

Endometriozia i proces nowotworowy

Endometriosis and the neoplastic process

Эндометриоз и опухолевый процесс

Katedra i Klinika Ginekologii, Ginekologii Onkologicznej i Endokrynologii Ginekologicznej, Gdański Uniwersytet Medyczny.

Kierownik Katedry i Kliniki: dr hab. n. med. Dariusz Wydra

Correspondence to: Katedra i Klinika Ginekologii, Ginekologii Onkologicznej i Endokrynologii Ginekologicznej,

Gdański Uniwersytet Medyczny, ul. Kliniczna 1 A, 80-401 Gdańsk, tel.: 58 349 34 36, e-mail: jacek.sznurkowski@gumed.edu.pl

Source of financing: Department own sources

Streszczenie

Endometriozia to łagodny proces rozrostowy, w którym tkanki błony śluzowej macicy występują ekotopowo. Schorzenie kojarzone jest powszechnie z niepłodnością oraz z bólem. Mała jest świadomość podobieństw endometriozy do procesu nowotworowego oraz zagrożeń onkologicznych związanych z jej występowaniem. Od 1925 roku, kiedy Sampson jako pierwszy zwrócił uwagę, że endometriozia może przekształcić się w zmianę złośliwą, w literaturze medycznej pojawiły się liczne publikacje obszernie dokumentujące związek gruczolistości z nowotworami, a w szczególności z rakiem jajnika. Celem pracy było zbadanie powiązań endometriozy z procesem nowotworowym poprzez przeszukanie angielskiego piśmiennictwa medycznego pod kątem dowodów epidemiologicznych na związek endometriozy z rakiem, porównania cech kliniczno-patologicznych endometriozy i raka oraz porównanie cech molekularnych i genetycznych endometriozy z cechami „fenotypu raka” zdefiniowanymi przez Hanahana i Weinberga w publikacji zatytułowanej *The hallmarks of cancer*. Zebrano liczne dowody dużego podobieństwa endometriozy do procesu nowotworowego, związku z transformacją złośliwą oraz ze zwiększonym ryzykiem raka i innych nowotworów złośliwych. Nie jest jasne, czy zmiany endometriotyczne mogą bezpośrednio ulegać przemianie złośliwej, z etapem pośrednim, tzw. atypowej endometriozy, czy też endometriozia oraz rak posiadają wyłącznie wspólne początkowe, antecendentne mechanizmy i/lub czynniki predysponujące (np. genetyczną podatność, wrażliwość na ekspozycję toksynami środowiskowymi) z oczywistą dywergencją w przebiegu molekularnym. Występowanie endometriozy niewątpliwie stwarza zagrożenie onkologiczne, którego źródło powinno być wyjaśnione poprzez dalsze badania genetyczne i molekularne.

Słowa kluczowe: endometriozia, rak, rak jajnika, rak jasnokomórkowy, transformacja nowotworowa

Summary

Endometriosis is a benign proliferative process, where tissues of the uterine mucosa are present ectopically, generally manifesting by infertility and pain. Awareness of similarity between endometriosis and neoplastic process, as well as of oncological risk associated therewith is low. Since 1925, when Sampson was the first to highlight the fact that endometriosis may transform into a malignant lesion, several papers appeared in the medical literature extensively documenting the correlation between endometriosis and tumors, in particular with ovarian cancer. The aim of this paper was to examine correlations linking endometriosis with the neoplastic process by reviewing medical literature published in English in the aspect of epidemiological evidence of endometriosis – cancer correlation, comparison of clinical-pathological features of both entities and comparison of molecular and genetic features of endometriosis with the “cancer phenotype” as defined by Hanahan and Weinberg in their paper *The hallmarks of cancer*. A large body of evidence has been collected documenting similarity of endometriosis to the neoplastic process, its association with malignant transformation and increased risk of cancer and other malignant tumors. It is not clear, whether endometriotic lesions may undergo malignant transformation directly, indirectly with an intermediate phase, the so-called atypical endometriosis, or endometriosis and cancer possess common initial antecedent mechanisms and/or predisposing factors (e.g. genetic susceptibility, sensitivity to exposure to environmental toxins) with subsequent divergence on the molecular level. Incidence of endometriosis undoubtedly creates an oncological risk, necessitating elucidation by further genetic and molecular studies.

Key words: endometriosis, cancer, ovarian cancer, clear-cell cancer, malignant transformation

Содержание

Эндометриоз это доброкачественный процесс гиперплазии, в котором ткани слизистой оболочки матки расположены эктопно. Данное заболевание, как правило, ассоциируется с бесплодием и болью. Степень осознания сходств эндометриоза и опухолевого процесса, а также опасностей онкологического характера, связанных с его наличием, невелика. С 1925 года, когда Сампсон первым обратил внимание на то, что эндометриоз может перерождаться в злокачественную разновидность, в научной медицинский литературе появились многочисленные публикации, обширно документирующие связь аденомиоза матки с опухолями, в частности с раком яичника. Цель работы состояла в исследовании связей эндометриоза и опухолевого процесса на основании произведенного обзора англоязычной медицинской литературы с учетом наличия эпидемиологических доказательств связи эндометриоза и рака, сопоставления клинически-патологических свойств эндометриоза и рака, а также сравнения молекулярных и генетических признаков эндометриоза с признаками „фенотипа рака”, определенными Ханаханом и Вайнбергом в публикации, озаглавленной *The hallmarks of cancer*. Собрали многочисленные доказательства значительного сходства эндометриоза и опухолевого процесса, связи со злокачественным перерождением, а также с увеличенным риском образования рака и других злокачественных опухолей. Остается неясным, могут ли эндометриотические изменения подвергаться непосредственно злокачественным перерождениям, с промежуточным этапом, т.е. атипичному эндометриозу, или же эндометриоз и рак имеют исключительно общие изначальные, антецендентные механизмы и/или предрасполагающие факторы (напр. генетическая предрасположенность, чувствительность к воздействию токсинов окружающей среды) с очевидной дивергенцией в молекулярном течении. Возникновение эндометриоза несомненно вызывает онкологическую опасность, источник которой следует выяснить в процессе последующих генетических и молекулярных исследований.

Ключевые слова: эндометриоз, рак, рак яичника, светлоклеточная карцинома почки, опухолевая трансформация

WSTĘP

Endometrioza (*endometriosis* – gruczoliwość błony śluzowej macicy) po raz pierwszy została opisana w literaturze medycznej przez Rokitańskiego w drugiej połowie XIX wieku, jako obecność czynnego *endometrium* poza jamą macicy⁽¹⁾.

Do chwili obecnej terminem *endometrioza* określa się schorzenie będące łagodnym procesem rozrostowym, w którym tkanki błony śluzowej macicy występują ektopowo (poza fizjologicznym usytuowaniem). Ektopowo występujące *endometrium* charakteryzuje się strukturą histologiczną błony śluzowej macicy oraz wykazuje jej czynność.

Endometrioza pomimo 130 lat badań nadal pozostaje enigmatycznym zjawiskiem.

