνισμού προγεστερόνης-οιστρογόνου:

1. Η προγεστερόνη μειώνει την έκφραση ERα και στη συνέχεια επηρεάζει τη μεταγραφή γονιδίου (88).
2. Η προγεστερόνη εμποδίζει την παραγωγή αυξητικών παραγόντων από στρωματικά κύτταρα μέσω ενός μεταγραφικού παράγοντα που ονομάζεται Hand2. Το Hand2 καταστέλλει τους αυξητικούς παράγοντες των ινοβλαστών οι οποίοι λειτουργούν ως

παρακρινικοί μεσολαβητές για να προκαλέσουν πολλαπλασιασμό του επιθηλίου ως απάντηση στα οιστρογόνα (81).

3. Η προγεστερόνη αναστέλλει την απόπτωση των ενδομητρικών επιθηλιακών κυττάρων μέσω δράσης PR σε στρωματικά κύτταρα (99).

Συνολικά, είναι προφανές ότι υπάρχει μια συντονισμένη και οικεία αλληλεπίδραση μεταξύ επιθηλιακών και στρωματικών κυττάρων που είναι απαραίτητη για τον πολλαπλασιασμό, την αναδιαμόρφωση και την αποβολή του ενδομητρίου ως απόκριση στα οιστρογόνα και την προγεστερόνη.

4.7.3 Ανδρογόνο

Τα ανδρογόνα είναι ορμόνες που παράγονται, τόσο από τα επινεφρίδια όσο και από τα θερμικά κύτταρα των ωοθηκών στις γυναίκες. Το 50% της τεστοστερόνης παράγεται από τις ωοθήκες και τα επινεφρίδια και απελευθερώνεται απευθείας στην κυκλοφορία του αίματος. Το άλλο 50% προέρχεται από τη μετατροπή των ανδρογόνων των επινεφριδίων σε τεστοστερόνη σε άλλα μέρη του σώματος (78, 81). Τα επινεφρίδια παράγουν προανδρογόνα. αφυδροεπιανδροστερόνη (DHEA) και δεϋδροεπιανδροστερόνη θειική (DHEAS) που αποτελούν την κύρια πηγή παραγωγής τεστοστερόνης και οιστρογόνων μετά την εμμηνόπαυση (72, 73).

Ιστορικά τα ανδρογόνα χρησιμοποιήθηκαν για τη βελτίωση διαφόρων γυναικολογικών διαταραχών. αυτό ήταν ένα πεδίο συζήτησης τις τελευταίες οκτώ δεκαετίες. Παρά τις παρενέργειες της παρενόχλησης, η συνθετική χορήγηση τεστοστερόνης σε δυσλειτουργική αιμορραγία της μήτρας, δυσμηνόρροια και σεξουαλική δυσλειτουργία στην εμμηνόπαυση δεν έχει διακοπεί εντελώς (33, 36). Στις αρχές της δεκαετίας του 1990, το DHEA εισήχθη ως θεραπευτική επιλογή για τα συμπτώματα PM (41, 43). Είναι σημαντικό ότι η χορήγηση ανδρογόνων σε υγιείς γυναίκες δεν φαίνεται να σχετίζεται με υπερπλαστικό ή κακοήγη μετασχηματισμό του ενδομητρίου (45).

Πρόσφατες αναφορές έχουν δείξει έναν επίμονο ατροφικό φαινότυπο στο PM ενδομήτριο μετά από 52 εβδομάδες τοπικής ή στοματικής θεραπείας με DHEA (58).

Άλλες μελέτες έχουν αναφέρει παρόμοιες ατροφικές επιδράσεις στο ενδομήτριο των γυναικών στη διαδερμική τεστοστερόνη (58, 59). Ο ενδομητρικός ιστός από τρανσέξουαλ σε υψηλή δόση τεστοστερόνης για τουλάχιστον τρία χρόνια πριν από υστερεκτομή έδειξε ατροφικούς αδένες με χαμηλή έκφραση ki67 (74, 77). Αρκετές μελέτες έχουν δείξει αυξημένο επίπεδο ανδρογόνων που κυκλοφορούν σε ασθενείς με καρκίνο του ενδομητρίου σε σύγκριση με τα φυσιολογικά PM, ωστόσο, η συσχέτιση των επιπέδων των ανδρογόνων που κυκλοφορούν με τον κίνδυνο του καρκίνου του ενδομητρίου δεν διατηρήθηκε μετά την προσαρμογή τους, κυκλοφορούν ή τοπικά επίπεδα οιστρογόνων (Allen et al., 2008). Υπάρχουν δύο τρόποι που προτείνονται για τη ρύθμιση της επίδρασης των ανδρογόνων στον ενδομητρικό ιστό:

