

자궁내막증 진단을 위한 생표지자의 유용성

연세대학교 의과대학 산부인과학교실 강남세브란스 병원

김 선 영 · 이 병 석*

Useful Biomarkers for the Diagnosis of Endometriosis

SunYoung Kim, ByungSeok Lee*

Department of Obstetrics and Gynecology, College of Medicine,
Yonsei University, Gangnam Severance Hospital, Seoul, Korea

[Korean. J. Reprod. Med. 2010; 37(1): 1-12.]

1. 서 론

만성 골반통증이나 불임을 유발하는 가장 흔한 부인과적 질환 중 하나인 자궁내막증은 자궁내막 조직이 정상 자궁 위치를 벗어나 자궁강 밖에 존재하는 질환으로 정의할 수 있다. 자궁내막증은 흔히 난소나 골반 복막에서 발견되나 장, 방광, 요관은 물론이고 골반 밖 장기인 폐에서도 진단되며 전형적으로 복강경을 통한 수술적 방법으로 확진을 하게 되나 증상이 없는 사람에서도 자궁내막증이 있을 수 있다. 증상의 유무와 상관없이 자궁내막증의 확인을 위해 진단복강경 검사를 하는 것이 현실적으로 쉬운 일이 아니기 때문에 비침습적인 방법으로 자궁내막증을 진단하기 위한 많은 시도들이 있었다.¹

우리가 흔히 알고 있는 CA-125는 진행된 자궁내막증에서 진단 및 치료 후 재발의 주된 표지자(marker)로서 임상적 유용성이 우수한 편이나 초기 자궁내막증 진단에 있어 민감도, 특이도가 낮아

이를 대체할 수 있는 여러 가지 혈청, 복막액 및 각종 조직 표지자에 대한 연구들이 진행되었다. 초기 자궁내막증에 있어 체액 표지자를 찾아내기 위해 혈청, 복막액(peritoneal fluid, PF), 분비 단백질(secretory proteins), 세포간 결합분자(cell adhesion molecules), 사이토카인(cytokines), 종양 괴사인자(tumor necrosis factor), 혈관내피성장인자(vascular endothelial growth factor), 케모카인(chemokine), 항내막항체(antiendometrial antibody), 아로마타이스 P450 발현(aromatase P450 expression) 호르몬 수용체 등에 대한 연구가 포함되었으며 이러한 연구내용을 바탕으로 본 저자는 자궁내막증의 진단에 있어 비수술적 방법을 통한 여러 물질들의 진단적 정확성 및 임상적 유용성을 소개 및 비교하고자 한다.

2. 종양표지자와 폴리펩티드 (Tumor markers and polypeptides)

1) 혈청 CA-125

혈청 CA-125는 200,000 Da 당단백질(glycoprotein)로 혈청 CA 125의 농도는 자궁내막증을 포함한 여러 부인과적 질환과 관련이 깊다.² CA-125의 항원은 자궁내막(endometrium), 속자궁목(endocervix)

주관책임자: 이병석, 우) 135-720 서울특별시 강남구 도곡동 146-92, 강남세브란스병원 산부인과
Tel: (02) 2019-3435, Fax: (02) 3462-8209
e-mail: dr222@yuhs.ac

나 복막 (peritoneum)같은 여러 정상 조직에서 나타난다. 많은 여성에서 CA-125 수치가 생리주기 동안 증가할 수 있는데 이것은 생리 중 자궁내막이 복강 (peritoneal cavity)안으로 역류되기 때문이다.² Pittaway와 Favez는 자궁내막증의 유무와 상관없이 생리기간 중 mean CA-125 수치가 올라간다는 것을 증명하였다.³