W ostatnich latach coraz częściej pojawia się pogląd, że może nie być „prawdziwą” chorobą, lecz heterogenną jednostką z różnymi podtypami⁽²⁾. Stwierdzono bowiem, że jedyną realnie istniejącą patologią, powstającą pod wpływem ektopowego *endometrium*, są guzy endometrialne. Wykazują one silną destrukcję otoczenia oraz możliwość transformacji nowotworowej. Każda *endometrioma* wymaga zdecydowanego leczenia chirurgicznego^(3,4). Zmiany niecystyczne traktowane są jak „choroba” tylko u kobiet z dolegliwościami o nieustalonej przyczynie (głównie w diagnostyce niepłodności i zespołów dolegliwości miednicy mniejszej). Niestety, pomimo wysiłku licznych badaczy poza samym „towarzystwem” nie udowodniono im bezpośredniego związku przyczynowo-skutkowego⁽⁵⁾.

INTRODUCTION

Endometriosis was first described in the medical literature by Rokitansky in the second half of the XIX century, as extra-uterine presence of active endometrium⁽¹⁾.

Currently, the term endometriosis denotes a benign proliferative condition, whereby tissues of the uterine mucosa exist ectopically (beyond their normal physiological location). Ectopic endometrium features histological structure and activity of normal uterine mucosa.

In spite of 130 years of research, endometriosis still remains an enigmatic phenomenon.

Recent publications increasingly often present the concept that endometriosis is not a definite nosologic entity, but rather a heterogenous group of several subtypes⁽²⁾. In fact, the sole really existing pathology developing within the ectopic endometrium are endometrial tumors. They are characterized by severe destruction of adjacent tissues and a potential for malignant transformation. Each endometriotic focus requires an aggressive surgical treatment^(3,4). Non-cystic lesions are considered pathological only in women presenting with ailments of ill-defined origin (mainly infertility and pelvic pain). Unfortunately, in spite of considerable research, apart of mere coexistence, no direct cause-effect association has been proven⁽⁵⁾.

Since 1925, when Sampson was the first to highlight possible malignant transformation of endometriosis, many papers appeared in the medical literature extensively

Od 1925 roku, kiedy Sampson⁽⁶⁾ jako pierwszy zwrócił uwagę, że endometrioza może przekształcić się w zmianę złośliwą, w literaturze medycznej pojawiły się liczne publikacje obszernie dokumentujące związek gruczolistości z nowotworami, a w szczególności z rakiem jajnika⁽⁴⁾.

DOWODY EPIDEMIOLOGICZNE NA ZWIĄZEK ENDOMETRIOZY Z RAKIEM

1. Nowotwór złośliwy jajnika może powstać bezpośrednio z endometriozy jajnikowej.

Okolo 80% raków jajnika towarzyszących endometriozie EAOC (*endometriosis-associated ovarian cancer*) rozwija się w sąsiedztwie endometriozy jajnikowej lub wychodzi bezpośrednio z jej ognisk. Pozostałe 20% EAOC towarzyszy endometriozie zlokalizowanej poza jajnikami^(7,8).

Najczęstszymi EAOC rozwijającymi się w sąsiedztwie endometriozy jajnikowej są: rak jasnokomórkowy (*clear cell*) i endometrioidalny (*endometrioid carcinoma*) jajnika, natomiast *clear-cell adenocarcinoma* i *adenosarcoma* najczęściej towarzyszą endometriozie pozagonadalnej^(7,9,10).

Ryzyko bezpośredniej złośliwej przemiany endometriozy jajnikowej wynosi 0,7-1,6% dla średniego okresu obserwacji ponad 8 lat^(11,12).

Interesujący jest niewyjaśniony do końca fakt częstszego lewostronnego występowania torbieli endometrialnych^(13,14), podobnie do raków endometrioidalnych i jasnokomórkowych jajników⁽¹⁵⁾.

2. Zwiększone ryzyko raka jajnika u kobiet z endometriozą, niezależnie od odległości zmian endometriotycznych od nowotworu.

Standaryzowany współczynnik zachorowalności na raka jajnika u kobiet w Wielkiej Brytanii wynosi 21,9 na 100 000 (0,02%), z czego 75% przypadków przypada na okres menopauzy⁽¹⁶⁾.

Jeżeli założymy, że występowanie raka jajnika nie ma związku z endometriozą, to częstość występowania endometriozy u kobiet z rakiem jajnika powinna być podobna jak w populacji ogólnej.

Częstość występowania endometriozy u kobiet z rakiem jajnika wynosi jednak 8-30%⁽¹⁷⁻¹⁹⁾. Jest to znacząca różnica w stosunku do populacji ogólnej, gdzie częstość występowania endometriozy u kobiet w wieku rozrodczym ustalono na 7-15%, a u kobiet po menopauzie – na mniej niż 2%⁽²⁰⁾. Powyższe dane korelują z wynikami badań populacji Szwedek, wskazującymi na znamienne podwyższone ryzyko raka jajnika w przypadku obecności endometriozy⁽²¹⁾.

Dodatkowo częstość występowania poszczególnych postaci histologicznych EAOC (*clear cell* – 40-55%, *endometrioid* – 20-40%, raki surowicze i śluzowe – mniej niż 10%^(8,17,22)) różni się zasadniczo od częstości typów histologicznych spotykanych w rakach jajnika wg FIGO (55% – surowicze, 13% – śluzowe, 14% – endometrioidalne, 6% – jasnokomórkowe⁽²³⁾).

documenting correlations of endometriosis with tumors, in particular with ovarian cancer⁽⁴⁾.

EPIDEMIOLOGICAL EVIDENCE FOR CORRELATION BETWEEN ENDOMETRIOSIS AND CANCER

1. Malignant tumor of the ovary may develop directly from ovarian endometriosis.

Nearly 80% of endometriosis-associated ovarian cancer (EAOC) cases develop adjacent to within foci of ovarian endometriosis. The remaining 20% coexist with endometriosis located beyond the ovaries^(7,8).

Most common EAOCs developing adjacent to ovarian endometriosis are clear-cell cancer and endometrioid cancer, while clear-cell adenocarcinoma and adenosarcoma usually accompany extragonadal endometriosis^(7,9,19).

The risk of direct malignant transformation of ovarian endometriosis is estimated at 0.7-1.6% for a mean follow-up time of over 8 years^(11,12).

An interesting and poorly understood is more frequent development of endometrial cysts on the left side^(13,14), just as endometrioid and clear-cell cancers of the ovary⁽¹⁵⁾.

2. Elevated risk of ovarian cancer in women with endometriosis, independent of the distance between endometriotic lesions and tumor.

Standardized incidence coefficient for ovarian cancer in British women is 21.9 per 100 000 (0.02%), thereof 75% of cases develop during the menopause⁽¹⁶⁾.

Assuming that development of ovarian cancer is not associated with endometriosis, then the incidence of endometriosis in women affected with ovarian cancer should be similar to that observed in the general population. However, the incidence of endometriosis in these women is 8-30%⁽¹⁷⁻¹⁹⁾.

It is a significant difference compared with the general population, where the incidence of endometriosis in women of reproductive age is estimated at 7-15% and in postmenopausal women – at less than 2%⁽²⁰⁾.

These data correlate with those concerning Swedish women, indicating a significantly enhanced risk of ovarian cancer in the presence of endometriosis⁽²¹⁾.

Furthermore, the incidence of particular histological types of EAOCs (*clear-cell* – 40-55%; *endometrioid* – 20-40%, serous and mucinous cancers – less than 10%^(8,17,22)) differs significantly from that of ovarian cancer according to FIGO data (serous – 55%, mucinous – 13%, *endometrioid* – 14% and *clear-cell* – 6%⁽²³⁾).

3. Elevated risk of synchronous development of endometrial cancer of the uterine corpus and ovarian cancer, particularly of the endometrial type, in women with endometriosis.