1. Οδός ανδρογόνου: διαφορετικά ανδρογόνα συνδέονται με υποδοχείς ανδρογόνων με διαφορετική απόδοση και ελέγχουν τη μεταγραφή συγκεκριμένων γονιδίων.
2. Οιστρογονική οδός: τα ανδρογόνα αρωματίζονται σε οιστρογόνα ή μεταβολίζονται σε ενώσεις που δεσμεύουν εύκολα τα ER και προκαλούν μεταγραφή μιτογόνων γονιδίων.

Σε αντίθεση με το κανονικό ενδομήτριο, στον καρκίνο του ενδομητρίου, η κυριαρχία της δεύτερης οδού έχει τεθεί, με βάση τους ακόλουθους λόγους: την αφθονία της τοπικής αρωματάσης στο ενδομήτριο (69), υψηλά ένζυμα αλδοκετορεδουκτάσης (82) στα νεοπλασματικά ενδομητρικά κύτταρα και υψηλότερη συγγένεια οιστρογόνων με τους συγγενείς τους υποδοχείς σε σύγκριση με τα ανδρογόνα με AR. Οι αναδυόμενες αναφορές έχουν δείξει ότι η AR είναι θετικός προγνωστικός δείκτης και η απώλεια AR σχετίζεται με μικρότερη επιβίωση χωρίς ασθένειες (98), επομένως μια ενεργός/ άθικτη ανδρογόνος οδός ως θεραπευτικός στόχος για την ΕΚ απαιτεί περαιτέρω έρευνα.

5. ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5^ο – ΕΠΙΛΟΓΟΣ - ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Σύμφωνα με όσα αναφέρθηκαν παραπάνω, θα λέγαμε πως η ενδομητρίωση επηρεάζει τουλάχιστον μία στις 10 γυναίκες. Προκαλεί επώδυνες περιόδους και, σε ορισμένες περιπτώσεις, υπογονιμότητα. Τα συμπτώματα της ενδομητρίωσης περιλαμβάνουν, οξύ πόνο κατά την περίοδο της γυναίκας, πόνο κατά τη συνουσία και υπερβολική κολπική αιμορραγία. Η ενδομητρίωση διαγιγνώσκεται με πυελική εξέταση, υπερηχογράφημα ή λαπαροσκόπηση.

Αυτή η κατάσταση συμβαίνει όταν ο ιστός που κανονικά ευθυγραμμίζει το εσωτερικό της μήτρας μεγαλώνει έξω από αυτήν. Η ακριβής αιτία της ενδομητρίωσης δεν είναι γνωστή, αλλά οι περισσότερες θεωρίες επικεντρώνονται στον τρόπο λειτουργίας των κυττάρων, των ορμονών και του ανοσοποιητικού συστήματος. Δεδομένου ότι η ενδομητρίωση σχετίζεται με τον τρόπο λειτουργίας των κυττάρων και των ορμονών σας, είναι φυσικό να πιστεύει κανείς ότι μπορεί να σχετίζεται με τον καρκίνο, αλλά αυτό δεν συμβαίνει.

Η ενδομητρίωση δεν αυξάνει απαραίτητα τον κίνδυνο καρκίνου. Δεν υπάρχει έρευνα που να συνδέει τα δύο μαζί. Στην πραγματικότητα, η ενδομητρίωση δεν ενέχει αυξημένο κίνδυνο ούτε για τους περισσότερους άλλους τύπους γυναικολογικού καρκίνου. Αυτό περιλαμβάνει τον καρκίνο του ενδομητρίου, παρά τα συνδεδεμένα ονόματα. Και δεν υπάρχει κανένα γενετικό χαρακτηριστικό που να σχετίζεται με την ενδομητρίωση που θα μπορούσε να οδηγήσει σε καρκίνο. Ορισμένοι σπάνιοι τύποι καρκίνου των ωοθηκών, όπως ο καρκίνος των ωοθηκών με σαφή κύτταρα και ο καρκίνος των ωοθηκών με ενδομητριοειδή, είναι πιο συχνές σε γυναίκες με ενδομητρίωση. Αλλά ακόμη και με αυτούς τους τύπους καρκίνου, ο κίνδυνος εξακολουθεί να είναι χαμηλότερος από 1%.