자궁내막증이나 자궁관 난소 고름집 그리고 다 장기 결핵 (multivisceral tuberculosis)에서 CA-125가 상당히 높아져 있다는 보고가 있다.² 이러한 상승에 대해 가장 설득력 있는 설명 중 하나는 CA-125 막 (membrane) 농도는 정상위치 자궁내막 상피세포보다 이소성 세포에서 더욱 높아져 있으며, 특히 자궁내막증과 관련된 염증 반응은 복강으로 확산되면서 CA-125 농도를 상승시킨다는 것이다.¹

자궁내막증의 진단에 있어 혈청 CA-125 측정의 역할을 알아보기 위한 여러 연구가 있었다.^{4~6} 혈청 CA-125의 다양한 민감도 (sensitivity)와 특이도 (specificity)를 결정하는데 있어 가장 혼란스러운 것은 자궁내막증의 병기였다. 전형적으로 진행된 자궁내막증 환자에서 (몇몇의 초기 병기 환자에서도) 혈청 CA-125는 증가되어 있었으며 그것은 난소암에서 CA-125가 상승하는 양상과 유사했다.

자궁내막증에서 혈청 CA-125의 진단적 의의를 평가하기 위한 메타 분석이 시행되었다.⁷ 초기 분석에는 23개의 연구가 포함되었는데 16개는 코호트 연구였으며 7개는 case-control 연구였다. 이 연구에는 불임이거나 골반통이 있는 여성이 포함되었으며 민감도와 특이도는 ROC (receiver operating characteristic) 곡선으로 표현되었다. 병기에 따라 민감도는 4~100%, 특이도는 38~100%였고 ROC 곡선은 CA 125가 poor diagnostic performance라는 것을 보여주었다. 특이도가 90%이면 민감도는 28%였으며, 민감도가 50%로 올라가면 특이도는 72%로 떨어졌다. 진행된 자궁내막증에서 민감도는 0~100%, 특이도는 44~95%로 ROC 곡선은 CA 125가 상대적으로 우수한 diagnostic performance라는 것을 보여주었다. 특이도가 90%면 민감도는 47%였고

민감도가 60%로 올라가면 특이도는 81%로 떨어졌다. 이 메타 분석의 주된 한계점은 특이도나 민감도를 높일 수 있는 생리통 (dysmenorrhea) 같은 환자의 병력청취나 신체검진을 고려하지 않았으며 초음파상 골반 종괴 (pelvic mass)가 확인된 환자를 포함한 연구들이 제외되었다는 것이다. 검사의 목적이 질병이 있는 환자의 대부분을 구분해내는 것이라고 한다면, 혈청 CA-125의 진단적 정확성은 불충분하다고 할 수 있다. 저자들에 따르면 음성 결과 (negative result)는 자궁내막증 환자 70%의 진단을 지연시킬 수 있으며, 만성적 골반통이나 불임이 있는 자궁내막증 환자의 진단을 배제할 수 있는 진단적 도구로서 혈청 CA-125의 정상적 이용은 추천되지 않는다.

그러나 CA-125는 병의 재발이나 수술적 치료 후 치료 성공 여부의 판단에는 좀 더 유용하게 이용될 수 있다. 연속적인 CA-125 평가 (Serial CA-125 determination)의 진단적 가치 (prognostic value)를 평가하기 위한 연구에서, 불임의 원인을 찾기 위해 342명의 여성이 복강경을 시행하였다. 123명 (36%)은 자궁내막증이 확인되어 수술적 치료를 받았으며 123명 중 56명 (46%)은 수술 전 CA-125 수치가 16 U/ml 이상이었다. 이러한 여성들을 12개월 동안 추적관찰하며 연속적인 CA-125 평가 및 main outcome으로 수술 후 12개월 내 임신 성공률을 평가하였는데⁸ 수술 전 CA-125 수치는 달랐지만 임신에 성공한 여성들은 수술 후 CA-125 수치가 의미 있게 낮았다. 단변적 분석 (Univariate analyses)은 수술 전 CA-125가 16~25 U/ml, 수술 후 CA-125가 16 U/ml 미만인 경우 임신 성공률이 의미 있게 높았음을 보여주었다. 이 연구는 자궁내막증으로 수술적 치료를 받은 불임 여성에서 CA-125가 예후 인자가 될 수 있음을 제시하였다.⁸ 결론적으로 CA-125는 병기 초반 상승된 경우나 진행된 자궁내막증 환자에서 유용할 수 있으며 여러 센터에서 자궁내막증의 치료 후 CA-125 수치의 상승과 병의 재발은 진단적 정확성이 높다고 보고하고 있으며 이것은 복강경 시행이 어려운 증상이 있는 환자들