Synchronous development of uterine corpus cancer and ovarian cancer in most cases is associated with endometrioid

3. Zwiększone ryzyko synchronicznego występowania endometrialnego raka trzonu macicy i raków jajnika, w szczególności typu endometrioidalnego, u kobiet z endometriozą.

Równoczesne występowanie raka trzonu macicy i raka jajnika jest w większości związane z typem endometrioidalnym obu nowotworów. W 30% takich przypadków stwierdzono również endometriozę jajnikową^(7,9,10).

4. Przebieg kliniczny i rokowanie w EAOC wykazują statystycznie znamienne różnice w stosunku do odpowiadających im typów histologicznych raka jajnika, którym nie towarzyszy endometrioza.

EAOC w porównaniu z rakiem jajnika bez endometriozy prezentują niższy stopień zaawansowania i wyższe zróżnicowanie – dotyczy raków jasnokomórkowych i endometrioidalnych. W ich przypadku uzyskuje się też lepsze wyniki dotyczące przeżycia^(8,24).

5. Zwiększone ryzyko nowotworów innych niż rak jajnika.

U kobiet z endometriozą wykazano również zwiększone ryzyko nowotworów zlokalizowanych poza jamą otrzewnej. Należą do nich rak piersi oraz ziarnica złośliwa^(21,25).

PORÓWNANIE CECH KLINICZNO-PATOLOGICZNYCH ENDOMETRIOZY I RAKA

HISTOPATOLOGIA

Podobnie do zmian złośliwych, endometrioza wykazuje cechy atypii, zdolność do przylegania, inwazyjności oraz do tworzenia przerzutów⁽⁴⁾.

Atypowa endometrioza, histologicznie charakteryzująca się występowaniem gruczołów endometrialnych z cytologiczną i architektoniczną atypią (169), była obserwowana w 12-35% endometriozy jajnikowej^(12,26,27).

Cechy atypowej endometriozy wykazano w 60-80% przypadków tzw. endometriozy towarzyszącej rakowi jajnika (EAOC)⁽¹⁷⁻¹⁹⁾.

Wśród tych przypadków w 25% udało się uchwycić punkt wyjścia raka z ognisk atypowej endometriozy jajnikowej⁽¹⁷⁾.

MORFOMETRIA

Wyniki analiz morfometrycznych tkanki rakowej, określające aktywność mitotyczną komórek oraz stopień zróżnicowania histologicznego (*grading*), korelują z prognozą kliniczną nowotworów⁽²⁸⁾. Podobne prace badawcze rozpoczęto w endometriozie.

Wyniki badań morfometrycznych ognisk endometriozy (bez atypii) nie wykazały istotnych różnic pomiędzy aktywnymi (czerwonymi) i nieaktywnymi (czarnymi lub białymi) zmianami⁽²⁹⁾. Nie znaleziono wyników takich badań dla endometriozy atypowej.

type of both tumors. About 30% of such cases coexist with ovarian endometriosis^(7,9,10).

4. Clinical course and prognosis of EAOCs reveal statistically significant differences compared with corresponding histological types of ovarian cancer not associated with endometriosis.

Compared with not-endometriosis-associated ovarian cancer, EAOC usually present lower clinical stage and higher differentiation grade – mainly in the case of clear-cell and endometrioid cancers. They are also associated with better outcomes in terms of survival^(8,24).

5. Increased risk of extra-ovarian cancers.

Women affected with endometriosis are at higher risk of developing tumors located beyond the peritoneal cavity, including breast cancer and Hodgkin lymphoma^(21,25).

COMPARISON OF CLINICAL-PATHOLOGICAL FEATURES OF ENDOMETRIOSIS AND CANCER

HISTOPATHOLOGY

Like malignant lesions, endometriosis presents atypia and is able to adhere, invade and disseminate⁽⁴⁾.

Atypical endometriosis, histologically characterized by presence of endometrial glands with cytological and architectural atypia (169), is present in 12-35% of ovarian endometriosis cases^(12,26,27).

Features of atypical endometriosis are found in 60-80% of EAOC cases⁽¹⁷⁻¹⁹⁾.

In about 25% of these cases, the origin of cancer could be tracked back to foci of atypical ovarian endometriosis⁽¹⁷⁾.

MORPHOMETRY

Results of morphometric analyses of tumor tissue, defining mitotic activity of cells and grade of their histological differentiation, correlate with clinical prognosis⁽²⁸⁾. Similar research projects concerning endometriosis are underway.

Results of morphometric studies of endometriotic foci (without atypia) did not reveal significant differences between active (red) and inactive (black or white) lesions⁽²⁹⁾. No such data concerning atypical endometriosis have been found.

Morphometric evaluation of atypical endometriotic foci appears particularly interesting in view of the results of another study, demonstrating that moderate atypia seen in glandular epithelium of endometrial cysts presents normal, diploidal pattern of DNA, while severe atypia may be associated with aneuploidy⁽³⁰⁾.

Ocena morfometryczna ognisk endometriozы atypowej wydaje się szczególnie ciekawa w świetle innego badania, które wykazało, że umiarkowana atypia w nabłonku gruczołowym torbieli endometrialnych prezentuje normalny, diploidalny wzorec DNA, podczas gdy silna atypia może być związana z aneuploidią⁽³⁰⁾.

PORÓWNANIE CECH MOLEKULARNYCH I GENETYCZNYCH ENDOMETRIOZY Z CECHAMI „FENOTYPU RAKA”

Przegląd molekularnych i genetycznych cech endometriozы w odniesieniu do siedmiu cech tzw. „fenotypu raka” zasugerowanych przez Hanahana i Weinberga⁽³¹⁾ w 2000 roku w pracy zatytułowanej *The hallmarks of cancer – Znamiona raka* prezentuje tabela 1.

MOLEKULARNE I GENETYCZNE PODOBIENSTWA ENDOMETRIOZY DO RAKA

Samowystarczalność w generowaniu i odbieraniu sygnałów pobudzających wzrost

Podobnie do raka *endometrium* oraz raka piersi, endometrioza zachowuje się jak estrogenozależny nowotwór.

COMPARISON OF MOLECULAR AND GENETIC FEATURES OF ENDOMETRIOSIS AND “CANCER PHENOTYPE”

A review of molecular and genetic characteristics of endometriosis related to seven features of the so-called “cancer phenotype” suggested by Hanahan and Weinberg in 2000⁽³¹⁾ in the paper “The hallmarks of cancer”, is presented in table 1.