Ανάλογα με τη σοβαρότητα των συμπτωμάτων και τους στόχους του ασθενούς, η ενδομητρίωση μπορεί να αντιμετωπιστεί με φάρμακα ή χειρουργική επέμβαση. Συχνά ορμονικά αντισυλληπτικά όπως αντισυλληπτικά χάπια, έμπλαστρα και κολπικοί δακτύλιοι μπορούν να βοηθήσουν στον έλεγχο των ορμονών που είναι υπεύθυνες για τη συσσώρευση ενδομητρικού ιστού κάθε μήνα.

Αυτό όχι μόνο διευκολύνει τον πόνο που προκαλείται από ενδομητρίωση, αλλά μπορεί επίσης να βοηθήσει στη μείωση του κινδύνου καρκίνου των ωοθηκών. Οτιδήποτε σταματά την ωορρηξία για κάποιο χρονικό διάστημα μπορεί να σας βοηθήσει να μειώσετε τον κίνδυνο καρκίνου των ωοθηκών, επειδή όσο λιγότερα ωορρηξία έχετε, τόσο λιγότερες ορμόνες εκτίθενται. Σε ορισμένες περιπτώσεις, τα χάπια ελέγχου των γεννήσεων μπορεί να αυξήσουν ελαφρώς τον κίνδυνο για καρκίνο του μαστού. Ωστόσο, ως γενικό συμπέρασμα, οι γυναίκες με ενδομητρίωση δεν χρειάζεται να ανησυχούν για αυξημένο κίνδυνο καρκίνου. Αντ' αυτού, θα πρέπει απλώς να επικεντρωθούν στη θεραπεία της ενδομητρίωσης και στην ανακούφιση των συμπτωμάτων τους.

Βιβλιογραφία

1. Giudice LC, Kao LC. Endometriosis. *Lancet*. 2004;364(9447):1789–99.
2. Nisolle M, Donnez J. Peritoneal endometriosis, ovarian endometriosis, and adenomyotic nodules of the rectovaginal septum are three different entities. *Fertil Steril*. 1997;68(4):585–96.
3. Farland LV, Shah DK, Kvaskoff M, Zondervan K, Missmer SA. Epidemiological and Clinical Risk Factors for Endometriosis. In: D’Hooghe T, editor. *Biomarkers for Endometriosis*. Springer Science; New York: 2015.
4. Anaf V, Simon P, El Nakadi I, Fayt I, Simonart T, Buxant F, et al. Hyperalgesia, nerve infiltration and nerve growth factor expression in deep adenomyotic nodules, peritoneal and ovarian endometriosis. *Hum Reprod*. 2002; 17:1895–900.
5. Wang G, Tokushige N, Markham R, Fraser IS. Rich innervation of deep infiltrating endometriosis. *Hum Reprod*. 2009; 24:827–34.
6. Berkley KJ, Rapkin AJ, Papka RE. The pains of endometriosis. *Science*. 2005; 308:1587–9
7. Bulun SE. Endometriosis. *N Engl J Med*. 2009 Jan 15;360(3):268–79.
8. Ferguson BR, Bennington JL, Haber SL. Histochemistry of mucosubstances and histology of mixed mullerian pelvic lymph node glandular inclusions: evidence for histogenesis by mullerian metaplasia of coelomic epithelium. *Obstet Gynecol*. 1969; 33:617–25
9. Sampson JA. Metastatic or embolic endometriosis due to menstrual dissemination of endometrial tissue into the venous circulation. *Am J Pathol*. 1927; 3:93–109
10. Carter JE. Combined hysteroscopic and laparoscopic findings in patients with chronic pelvic pain. *J Am Assoc Gynecol Laparosc*. 1994; 2:43–47
- 11* Nnoaham KE, Hummelshoj L, Webster P, d’Hooghe T, de Cicco Nardone F, de Cicco Nardone C, Jenkinson C, Kennedy SH, Zondervan KT. World Endometriosis Research Foundation Global Study of Women’s Health consortium. Impact of endometriosis on quality of life and work productivity: a multicenter study across ten countries. *Fertil Steril*. 2011 Aug;96(2):366–373.e8.
12. Greene R, Stratton P, Cleary SD, Ballweg ML, Sinaii N. Diagnostic experience among 4,334 women reporting surgically diagnosed endometriosis. *Fertil Steril*. 2009; 91:32–9.