에서 유용할 수 있다.⁹

최근 여러 연구에서 중증 환자에 있어 백혈구 아형 (WBC subtype)과 neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR)를 전신 염증 반응의 간단한 인덱스 및 여러 질환에서 예후 요인으로서 이용할 것을 제안하였다.¹⁰⁻¹³ 자궁내막증 환자에서 순환 백혈구 (Circulating WBC)의 상대적 수치 변화가 있다는 가정하에 조 등¹⁴은 자궁내막증 환자의 NLR과 혈청 CA-125를 비교하였다. 자궁내막증 환자군에서 mean NLR과 NLR과 혈청 CA-125의 복합 표지자 수치가 유의하게 높았다. 자궁내막증 진단에 있어 NLR (cutoff value 2.01)의 민감도는 59.7%, 특이도는 60.1%였으며 CA-125 (cutoff value 35.00 U/ml)의 민감도는 55.8%, 특이도는 92.8%이었다. NLR과 CA-125 둘 다 평가한 복합 표지자 (cutoff value 55.7)의 민감도는 69.3%, 특이도는 83.9%였다. 다시 말해 NLR과 복합 표지자는 자궁내막증에서 진단을 위한 표지자로 간단하고 쉽게 이용할 수 있는 방법 중 하나가 될 수 있다.

2) 혈청 CA 19-9

CA 19-9는 고분자량 당단백질 (high-molecular-weight glycoprotein)이다.¹⁵ 혈청 19-9는 악성 및 자궁내막종을 포함한 양성 난소종양 환자에서 상승할 수 있다. 혈청 19-9 수치는 자궁내막증 환자에서 치료 전과 비교했을 때 치료 후 의미 있게 떨어진다.¹⁶

그러나 자궁내막증의 진단에 있어서 혈청 CA 19-9의 중요성에 대한 보고는 매우 제한적이다.

최근 연구에서, 자궁내막증 환자 101명 중 34명에서 혈청 19-9 수치가 37 IU/ml 보다 높았으나 22명의 대조군에서는 상승되어 있지 않았다. 혈청 CA 19-9는 1, 2기 자궁내막증 환자에서는 상승되어 있지 않았으나 3, 4기 자궁내막증 환자 63명 중 34명 (54%)에서 상승되어 있었다. 자궁내막증의 진단에 있어서 CA 19-9와 CA-125의 민감도를 비교했을 때, 저자들은 CA 19-9의 민감도가 CA-125 보다 유의하게 낮음을 확인하였다¹⁷ (0.34 vs 0.39, respectively).

같은 연구에서 cutoff value를 37 IU/ml로 했을 때, 자궁내막증에서 mean CA 19-9 수치는 병기에 따라 증가함을 보여 주었는데 이와는 반대로 새로운 cutoff value를 20~25 IU/ml로 이용하게 되면, 특이도나 양성, 음성 예측률의 변화없이 CA 19-9의 민감도가 향상된다. 하지만 이 연구는 CA 19-9 측정의 임상적 유용성이 CA-125보다 우수하지 않다고 결론을 내렸다.