MOLECULAR AND GENETIC SIMILARITIES BETWEEN ENDOMETRIOSIS AND CANCER

Self-sufficiency in generating and receiving growth stimulating signals

Much alike endometrial cancer and breast cancer, endometriosis behaves like estrogen-dependent tumor. Endometriosis presents specific adaptations for receiving estrogen-based signals stimulating its growth. Endometrial tissue is characterized by:

a) Elevated local production of estrogens by increased expression of cytochrom P450 aromatase, deficit of 17β-hydroxysteroid-dehydrogenase type 2, responsible

Szczególne cechy komórek rakowych <i>Feature</i>	Charakterystyka <i>Characteristic</i>
Samowystarczalność w sygnałach wzrostu <i>Self-sufficiency in growth signalization</i>	Sygnały pobudzające mitozę inicjują przejście komórek z fazy spoczynku w fazę proliferacji. Sygnały te przekazywane są do komórki poprzez receptor błony komórkowej wykazujący powinowactwo do: 1) dyfuzyjnych czynników wzrostu, 2) składników macierzy pozakomórkowej (ECM), 3) molekuł adhezyjnych <i>Mitosis-stimulating signals initiate transition of cells from resting phase to proliferation phase. These signals are transmitted to the cell by membrane receptor showing affinity to: 1) diffused growth factors, 2) components of extracellular matrix (ECM), 3) adhesion molecules</i>
Nieczułość na sygnały antyproliferacyjne <i>Insensitivity to antiproliferative signals</i>	Sygnały hamujące wzrost (rozpuszczalne lub unieruchomione w macierzy pozakomórkowej – ECM i na powierzchni sąsiadujących komórek) są odbierane przez receptory błonowe komórek i przekazywane do wewnątrzkomórkowych systemów regulujących mitozę <i>Growth-inhibiting signals (soluble or immobilized in the ECM and on the surface of adjacent cells) are received by membrane receptors and transmitted to intracellular mitosis-regulating systems</i>
Oporność na apoptozę <i>Resistance to apoptosis</i>	Mechanizmy oszukujące zaprogramowaną śmierć komórek <i>Mechanisms enabling avoidance of programmed cell death</i>
Nieograniczony potencjał replikacyjny <i>Unlimited replication potential</i>	Zniszczenie wewnętrznego, autonomicznego programu komórek, ograniczającego ich multiplikację <i>Destruction of intrinsic, autonomous program, normally limiting multiplication</i>
Angiogeneza <i>Angiogenesis</i>	W rzeczywistości komórki tworzące tkankę są zobligowane do osadzenia się wewnątrz 100 μm naczyń włosowatych, ponieważ tylko taki układ zapewnia im odpowiednie przenikanie tlenu i składników odżywczych. Komórki wewnątrz nadmiernie proliferującej zmiany muszą z czasem indukować tworzenie nowych naczyń <i>In fact, cells composing a tissue are obliged to settle within a 100 μm radius from capillaries, as only such a pattern ensures an adequate penetration of oxygen and nutrients. Cells within an excessively proliferating lesion must induce creation of new vessels at some time-point</i>
Inwazja tkanek oraz przerzuty <i>Invasion of tissues by metastases</i>	Umożliwia komórkom raka ucieczkę z pierwotnej masy guza w obszary, gdzie przestrzeń i możliwość odżywiania są nieograniczone <i>Enable escape of tumor cells from primary tumor mass to places, where space and supply of nutrients are unlimited</i>
Niestabilność genomu <i>Genome instability</i>	Mutacje lub aktywacja/inaktywacja TSGs, onkogeny, enzymatyczna naprawa uszkodzeń DNA, system punktów kontrolnych w mitozie są przeprowadzane przez mechanizmy wewnątrzgenowe (mutacja, delecja) i epigenetyczne (hipermetylacja) <i>Mutations or activation/inactivation of TSGs, oncogens, enzymatic repair of damaged DNA, system of check-points in mitosis are controlled by intragenomic (mutation, deletion) and epigenetic mechanisms (hypermethylation)</i>

Tabela 1. Cechy fenotypu raka zaproponowane przez Hanahana i Weinberga⁽³¹⁾
Table 1. Features of cancer phenotype proposed by Hanahan and Weinberg⁽³¹⁾

Endometrioza wykazuje specyficzne przystosowanie do odbierania estrogenowych bodźców pobudzających jej wzrost. W obrębie tkanki endometriotycznej występuje:

- a) Zwiększona lokalna produkcja estrogenów poprzez zwiększoną ekspresję aromatazy cytochromu P450, niedobór dehydrogenazy 17 β -hydroksysteroidowej typu 2., odpowiedzialnej za utlenianie bardziej aktywnego estradiolu do mniej aktywnego estronu⁽³²⁾.
- b) Zwiększona reakcja na endogeny estrogeny. Wykazano zwiększoną ekspresję receptora estrogenowego (ER- α) w aktywnej endometriozie (czerwone zmiany) w stosunku do jej form nieaktywnych (czarne zmiany)⁽³³⁾.
- c) Wrodzony genetyczny polimorfizm dotyczący receptorów estrogenowych i progesteronowych, który predysponuje do endometriozy^(34,35).
- d) Wrodzony genetyczny polimorfizm enzymów odpowiedzialnych za metabolizm leków (CYP1A1, CYP19 i GSTM1) predysponujący do endometriozy⁽³⁶⁻³⁹⁾ oraz raków jajnika: jasnokomórkowego (*clear cell*) i endometrioidalnego⁽⁴⁰⁾. Odmiany te mogą wywoływać endometriozę lub raka poprzez indukowaną dioksynami zwiększoną produkcję estrogenów. Dioksyny są zanieczyszczeniami środowiskowymi, którym w modelach zwierzęcych udowodniono udział w wywoływaniu endometriozy i guzów estrogenozależnych⁽⁴¹⁾.

Eskenazi wykazał, że ryzyko powstania endometriozy zwiększa się dwukrotnie u kobiet z wysokimi poziomami dioksyn w surowicy krwi⁽⁴²⁾. Aktywacja receptorów estrogenowych w endometriozie może odbywać się pośrednio poprzez niewłaściwą aktywność polimorficznych enzymów CYP1A1, CYP19 i GSTM1, które zwiększają poziom aromatazy P450 i produkcję estrogenów⁽⁴³⁾, lub bezpośrednio poprzez aktywację receptora tkankowego dla dioksyn⁽⁴⁴⁾.

W endometriozie wykazano także obecność innych czynników wzrostu, charakterystycznych dla tkanek nowotworowych. Należą do nich TGF- α (*transforming growth factor α*) oraz insulinopodobny czynnik wzrostu IGF-1 (*insulin-like growth factor 1*)⁽⁴⁵⁾.

Wyższe poziomy czynnika IGF-1 w surowicy kobiet w wieku około- i pomenopauzalnym zwiększają ryzyko raka szyjki macicy, raka jajnika oraz *endometrium*⁽⁴⁾.

Również u kobiet z zaawansowaną endometriozą obserwowano podwyższone poziomy IGF-1 w surowicy krwi⁽⁴⁶⁾.

Niewrażliwość na sygnały antyproliferacyjne

Podział komórkowy indukowany jest zależnymi od cyklin kinazami określanymi jako CDK (*cyclin-dependent kinases*). Proliferacja komórek jest wprost proporcjonalna do aktywności CDK. Zwiększenie aktywności CDK zachodzi pod wpływem cyklin (np. D1), natomiast obniżenie wywołują inhibitory CDK (np. białka p21 i p27 Cip/Kip)⁽⁴⁾.

Najnowsze badania sugerują zmniejszoną aktywność inhibitorów CDK w aktywnych zmianach endometriotycznych (niska ekspresja białka p27Kip1)⁽⁴⁷⁾ i guzach endometrialnych jajników (niska ekspresja białka p21)⁽⁴⁸⁾.

for oxydation of a more active estradiol to less active estron⁽³²⁾.

- b) Enhanced sensitivity to endogenous estrogen: more pronounced expression of estrogen receptor ER- α in active (red) lesions compared with its inactive forms (black)⁽³³⁾.
- c) Congenital genetic polymorphism of estrogen and progesteron receptors may predispose to endometriosis^(34,35).
- d) Congenital genetic polymorphism of enzymes responsible for drug metabolism (CYP1A1, CYP19, GSTM1) predisposed to endometriosis⁽³⁶⁻³⁹⁾ and ovarian cancer of the clear-cell and endometrioid types⁽⁴⁰⁾. These variants may elicit endometriosis or cancer by dioxin-induced elevated production of estrogens. Dioxins are environmental pollutants playing a well established role in the development of endometriosis and estrogen-dependent tumors in animal models⁽⁴¹⁾.