13. Dun EC, Kho KA, Morozov VV, Kearney S, Zurawin JL, Nezhat CH. Endometriosis in adolescents. *JSLs*. 2015;19(2)
14. Laufer MR. Current approaches to optimizing the treatment of endometriosis in adolescents. *Gynecol Obstet Invest*. 2008;66(Suppl 1):19–27.
15. Sinaii N, Plumb K, Cotton L, Lambert A, Kennedy S, Zondervan K, Stratton P. Differences in characteristics among 1,000 women with endometriosis based on extent of disease. *Fertil Steril*. 2008;89(3):538–45
16. American Society for Reproductive Medicine. Revised American Society for Reproductive Medicine classification of endometriosis: 1996. *Fertil Steril*. 1997;67:817–21
- 17* Missmer SA, Hankinson SE, Spiegelman D, Barbieri RL, Marshall LM, Hunter DJ. Incidence of Laparoscopically Confirmed Endometriosis by Demographic, Anthropometric, and Lifestyle Factors. *American Journal of Epidemiology*. 2004;160(8):784–96. This study provides incidence measures of laproscopically-confirmed endometriosis in a large cohort of women which avoids biases inherent in hospital based studies or the misclassification of self-report.
18. Darrow SL, Vena JE, Batt RE, Zielezny MA, Michalek AM, Sharon S. Menstrual Cycle Characteristics and the Risk of Endometriosis. *Epidemiology*. 1993;4(2):135–42
19. Matalliotakis I, Cakmak H, Fragouli Y, Goumenou A, Mahutte N, Arici A. Epidemiological characteristics in women with and without endometriosis in the Yale series. *Archives of Gynecology and Obstetrics*. 2008;277(5):389–93
20. Missmer S, Hankinson S, Spiegelman D, Barbieri R, Malspeis S, Willett W, Hunter D. Reproductive history and endometriosis among premenopausal women. *Obstet Gynecol*. 2004;104(5 Pt 1):965–74
21. Moen MH, Schei B. Epidemiology of endometriosis in a Norwegian county. *Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica*. 1997;76(6):559–562
22. Cramer DW, Wilson E, Stillman RJ, et al. The relation of endometriosis to menstrual characteristics, smoking, and exercise. *JAMA*. 1986;255(14):1904–8
23. Sangi-Haghpeykar H, Poindexter Ar. Epidemiology of endometriosis among parous women. *Obstet Gynecol*. 1995;85(6):983–92
24. Candiani G, Danesino V, Gastaldi A, Parazzini F, Ferraroni M. Reproductive and menstrual factors and risk of peritoneal and ovarian endometriosis. *Fertil Steril*. 1991;56(2):230–4

25. Parazzini F. Risk factors for pelvic endometriosis in women with pelvic pain or infertility: Gruppo Italiano per lo Studio dell' endometriosi. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 1999;83(2):195–9
26. Peterson CM, Johnstone EB, Hammoud AO, Stanford JB, Varner MW, Kennedy A, Chen Z, Sun L, Fujimoto VY, Hediger ML, Buck Louis GM. Risk factors associated with endometriosis: importance of study population for characterizing disease in the ENDO Study. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2013;208(6) 451.e451–451.e411
27. Vercellini P, Eskenazi B, Consonni D, Somigliana E, Parazzini F, Abbiati A, et al. Oral contraceptives and risk of endometriosis: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2011;17(2):159–70
28. Apter D, Reinilä M, Vihko R. Some endocrine characteristics of early menarche, a risk factor for breast cancer, are preserved into adulthood. *International Journal of Cancer*. 1989;44(5):783–7.
29. Macmahon B, Trichopoulos D, Brown J, Andersen AP, Cole P, Dewaard F, Kauraniemi T, Polychronopoulou A, Ravnihar B, Stormby N, Westlund K. Age at menarche, urine estrogens and breast cancer risk. *International Journal of Cancer*. 1982;30(4):427–31
30. Moore JW, Key TJA, Wang DY, Bulbrook RD, Hayward JL, Takatani O. Blood concentrations of estradiol and sex hormone-binding globulin in relation to age at menarche in premenopausal British and Japanese women. *Breast Cancer Research and Treatment*. 1991;18(1):S47–S50
31. Bernstein L, Pike M, Ross R, Judd H, Brown J, Henderson B. Estrogen and sex hormone-binding globulin levels in nulliparous and parous women. *J Natl Cancer Inst*. 1985;74(4):741–5
32. Dorgan JF, Reichman ME, Judd JT, Brown C, Longcope C, Schatzkin A, Campbell WS, Franz C, Kahle L, Taylor PR. Relationships of age and reproductive characteristics with plasma estrogens and androgens in premenopausal women. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*. 1995;4(4):381–6
33. Signorello LB, Harlow BL, Cramer DW, Spiegelman D, Hill JA. Epidemiologic determinants of endometriosis: A hospital-based case-control study. *Annals of Epidemiology*. 1997;7(4):267–74