3) 혈청 soluble intercellular-adhesion molecule-1

Soluble forms of the intercellular-adhesion molecule-1 (sICAM-1)은 자궁내막과 자궁내막증 이식물 (endometriotic implants)에서 분비된다.¹⁸ 자궁내막증 여성의 자궁내막에서 자궁내막증이 없는 여성에 비해 sICAM-1이 더 많이 분비되는데 결과적으로 자궁내막에서 sICAM-1이 분비되는 수치와 골반 내 자궁내막증 이식물 (endometriotic implants)의 수에는 강력한 상관관계가 있다.¹⁸ 이러한 내용을 근거로 자궁내막증의 진단에 sICAM-1이 유용할 수 있다. 여러 연구자들은 자궁내막증 환자에서 혈청 sICAM-1의 농도가 의미 있게 증가해 있음을 보고하였다.¹⁹⁻²²

최근의 전향적 코호트 연구 (prospective cohort study)에서 Somigliana 등²³은 sICAM-1이 자궁내막증에서 혈청 표지자로서 이용 가치가 있는지를 평가하였다. 양성 질환으로 복강경을 시행한 가임기 여성 120명이 포함된 이 연구에선 자궁내막증이 있는 경우 혈청 sICAM-1 수치가 약간 상승했을 뿐 의미 있게 상승하지는 않았다. 그러나 깊은 복막 자궁내막증 (deep peritoneal endometriosis)이 확인된 21명의 여성에서는 자궁내막증이 없거나 얇은 복막 자궁내막증 (superficial endometriosis)인 여성에 비해 혈청 sICAM-1의 농도가 유의하게 높았다. 깊은 복막 내막증 환자군에서 sICAM-1의 상대적 민감도는 0.19, 특이도는 0.97이었다. Somigliana 등은 CA 125의 상대적 민감도는 0.14, 특이도는 0.92임을 확인하였는데 두 개의 marker를 동시에

사용하였을 경우 민감도는 0.28, 특이도는 0.92였으며, 특히 CA-125와 sICAM-1은 deep infiltrating endometriosis가 있는 여성을 구분하는데 유용하게 이용될 수 있다고 보고하였다.²³

4) 혈청 soluble fms-like tyrosine kinase (sFlt-1)

혈관생성 (angiogenesis)은 자궁내막증의 병인 (pathogenesis)에 중요한 역할을 한다.²⁴

지난 몇 년 사이에 혈관내피성장인자 (vascular endothelial growth factor, VEGF)의 soluble form인 soluble fms-like tyrosine kinase가 발견되었는데 sFlt-1은 혈관내피성장인자 활성화의 조정자 (modulator) 혹은 음성 조절인자 (negative regulator)로 생각된다. sFlt-1은 혈관내피성장인자 (VEGF)와 혈관생성 (angiogenesis)의 중요하고 본질적인 상대자 (counterpart)로서 백혈병, 폐암, 대장암 등과 같은 종양에서 혈청 sFlt-1의 임상적 중요성이 보고되고 있다.^{25~27}

자궁내막증에서 sFlt-1의 임상적 중요성에 대해서 크게 알려진 것이 없었으나 조 등의 연구에서²⁸ 자궁내막증 환자는 대조군에 비해 혈청 sFlt-1과 소변 creatinine을 이용한 urinary sFlt-1 수치가 증가해 있다는 것을 확인하였으며 이는 sFlt-1이 자궁내막증에서 혈관생성 과정을 방해하는 중요한 역할을 하고 있다는 것을 암시하고 있다.

3. 면역학적 표지자

1) 사이토카인: chemistry

사이토카인은 백혈구 (leukocyte)에 의해 세포 외 구획 (extracellular compartment)으로 분비되는 폴리펩타이드 또는 당단백질이다. 분비되는 방법에 따라 자가분비 (autocrine), 주변분비 (paracrine) 그리고 내분비 (endocrine) 효과를 나타낼 수 있다. 사이토카인은 면역계에서 세포와 세포 사이 소통 (communication)의 핵심적 매개체 (mediator)이며 표적세포 (target cell)의 증식, 분열억제, 화학적

유인 (chemoattractant)이나 분화 효과에 다양하게 영향을 미칠 수 있다.