Eskenazi demonstrated that the risk of development of endometriosis increases two-fold in women with high level of dioxins in their blood serum⁽⁴²⁾. Activation of estrogen receptors in endometriosis may proceed indirectly by inappropriate activity of polymorphic enzymes CYP1A1, CYP19 and GSTM1, which increase the level of aromatase P450 and production of estrogen⁽⁴³⁾, or directly by activation of a specific tissue receptor for dioxins⁽⁴⁴⁾.

Endometriotic tissue contains also other growth factors, characteristic for tumor tissue. These include: TGF- α (*transforming growth factor α*) and IGF-1 (*insulin-like growth factor 1*)⁽⁴⁵⁾.

Elevated serum levels of IGF-1 in peri- and postmenopausal women contribute to an increased risk of cervical cancer, ovarian cancer and endometrial cancer⁽⁴⁾. Elevated plasma level of IGF-1 has been also noticed in women with late-stage endometriosis⁽⁴⁰⁾.

Lack of response to antiproliferative signals

Cell division is induced by cyclin-dependent kinases (CDK). Proliferation of cells is directly proportional to CDK activity. CDK activity increases in the presence of cyclins (D1) and is reduced by CDK inhibitors (e.g. proteins p21 and p27Cip/Kip)⁽⁴⁾.

Latest studies revealed a reduced activity of CDK inhibitors in active endometriotic lesions (low expression of the protein p27Kip1)⁽⁴⁷⁾ and endometrial tumors of the ovary (low expression of the protein p21)⁽⁴⁸⁾.

At the tissue level, there is a resistance to antiproliferative activity of progesteron resulting from the presence of poorly active isoform A of the progesteron receptor⁽⁴⁹⁾.

Resistance to apoptosis

Like tumor tissues, endometriotic lesions have worked out ways to escape apoptosis. These include: elevated expression of Bcl-2, reduced expression of BAX⁽⁵⁰⁾, elevated levels of metalloproteinases in the extracellular matrix (MMPs)^(51,52), elevated level of the ligand Fas (FasL) and

Na poziomie tkankowym wykazano oporność na antyproliferacyjne działanie progesteronu spowodowaną obecnością w endometriozie mało aktywnego receptora progesteronowego, tzw. izoformy A⁽⁴⁹⁾.

Oporność na apoptozę

Podobnie do tkanek nowotworowych zmiany endometriotypyczne wypracowały sposoby chroniące je przed apoptozą. Należą do nich: podwyższona ekspresja Bcl-2, obniżona ekspresja BAX⁽⁵⁰⁾, podwyższone poziomy metaloproteinaz macierzy zewnątrzkomórkowej (*matrix metalloproteinases*, MMPs)^(51,52), podwyższone stężenie ligandu Fas (FasL) i interleukiny 8 (IL-8) w płynie otrzewnowym kobiet z endometriozą (zwiększona ekspresja FasL przez IL-8 może indukować apoptozę limfocytów T i tym samym pozwala endometriozie uniknąć likwidacji przez komórki układu odpornościowego)⁽⁵³⁾.

Nieograniczony potencjał replikacyjny

Z każdym cyklem replikacyjnym komórki telomery (powtarzająca się sekwencja DNA występująca na końcu każdego chromosomu) podlegają sukcesywnemu skracaniu. Efektem zmniejszającej się długości telomerów jest starzenie się i w efekcie końcowym śmierć komórki.

Większość guzów wykazuje nadekspresję enzymu telomerazy, który chroni telomery chromosomów komórek tkanki nowotworowej przed ich skracaniem się⁽⁴⁾.

Pomimo że nie ma jeszcze badań nad aktywnością telomerazy w endometriozie, można przypuszczać, że podobnie jak w innych rozrostach estrogenozależnych, wystąpi zwiększona ekspresja tego enzymu⁽⁴⁾. Wykazano bowiem w raku piersi i raku *endometrium* pobudzający wpływ estrogenów na aktywność telomerazy^(54,55).

Angiogeneza

Występowanie patologicznej angiogenezy towarzyszącej rakom potwierdzono również w endometriozie^(56,57). Zarówno rak, jak i endometrioza wykazują obecność tych samych czynników proangiogennych. Geny kodujące czynniki angiogenezy prezentują polimorfizm predysponujący zarówno do endometriozy (*intercellular adhesion molecule-1*, promotory genów dla IL-6, IL-10)⁽⁵⁸⁻⁶⁰⁾, jak i do raka (promotory genów IL-6, IL-8, TNF- α , NFkB-1)⁽⁶¹⁾.

Leczenie endometriozy inhibitorami angiogenezy jest dopiero w fazie eksperymentalnej⁽⁶²⁾, jakkolwiek wyniki pojedynczych badań przeprowadzonych na zwierzętach są bardzo obiecujące⁽⁶³⁾.

Inwazja tkanek oraz przerzuty

Przekroczenie granicy błony podstawnej oznacza dla raka przemianę formy nieinwazyjnej w inwazyjną. Guzy nowotworowe wydzielają proteiny (np. *matrix metalloproteinases*, MMPs) degradujące błonę podstawną oraz składniki przestrzeni pozakomórkowej. W wielu rakach ekspresja MMP-2 i MMP-9 koreluje ze stopniem zróżnicowania

interleukin 8 (IL-8) in the peritoneal fluid of women affected with endometriosis (high expression of FasL elevated by IL-8 may induce apoptosis of T-lymphocytes and in this way prevents elimination of endometriotic foci by immune cells)⁽⁵³⁾.

Unlimited replication potential

With each replication cycle, telomers (repeating sequence of DNA at the end of each chromosome) undergo successive shortening. Shortening of telomers results in ageing and, finally, death of the cell.

Most tumors show an overexpression of the enzyme telomerase, which protects telomers of chromosomes of cancer cells from shortening⁽⁴⁾.

To date there are no studies on activity of telomerase in endometriosis, but we may safely assume that much like in other estrogen-dependent proliferations, there will be an overexpression of this enzyme⁽⁴⁾. Stimulating effect of estrogens on telomerase activity has been demonstrated in breast cancer and in endometrial cancer^(54,55).

Angiogenesis

Occurrence of pathological angiogenesis associated with cancers has been confirmed also in endometriosis^(56,57).

Both cancer and endometriosis show the presence of the same pro-angiogenic factors. Genes encoding angiogenic factors present a polymorphism predisposing to both endometriosis (*intercellular adhesion molecule I*, promoters of the genes encoding IL-6 and IL-10)⁽⁵⁸⁻⁶⁰⁾ and to cancer (promoters of the genes IL-6, IL-8, TNF- α and NFkB-1)⁽⁶¹⁾.

Treatment of endometriosis by inhibitors of angiogenesis is currently at an experimental phase only⁽⁶²⁾, although results of the few animal studies appear very promising⁽⁶³⁾.

Invasion of tissues and metastases

Transgression by tumor of the borderline created by basal membrane signifies a transition from preinvasive to invasive form. Malignant tumors produce proteinases (e.g. MMPs) able to disintegrate basal membrane and components of the extracellular space. In several tumors, expression of MMP-2 and MMP-9 correlates with the histological differentiation grade and clinical stage⁽⁴⁾. Endometriotic lesions also present a strong expression of MMPs involved in degradation of components of the extracellular space and basal membrane⁽⁶⁴⁻⁶⁶⁾.