34. Ferrero S, Anserini P, Remorgida V, Ragni N. Body mass index in endometriosis. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2005;121(1):94–8
35. Hediger ML, Hartnett HJ, Buck Louis GM. Association of endometriosis with body size and figure. *Fertility and Sterility*. 2005;84(5):1366–74
36. Parazzini F, Chiaffarino F, Surace M, Chatenoud L, Cipriani S, Chiantera V, Benzi G, Fedele L. Selected food intake and risk of endometriosis. *Human Reproduction*. 2004;19(8):1755–9
37. Vitonis AF, Baer HJ, Hankinson SE, Laufer MR, Missmer SA. A prospective study of body size during childhood and early adulthood and the incidence of endometriosis. *Human Reproduction*. 2010;25(5):1325–34
38. Shah DK, Correia KF, Vitonis AF, Missmer SA. Body size and endometriosis: results from 20 years of follow-up within the Nurses' Health Study II prospective cohort. *Hum Reprod*. 2013;28(7):1783–92
39. Zondervan KT, Cardon LR, Kennedy SH. What makes a good case-control study? Design issues for complex traits such as endometriosis. *Hum Reprod*. 2002 Jun;17(6):1415–23
40. Cramer DW, Missmer SA. The epidemiology of endometriosis. *Ann N Y Acad Sci*. 2002 Mar;955:11–22. discussion 34–6, 396–406
41. Chiaffarino F, Parazzini F, La Vecchia C, Ricci E, Crosignani PG. Oral contraceptive use and benign gynecologic conditions. A review. *Contraception*. 1998 Jan;57(1):11–8
42. Vaughan S, Coward JI, Bast RC, Jr, Berchuck A, Berek JS, Brenton JD, Coukos G, Crum CC, Drapkin R, Etemadmoghadam D, Friedlander M, Gabra H, Kaye SB, Lord CJ, Lengyel E, Levine DA, McNeish IA, Menon U, Mills GB, Nephew KP, Oza AM, Sood AK, Stronach EA, Walczak H, Bowtell DD, Balkwill FR. Rethinking ovarian cancer: recommendations for improving outcomes. *Nature reviews Cancer*. 2011;11(10):719–25
43. Bonoche CM, Montenegro ML, Rosa ESJC, Ferriani RA, Meola J. Endometriosis and physical exercises: a systematic review. *Reprod Biol Endocrinol*. 2014;12:4
44. Sangi-Haghpeykar H, Poindexter Ar. Epidemiology of endometriosis among parous women. *Obstet Gynecol*. 1995;85(6):983–92

45. Kvaskoff M, Bijon A, Clavel-Chapelon F, Mesrine S, Boutron-Ruault MC. Childhood and adolescent exposures and the risk of endometriosis. *Epidemiology*. 2013;24(2):261–9
46. Wolff EF, Sun L, Hediger ML, Sundaram R, Peterson CM, Chen Z, et al. In utero exposures and endometriosis: the Endometriosis, Natural History, Disease, Outcome (ENDO) Study. *Fertil Steril*. 2013;99(3):790–5
47. Buck Louis GM, Hediger ML, Pena JB. Intrauterine exposures and risk of endometriosis. *Hum Reprod*. 2007;22(12):3232–6
48. Baron JA, La Vecchia C, Levi F. The antiestrogenic effect of cigarette smoking in women. *Am J Obstet Gynecol*. 1990;162(2):502–14
49. Berube S, Marcoux S, Maheux R. Characteristics related to the prevalence of minimal or mild endometriosis in infertile women. Canadian Collaborative Group on Endometriosis. *Epidemiology*. 1998;9(5):504–10
50. Grodstein F, Goldman MB, Ryan L, Cramer DW. Relation of female infertility to consumption of caffeinated beverages. *Am J Epidemiol*. 1993 Jun 15;137(12):1353–60
51. Grodstein F, Goldman MB, Cramer DW. Infertility in women and moderate alcohol use. *Am J Public Health*. 1994;84(9):1429–32
52. Heilier JF, Donnez J, Nackers F, Rousseau R, Verougstraete V, Rosenkranz K, et al. Environmental and host-associated risk factors in endometriosis and deep endometriotic nodules: a matched case-control study. *Environ Res*. 2007;103(1):121–9
53. Matalliotakis IM, Arici A, Cakmak H, Goumenou AG, Koumantakis G, Mahutte NG. Familial aggregation of endometriosis in the Yale Series. *Arch Gynecol Obstet*. 2008;278(6):507–11
54. Parazzini F, Chiaffarino F, Surace M, Chatenoud L, Cipriani S, Chiantera V, et al. Selected food intake and risk of endometriosis. *Hum Reprod*. 2004;19(8):1755–9
55. Hemmings R, Rivard M, Olive DL, Poliquin-Fleury J, Gagne D, Hugo P, et al. Evaluation of risk factors associated with endometriosis. *Fertil Steril*. 2004;81(6):1513–21
56. Kern PA, Ranganathan S, Li C, Wood L, Ranganathan G. Adipose tissue tumor necrosis factor and interleukin-6 expression in human obesity and insulin resistance. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2001;280(5):E745–
57. Shephard RJ. Cytokine responses to physical activity, with particular reference to IL-6: sources, actions, and clinical implications. *Crit Rev Immunol*. 2002;22(3):165–182

58. Weisberg SP, McCann D, Desai M, Rosenbaum M, Leibel RL, Ferrante AW., Jr Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J Clin Invest.* 2003;112(12):1796–1808
59. Hotamisligil GS, Arner P, Caro JF, Atkinson RL, Spiegelman BM. Increased adipose tissue expression of tumor necrosis factor- α in human obesity and insulin resistance. *J Clin Invest.* 1995;95(5):2409–2415
60. Baer DJ, Judd JT, Clevidence BA, Tracy RP. Dietary fatty acids affect plasma markers of inflammation in healthy men fed controlled diets: a randomized crossover study. *The American Journal of Clinical Nutrition.* 2004;79(6):969–73
61. Missmer SA, Chavarro JE, Malspeis S, Bertone-Johnson ER, Hornstein MD, Spiegelman D, Barbieri RL, Willett WC, Hankinson SE. A prospective study of dietary fat consumption and endometriosis risk. *Human Reproduction.* 2010;25(6):1528–35
62. Tsuchiya M, Miura T, Hanaoka T, Iwasaki M, Sasaki H, Tanaka T, Nakao H, Katoh T, Ikenoue T, Kabuto M, Tsugane S. Effect of soy isoflavones on endometriosis: interaction with estrogen receptor 2 gene polymorphism. *Epidemiology.* 2007 May;18(3):402–8
63. Merritt MA, Cramer DW, Missmer SA, Vitonis AF, Titus LJ, Terry KL. Dietary fat intake and risk of epithelial ovarian cancer by tumour histology. *Br J Cancer.* 2014;110(5):1392–1401
64. Olsen CM, Bain CJ, Jordan SJ, Nagle CM, Green AC, Whiteman DC, Webb PM. Australian Ovarian Cancer Study G. Recreational physical activity and epithelial ovarian cancer: a case-control study, systematic review, and meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2007;16(11):2321–30
65. Parazzini F, Viganò P, Candiani M, Fedele L. Diet and endometriosis risk: a literature review. *Reprod Biomed Online.* 2013;26(4):323–36
66. Kennedy S, Bergqvist A, Chapron C, D'Hooghe T, Dunselman G, Greb R, Hummelshoj L, Prentice A, Saridogan E. ESHRE Special Interest Group for Endometriosis and Endometrium Guideline Development Group. ESHRE guideline for the diagnosis and treatment of endometriosis. *Hum Reprod.* 2005;20(10):2698–704
67. Moore J, Copley S, Morris J, Lindsell D, Golding S, Kennedy S. A systematic review of the accuracy of ultrasound in the diagnosis of endometriosis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2002;20:630–4