Malignant tumors are characterized by an altered quantitative-qualitative regulation of adhesion molecules (integrin, β -catenin, E-cadherin and P-cadherin)⁽⁶⁷⁾.

Similar abnormalities have been also described in the etio-pathogenesis of endometriosis⁽⁶⁸⁻⁷¹⁾. Presence of the above-mentioned adhesion molecules may explain the ability of pieces of desquamated endometrium to adhere to the peritoneum⁽⁷²⁻⁷⁷⁾.

Cytokeratin-positive and E-cadherin-negative cells within the endometriotic lesions present an invasive phenotype similar to that seen in metastatic cancer cells⁽⁷⁸⁾.

histologicznego (grading) i zaawansowania klinicznego⁽⁴⁾. W obrębie zmian endometriotycznych również wykazano silną ekspresję białka – MMPs, biorącego udział w degradacji składników przestrzeni pozakomórkowej oraz błony podstawnej⁽⁶⁴⁻⁶⁶⁾.

W nowotworowych złośliwych przedstawiano zaburzoną regulację ilościowo-jakościową molekuł adhezyjnych: integryn, β -katenin, E-kadheryny, P-kadheryny⁽⁶⁷⁾.

Podobne nieprawidłowości opisywano również w etiopatogenezie endometriozy⁽⁶⁸⁻⁷¹⁾. Występowaniem opisanych powyżej molekuł adhezyjnych tłumaczy się zdolność do przylegania fragmentów złuszczonego do jamy otrzewnej *endometrium*⁽⁷²⁻⁷⁷⁾.

Cytokeratynododatnie i E-kadherynoujemne komórki zmian endometriotycznych posiadają fenotyp inwazyjny podobny do fenotypu przerzutujących komórek rakowych⁽⁷⁸⁾.

Niestabilność genomu

Dotychczas rozpoznano sześć głównych mechanizmów prowadzących do nietrwałości genomu komórek rakowych: 1) zwiększona przemiana protoonkogenów do onkogenów, 2) inaktywacja TSG (gen kodujący białka hamujące proliferację komórek i transformację nowotworową), 3) anomalie DNA kodujące enzymy naprawcze, 4) inaktywacja genów monitorujących stabilność cyklu komórkowego (*check-point genes*), 5) dysfunkcja telomerów (prowokuje aberracje chromosomalne rozpoczynające karcinogenezę), 6) hipermetylacja, ale tylko trzy pierwsze badano i potwierdzono w endometriozie⁽⁴⁾.

WNIOSEK

Zaprezentowane powyżej epidemiologiczne i histopatologiczne dowody silnego związku endometriozy z rakiem jajnika można tłumaczyć na dwa sposoby: 1) endometriotyczne zmiany bezpośrednio ulegają przemianie złośliwej, z etapem pośrednim tzw. atypowej endometriozy albo 2) zarówno endometrioza, jak i rak posiadają tylko wspólne początkowe, antecendentne mechanizmy i/lub czynniki predysponujące (np. genetyczną podatność, wrażliwość na ekspozycję toksynami środowiskowymi) z oczywistą dywergencją w przebiegu molekularnym. Konieczne są dalsze badania.

PIŚMIENNICTWO: BIBLIOGRAPHY:

1. Rokitansky K.: Über Uterusdrüsen-Neubildung in Uterus- und Ovarial-Sarcomen. Ztsch. K. K. Gessellsch. der Aerzte zu Wien 1860; 16: 577-581.
2. Nisolle M., Donnez J.: Peritoneal endometriosis, ovarian endometriosis, and adenomyotic nodules of the rectovaginal septum are three different entities. Fertil. Steril. 1997; 68: 585-595.

Genome instability

To date, six main mechanisms leading to genome instability in cancer cells have been discovered: 1) increased transformation of protooncogenes in oncogenes, 2) inactivation of TSG (gene encoding proteins inhibiting proliferation of cells and their malignant transformation), 3) abnormalities of DNA encoding repair enzymes, 4) inactivation of genes monitoring stability of the cell cycle (check-point genes), 5) dysfunction of telomers (promotes chromosomal aberrations which in turn initiate carcinogenesis) and 6) hypermethylation. Thereof, only the first three have been studied and confirmed in endometriosis⁽⁴⁾.

CONCLUSION

The above-presented epidemiological and histopathological evidence of close associations between endometriosis and ovarian cancer may be explained in two ways: 1) endometriotic lesions directly undergo malignant transformation with an intermediate phase, the so-called atypical endometriosis; 2) both endometriosis and cancer possess only common antecedent mechanisms and/or predisposing factors (e.g. genetic susceptibility, sensitivity to exposure to environmental toxins) with obvious subsequent divergence at the molecular level. Further studies are necessary.

3. Busacca M., Vignali M.: Ovarian endometriosis: from pathogenesis to surgical treatment. Curr. Opin. Obstet. Gynecol. 2003; 15: 321-326.
4. Varma R., Rollason T., Gupta J.K. i wsp.: Endometriosis and the neoplastic process. Reproduction 2004; 127: 293-304.
5. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine: Endometriosis and infertility. Fertil. Steril. 2004; 81: 1441-1446.
6. Sampson J.A.: Endometrial carcinoma of the ovary arising in endometrial tissue in that organ. Arch. Surg. 1925; 10: 1-72.
7. Erzen M., Kovacic J.: Relationship between endometriosis and ovarian cancer. Eur. J. Gynaecol. Oncol. 1998; 19: 553-555.
8. Modesitt S.C., Tortolero-Luna G., Robinson J.B. i wsp.: Ovarian and extraovarian endometriosis-associated cancer. Obstet. Gynecol. 2002; 100: 788-795.
9. Stern R.C., Dash R., Bentley R.C. i wsp.: Malignancy in endometriosis: frequency and comparison of ovarian and extraovarian types. Int. J. Gynecol. Pathol. 2001; 20: 133-139.
10. Zaino R., Whitney C., Brady M.F. i wsp.: Simultaneously detected endometrial and ovarian carcinomas – a prospective clinicopathologic study of 74 cases: a gynecologic oncology group study. Gynecol. Oncol. 2001; 83: 355-362.
11. Seidman J.D.: Prognostic importance of hyperplasia and atypia in endometriosis. Int. J. Gynecol. Pathol. 1996; 15: 1-9.
12. Nishida M., Watanabe K., Sato N., Ichikawa Y.: Malignant transformation of ovarian endometriosis. Gynecol. Obstet. Invest. 2000; 50 suppl. 1: 18-25.
13. Al-Fazan H., Tulandi T.: Left lateral predisposition of endometriosis and endometrioma. Obstet. Gynecol. 2003; 101: 164-166.
14. Sznurkowski J.J., Emerich J.: Endometriomas are more frequent on the left side. Acta Obstet. Gynecol. Scand. 2008; 87: 104-106.