68. Bazot M, Thomassin I, Hourani R, Cortez A, Darai E. Diagnostic accuracy of transvaginal sonography for deep pelvic endometriosis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2004;24:180–5
69. Bazot M, Lafont C, Rouzier R, Roseau G, Thomassin-Naggara I, Darai E. Diagnostic accuracy of physical examination, transvaginal sonography, rectal endoscopic sonography, and magnetic resonance imaging to diagnose deep infiltrating endometriosis. *Fertil Steril.* 2009;92:1825–33
70. Dessole S, Farina M, Rubattu G, Cosmi E, Ambrosini G, Nardelli GB. Sonovaginography is a new technique for assessing rectovaginal endometriosis. *Fertil Steril.* 2003;79:1023–7
71. Dunselman GA, Vermeulen N, Becker C, Calhaz-Jorge C, D'Hooghe T, De Bie B, Heikinheimo O, Horne AW, Kiesel L, Nap A, Prentice A, Saridogan E, Soriano D, Nelen W. European Society of Human Reproduction and Embryology ESHRE guideline: management of women with endometriosis. *Hum Reprod.* 2014;29(3):400–12
- 72** Nisenblat V, Bossuyt PM, Shaikh R, Farquhar C, Jordan V, Scheffers CS, Mol BW, Johnson N, Hull ML. Blood biomarkers for the non-invasive diagnosis of endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016 May 1;(5):CD012179. doi: 10.1002/14651858.CD012179. This is a comprehensive review of potential non-invasive tests (primarily blood biomarkers) for endometriosis
- 73** Fassbender A, Vodolazkaia A, Saunders P, Lebovic D, Waelkens E, De Moor B, D'Hooghe T. Biomarkers of endometriosis. *Fertil Steril.* 2013;15;99(4):1135–45. This review discusses the diagnostic performance of peripheral blood biomarkers and endometrial nerve density in identifying women with endometriosis.
74. Vodolazkaia A, El-Aalamat Y, Popovic D, Mihalyi A, Bossuyt X, Kyama CM, Fassbender A, Bokor A, Schols D, Huskens D, Meuleman C, Peeraer K, Tomassetti C, Gevaert O, Waelkens E, Kasran A, De Moor B, D'Hooghe TM. Evaluation of a panel of 28 biomarkers for the non-invasive diagnosis of endometriosis. *Hum Reprod.* 2012;27(9):2698–711
75. May KE, Villar J, Kirtley S, Kennedy SH, Becker CM. Endometrial alterations in endometriosis: a systematic review of putative biomarkers. *Hum Reprod Update.* 2011;17(5):637–53