15. Vercellini P., Scarfone G., Bolis G. i wsp.: Site of origin of epithelial ovarian cancer: the endometriosis connection. *BJOG* 2000; 107: 1155-1157.
16. National Statistics 2003 Cancer trends in England and Wales 1950-1999 (UK Government).
17. Fukunaga M., Nomura K., Ishikawa E. i wsp.: Ovarian atypical endometriosis: its close association with malignant epithelial tumours. *Histopathology* 1997; 30: 249-255.
18. Ogawa S., Kaku T., Amada S. i wsp.: Ovarian endometriosis associated with ovarian carcinoma: a clinicopathological and immunohistochemical study. *Gynecol. Oncol.* 2000; 77: 298-304.
19. Oral E., Ilvan S., Tustas E. i wsp.: Prevalence of endometriosis in malignant epithelial ovary tumours. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2003; 109: 97-101.
20. Lapp T.: ACOG issues recommendations for the management of endometriosis. *American College of Obstetricians and Gynecologists. Am. Fam. Physician* 2000; 62: 1431, 1434.
21. Brinton L.A., Gridley G., Persson I. i wsp.: Cancer risk after a hospital discharge diagnosis of endometriosis. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1997; 176: 572-579.
22. Yoshikawa H., Jimbo H., Okada S. i wsp.: Prevalence of endometriosis in ovarian cancer. *Gynecol. Obstet. Invest.* 2000; 50 suppl. 1: 11-17.
23. Pecorelli S., Odicino F., Maisonneuve P. i wsp.: Carcinoma of the ovary. Annual report on the results of treatment in gynaecological cancer. *J. Epidemiol. Biostat.* 1998; 3: 75-102.
24. Erzen M., Rakar S., Klancar B. i wsp.: Endometriosis-associated ovarian carcinoma (EAOC): an entity distinct from other ovarian carcinomas as suggested by a nested case-control study. *Gynecol. Oncol.* 2001; 83: 100-108.
25. Melin A., Sparén P., Persson I., Bergqvist A.: Endometriosis and the risk of cancer with special emphasis on ovarian cancer. *Hum. Reprod.* 2006; 21: 1237-1242.
26. Seidman J.D.: Prognostic importance of hyperplasia and atypia in endometriosis. *Int. J. Gynecol. Pathol.* 1996; 15: 1-9.
27. Bayramoğlu H., Düzcen E.: Atypical epithelial changes and mutant p53 gene expression in ovarian endometriosis. *Pathol. Oncol. Res.* 2001; 7: 33-38.
28. Kronqvist P., Kuopio T., Jalava P., Collan Y.: Morphometrical malignancy grading is a valuable prognostic factor in invasive ductal breast cancer. *Br. J. Cancer* 2002; 87: 1275-1280.
29. Regidor P.A., Wäagner I., Ruwe M. i wsp.: Morphometric analyses of endometriotic tissues to determine their grade of activity. *Gynecol. Endocrinol.* 2002; 16: 235-243.
30. Ballouk F., Ross J.S., Wolf B.C.: Ovarian endometriotic cysts. An analysis of cytologic atypia and DNA ploidy patterns. *Am. J. Clin. Pathol.* 1994; 102: 415-419.
31. Hanahan D., Weinberg R.A.: The hallmarks of cancer. *Cell* 2000; 100: 57-70.
32. Bulun S.E., Zeitoun K.M., Takayama K., Sasano H.: Estrogen biosynthesis in endometriosis: molecular basis and clinical relevance. *J. Mol. Endocrinol.* 2000; 25: 35-42.
33. Matsuzaki S., Murakami T., Uehara S. i wsp.: Expression of estrogen receptor alpha and beta in peritoneal and ovarian endometriosis. *Fertil. Steril.* 2001; 75: 1198-1205.
34. Kitawaki J., Obayashi H., Ishihara H. i wsp.: Oestrogen receptor-alpha gene polymorphism is associated with endometriosis, adenomyosis and leiomyomata. *Hum. Reprod.* 2001; 16: 51-55.
35. Wieser F., Schneeberger C., Tong D. i wsp.: PROGINS receptor gene polymorphism is associated with endometriosis. *Fertil. Steril.* 2002; 77: 309-312.
36. Baranova H., Canis M., Ivaschenko T. i wsp.: Possible involvement of arylamine *N*-acetyltransferase 2, glutathione *S*-transferases M1 and T1 genes in the development of endometriosis. *Mol. Hum. Reprod.* 1999; 5: 636-641.
37. Hadfield R.M., Manek S., Weeks D.E. i wsp.: Linkage and association studies of the relationship between endometriosis and genes encoding the detoxification enzymes *GSTM1*, *GSTT1* and *CYP1A1*. *Mol. Hum. Reprod.* 2001; 7: 1073-1078.
38. Nakago S., Hadfield R.M., Zondervan K.T. i wsp.: Association between endometriosis and *N*-acetyl transferase 2 polymorphisms in a UK population. *Mol. Hum. Reprod.* 2001; 7: 1079-1083.
39. Arvanitis D.A., Koumantakis G.E., Goumenou A.G. i wsp.: *CYP1A1*, *CYP19*, and *GSTM1* polymorphisms increase the risk of endometriosis. *Fertil. Steril.* 2003; 79 suppl. 1: 702-709.
40. Baxter S.W., Thomas E.J., Campbell I.G.: *GSTM1* null polymorphism and susceptibility to endometriosis and ovarian cancer. *Carcinogenesis* 2001; 22: 63-65.
41. Birnbaum L.S., Cummings A.M.: Dioxins and endometriosis: a plausible hypothesis. *Environ. Health Perspect.* 2002; 110: 15-21.
42. Eskenazi B., Mocarelli P., Warner M. i wsp.: Serum dioxin concentrations and endometriosis: a cohort study in Seveso, Italy. *Environ. Health Perspect.* 2002; 110: 629-634.
43. Bulun S.E., Zeitoun K.M., Kilic G.: Expression of dioxin-related transactivating factors and target genes in human eutopic endometrial and endometriotic tissues. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2000; 182: 767-775.
44. Ohtake F., Takeyama K., Matsumoto T. i wsp.: Modulation of oestrogen receptor signalling by association with the activated dioxin receptor. *Nature* 2003; 423: 545-550.
45. Lebovic D.I., Mueller M.D., Taylor R.N.: Immunobiology of endometriosis. *Fertil. Steril.* 2001; 75: 1-10.
46. Druckmann R., Rohr U.D.: IGF-1 in gynaecology and obstetrics: update 2002. *Maturitas* 2002; 41 suppl. 1: S65-S83.
47. Matsuzaki S., Canis M., Murakami T. i wsp.: Expression of the cyclin-dependent kinase inhibitor p27^{Kip1} in eutopic endometrium and peritoneal endometriosis. *Fertil. Steril.* 2001; 75: 956-960.
48. Fauvet R., Poncelet C., Hugol D. i wsp.: Expression of apoptosis-related proteins in endometriomas and benign and malignant ovarian tumours. *Virchows Arch.* 2003; 443: 38-43.
49. Attia G.R., Zeitoun K., Edwards D. i wsp.: Progesterone receptor isoform A but not B is expressed in endometriosis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2000; 85: 2897-2902.
50. Meresman G.F., Vighi S., Buquet R.A. i wsp.: Apoptosis and expression of Bcl-2 and Bax in eutopic endometrium from women with endometriosis. *Fertil. Steril.* 2000; 74: 760-766.
51. Ria R., Loverro G., Vacca A. i wsp.: Angiogenesis extent and expression of matrix metalloproteinase-2 and -9 agree with progression of ovarian endometriomas. *Eur. J. Clin. Invest.* 2002; 32: 199-206.
52. Ueda M., Yamashita Y., Takehara M. i wsp.: Survivin gene expression in endometriosis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002; 87: 3452-3459.
53. Garcia-Velasco J.A., Mulayim N., Kayisli U.A., Arici A.: Elevated soluble Fas ligand levels may suggest a role for apoptosis in women with endometriosis. *Fertil. Steril.* 2002; 78: 855-859.
54. Vidal J.D., Register T.C., Gupta M. i wsp.: Estrogen replacement therapy induces telomerase RNA expression in the macaque endometrium. *Fertil. Steril.* 2002; 77: 601-608.
55. Wang Z., Kyo S., Maida Y. i wsp.: Tamoxifen regulates human telomerase reverse transcriptase (hTERT) gene expression differently in breast and endometrial cancer cells. *Oncogene* 2002; 21: 3517-3524.
56. Folkman J.: Role of angiogenesis in tumor growth and metastasis. *Semin. Oncol.* 2002; 29 suppl. 16: 15-18.
57. Gazvani R., Templeton A.: Peritoneal environment, cytokines and angiogenesis in the pathophysiology of endometriosis. *Reproduction* 2002; 23: 217-226.
58. Kitawaki J., Obayashi H., Ohta M. i wsp.: Genetic contribution of the interleukin-10 promoter polymorphism in endometriosis susceptibility. *Am. J. Reprod. Immunol.* 2002; 47: 12-18.
59. Viganò P., Infantino M., Lattuada D. i wsp.: Intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) gene polymorphisms in endometriosis. *Mol. Hum. Reprod.* 2003; 9: 47-52.
60. Wieser F., Fajjani G., Tempfer C. i wsp.: Analysis of an interleukin-6 gene promoter polymorphism in women with endometriosis by pyrosequencing. *J. Soc. Gynecol. Investig.* 2003; 10: 32-36.