76. Pan Q, Luo X, Toloubeydokhti T, Chegini N. The expression profile of micro-RNA in endometrium and endometriosis and the influence of ovarian steroids on their expression. *Mol Hum Reprod.* 2007;13:797–806
77. Othman Eel D, Hornung D, Al-Hendy A. Biomarkers of endometriosis. *Expert Opin Med Diagn.* 2008;2:741–52
78. Lessey BA, Young SL. Integrins and other cell adhesion molecules in endometrium and endometriosis. *Semin Reprod Endocrinol.* 1997;15(3):291–9
79. Witz CA. Cell adhesion molecules and endometriosis. *Semin Reprod Med.* 2003 May;21(2):173–82
80. Umezawa M, Saito Y, Tanaka-Hattori N, Takeda K, Ihara T, Sugamata M. Expression profile of extracellular matrix and adhesion molecules in the development of endometriosis in a mouse model. *Reprod Sci.* 2012 Dec;19(12):1365–72. doi: 10.1177/1933719112450340. Epub 2012 Aug 7
81. Taylor RN, Lebovic DI, Mueller MD. Angiogenic factors in endometriosis. *Ann NY Acad Sci.* 2002;955:89–100
82. Becker CM, D'Amato RJ. Angiogenesis and antiangiogenic therapy in endometriosis. *Microvasc Res.* 2007;74:121–30
83. Kyama CM, Mihalyi A, Gevaert O, Waelkens E, Simsa P, Van de Plas R, et al. Evaluation of endometrial biomarkers for semi-invasive diagnosis of endometriosis. *Fertil Steril.* 2011;95:1338–43
84. Chan RWS, et al. Clonogenicity of human endometrial epithelial and stromal cells. *Biol Reprod.* 2004;70:1738–50
85. Du H, Taylor HS. Contribution of bone marrow-derived stem cells to endometrium and endometriosis. *Stem Cells.* 2007;25:2082–6
86. Tai MH, Chang CC, Kiupel M, Webster JD, Olson LK, Trosko JE. Oct4 expression in adult human stem cells: evidence in support of the stem cell theory of carcinogenesis. *Carcinogenesis.* 2005;26:495–502
87. Painter JN, Anderson CA, Nyholt DR, Macgregor S, Lin J, Lee SH, Lambert A, Zhao ZZ, Roseman F, Guo Q, et al. Genome-wide association study identifies a locus at 7p15.2 associated with endometriosis. *Nat Genet.* 2011;43:51–4
88. Browne AS, Yu J, Huang RP, Francisco AM, Sidell N, Taylor RN. Proteomic identification of neurotrophins in the eutopic endometrium of women with endometriosis. *Fertil Steril.* 2012;98:713–9

89. Liu H, Wang J, Wang H, Tang N, Li Y, Zhang Y, Hao T. Correlation between matrix metalloproteinase-9 and endometriosis. *Int J Clin Exp Pathol*. 2015 Oct 1;8(10):13399–404. eCollection 2015
90. Yang H, Liu J, Fan Y, Guo Q, Ge L, Yu N, Zheng X, Dou Y, Zheng S. Associations between various possible promoter polymorphisms of MMPs genes and endometriosis risk: a meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2016 Oct;205:174–88. doi: 10.1016/j.ejogrb.2016.08.015. Epub 2016 Aug 12
91. Zito G, Luppi S, Giolo E, Martinelli M, Venturin I, Di Lorenzo G, Ricci G. Medical treatments for endometriosis-associated pelvic pain. *Biomed Res Int*. 2014;014:191967. doi: 10.1155/2014/191967. Epub 2014 Aug 7
92. Angioni S, Cofelice V, Pontis A, Tinelli R, Socolov R. New trends of progestins treatment of endometriosis. *Gynecol Endocrinol*. 2014 Nov;30(11):769–73.
93. Andres Mde P, Lopes LA, Baracat EC, Podgaec S. Dienogest in the treatment of endometriosis: systematic review. *Arch Gynecol Obstet*. 2015;292(3):523–9
94. Granese R, Perino A, Calagna G, Saitta S, De Franciscis P, Colacurci N, Triolo O, Cucinella G. Gonadotrophin-releasing hormone analogue or dienogest plus estradiol valerate to prevent pain recurrence after laparoscopic surgery for endometriosis: a multi-center randomized trial. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2015;94(6):637–45
95. Champaneria R, Abedin P, Daniels J, Balogun M, Khan KS. Ultrasound scan and magnetic resonance imaging for the diagnosis of adenomyosis: systematic review comparing test accuracy. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2010;89(11):1374–
96. Posadzka E, Jach R, Pityński K, Jablonski MJ. Treatment efficacy for pain complaints in women with endometriosis of the lesser pelvis after laparoscopic electroablation vs. CO2 laser ablation. *Lasers Med Sci*. 2015;30(1):147–52
97. de Ziegler Dominique, Borghese Bruno, Chapron Charles. Endometriosis and infertility: pathophysiology and management. *Lancet*. 2010;376:730–8
98. Jacobson TZ, Duffy JM, Barlow D, Farquhar C, Koninckx PR, Olive D. Laparoscopic surgery for subfertility associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010:CD001398
99. D'Hooghe TM, Nugent NP, Cuneo S, Chai DC, Deer F, Debrock S, Kyama CM, Mihalyi A, Mwenda JM. Recombinant human TNFRSF1A (r-hTBP1) inhibits the development of endometriosis in baboons: a prospective, randomized, placebo- and drug-controlled study. *Biol Reprod*. 2006;74(1):131–6