61. Landi S., Moreno V., Gioia-Patricola L. i wsp.: Bellvitge Colorectal Cancer Study Group: Association of common polymorphisms in inflammatory genes interleukin (*IL*)6, *IL*8, tumor necrosis factor α , *NFKB1*, and peroxisome proliferator-activated receptor γ with colorectal cancer. *Cancer Res.* 2003; 63: 3560-3566.
62. Hull M.L., Charnock-Jones D.S., Chan C.L. i wsp.: Antiangiogenic agents are effective inhibitors of endometriosis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003; 88: 2889-2899.
63. Dabrosin C., Gyorffy S., Margetts P. i wsp.: Therapeutic effect of angiostatin gene transfer in a murine model of endometriosis. *Am. J. Pathol.* 2002; 161: 909-918.
64. Kokorine I., Nisolle M., Donnez J. i wsp.: Expression of interstitial collagenase (matrix metalloproteinase-1) is related to the activity of human endometriotic lesions. *Fertil. Steril.* 1997; 68: 246-251.
65. Nezhat F.R., Kalir T.: Comparative immunohistochemical studies of endometriosis lesions and endometriotic cysts. *Fertil. Steril.* 2002; 78: 820-824.
66. Mizumoto H., Saito T., Ashihara K. i wsp.: Expression of matrix metalloproteinases in ovarian endometriomas: immunohistochemical study and enzyme immunoassay. *Life Sci.* 2002; 71: 259-273.
67. Morin P.J.: β -catenin signaling and cancer. *Bioessays* 1999; 21: 1021-1030.
68. Scotti S., Regidor P.A., Schindler A.E. i wsp.: Reduced proliferation and cell adhesion in endometriosis. *Mol. Hum. Reprod.* 2000; 6: 610-617.
69. Witz C.A., Takahashi A., Montoya-Rodriguez I.A. i wsp.: Expression of the α 2 β 1 and α 3 β 1 integrins at the surface of mesothelial cells: a potential attachment site of endometrial cells. *Fertil. Steril.* 2000; 74: 579-584.
70. Chen G.T., Tai C.T., Yeh L.S. i wsp.: Identification of the cadherin subtypes present in the human peritoneum and endometriotic lesions: potential role for P-cadherin in the development of endometriosis. *Mol. Reprod. Dev.* 2002; 62: 289-294.
71. Ueda M., Yamashita Y., Takehara M. i wsp.: Gene expression of adhesion molecules and matrix metalloproteinases in endometriosis. *Gynecol. Endocrinol.* 2002; 16: 391-402.
72. Foidart J.M., Beliard A., Donnez J.: Endometriosis and invasion. W: Brosens I., Donnez J. (red.): *The Current Status of Endometriosis Research and Management*. Parthenon Publishing, Carnforth 1993: 35-39.
73. Beliard A., Donnez J., Nisolle M., Foidart J.M.: Localization of laminin, fibronectin, E-cadherin, and integrins in endometrium and endometriosis. *Fertil. Steril.* 1997; 67: 266-272.
74. Lessey B.A., Damjanovitch L., Coutifaris C. i wsp.: Integrin adhesion molecules in the human endometrium: correlation with the normal and abnormal menstrual cycle. *J. Clin. Invest.* 1992; 90: 188-195.
75. Tabibzadeh S., Sun X.Z.: Cytokine expression in human endometrium through the menstrual cycle. *Hum. Reprod.* 1992; 7: 1214-1221.
76. Bridges J.E., Prentice A., Roche W. i wsp.: Expression of integrin adhesion molecules in endometrium and endometriosis. *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 1994; 101: 696-700.
77. van der Linden P.J., de Goeij A.F., Dunselman G.A. i wsp.: Expression of cadherins and integrins in human endometrium throughout the menstrual cycle. *Fertil. Steril.* 1995; 63: 1210-1216.
78. Starzinski-Powitz A., Handrow-Metzmacher H., Kotzian S.: The putative role of cell adhesion molecules in endometriosis: can we learn from tumour metastasis? *Mol. Med. Today* 1999; 5: 304-309.

Informacja dla Autorów!

Chcąc zapewnić naszemu czasopismu „Current Gynecologic Oncology” wyższą indeksację MNiSW i Index Copernicus, zwracamy się do Państwa o dopełnienie poniższych warunków podczas przygotowywania pracy do publikacji:

- Publikację należy opatrzyć **afiliacją** – z podaną nazwą ośrodka/ów, adresem do korespondencji, numerem telefonu, faksu, adresem e-mail.
- Praca powinna być poprzedzona **streszczeniem** zawierającym **200-250 słów**. Streszczeniu pracy oryginalnej należy nadać budowę strukturalną: Cel pracy, Materiał i metody, Wyniki, Wnioski.
- Liczba **słów kluczowych** nie może być mniejsza niż 5. Słowa kluczowe nie powinny być powtórzeniem tytułu. Najlepiej stosować słowa kluczowe z katalogu MeSH.
- **Praca oryginalna** winna zawierać elementy: Wstęp, Cel pracy, Materiał i metody, Wyniki, Omówienie, Wnioski, Piśmiennictwo.
- **Piśmiennictwo** należy ułożyć w **kolejności cytowania**.

Information for Contributors!

In order to ensure a higher MNiSW and Index Copernicus score for our journal “Current Gynecologic Oncology”, we ask you to comply with the following conditions when preparing your manuscripts for publication:

- Authors’ **affiliation** should be clearly stated, providing the name of centre, address for correspondence, phone and fax number and e-mail address.
- Paper should be preceded by an **abstract** counting **200-250 words**. Abstract of original paper should be structured, i.e. should be subdivided into the following sections: Aim of paper, Material and methods, Results and Conclusions.
- The number of **key words** should not be less than 5. Key words should not be a repetition of the title. At best, use key words from the MeSH catalogue.
- **Original paper** should include the following sections: Introduction, Aim of paper, Material and methods, Results, Discussion, Conclusions, References.
- **References** should be listed in the **order of appearance**.