2) 사이토카인: source

사이토카인의 주요 근원 (source)은 골수에서 기원되는 대식세포 (macrophage)로, 단핵세포 (monocyte)처럼 순환하며 다양한 체강 (body cavity)으로 이동한다. Chemoattractant cytokine 중에서도 RANTES (Regulated on Activation, Normal T-Cell Expressed and Secreted)과 interleukin (IL)-8은 복강 안으로의 대식세포 동원 (macrophage recruitment)을 용이하게 한다. 사이토카인의 두 번째 근원은 T-림프구이다. 조력세포 (Helper T- cell)는 type I (Th 1)과 type II (Th 2)로 나눌 수 있다. Th 1 cell은 IL-2, IL-12와 interferon- γ 를 생산하며 세포매개 면역 (cell-mediated immunity)의 강력한 유도물질이고 Th 2 cell은 IL-4, IL-5, IL-10과 IL-13을 생산하면서 세포매개 면역을 억제한다. 자궁내막증 환자에서 Th 1과 Th 2에 의해 분비되는 사이토카인은 Th 2 cell에 의해 생산되는 것을 더 선호한다. 이러한 특성은 자궁내막증 환자에서 손상된 면역 방어 (impaired immunologic defense)와 관련이 있을 수 있다.²⁹ Tsudo 등은 사이토카인이 면역적격세포 (immune competent cell) 뿐만 아니라 자궁내막증 이식물 (endometriotic implants)에 의해서도 생산된다고 추정하였다.³⁰ 그들은 자궁내막증 세포 (endometriotic cell)가 IL-6 messenger RNA를 표현하고 IL-6 단백질을 생산해서 TNF- α 가 양 의존적인 방법 (dose dependent manner)으로 IL-6 유전자 (gene)와 단백질의 발현을 자극하도록 돕는다. 대식세포에 의한 IL-6의 생산과 자궁내막증 환자에서 자궁내막증 간질세포 (endometriotic stromal cell)에 의한 IL-6 생산을 비교했을 때 Tsudo 등은 자궁내막증에서 기원된 간질세포 (stromal cell)에서 생산된 IL-6의 수치가 TNF- α 자극하 상태에서 대식세포에 의한 IL-6 수치와 유사하다는 것을 밝혀냈다.³⁰ 이것은 자궁내막증 조직 (endometriotic tissue)이 사이토카인의 또 다른 주요한 근원이 될 수 있다는 가정을 뒷받침한다.

3) 복막액 내 사이토카인 (Peritoneal fluid cytokines)

복막액 (peritoneal fluid, PF)에는 대식세포, 중피세포 (mesothelial cell), 림프구, 호산구 (eosinophil)와 비만세포 (mast cell)를 포함한 다양한 세포 성분이 풍부하다. 복막액내 백혈구의 정상 농도 범위는 $0.5\sim 2.0\times 10^6/\text{ml}$ 이며 그 중 대략 85%는 대식세포이다.^{31,32} 복막 내 대식세포 활성화 (peritoneal macrophage activation)가 자궁내막증의 시작과 진행에 있어 중추적인 단계라는 가정이 있었다.³³ 자궁내막증 여성에서 복막강 내 활성화된 대식세포는 사이토카인의 강력한 생산자이며 복막액은 사이토카인의 풍부한 혼합물을 포함한다.³⁴ 또한 철의 과부하 (overload)가 자궁내막증 환자의 복막강의 복막액 및 세포 성분에서 관찰되는데, 이것은 자궁내막증의 병인에 있어 철의 과부하가 중요한 역할을 담당한다는 것을 암시한다.³⁵

4) 각각의 사이토카인들 (Individual cytokines)

(1) 종양 괴사 인자 (Tumor necrosis factor, TNF)

TNF는 염증 반응에 중요한 역할을 하는 다면 발현성의 사이토카인이다. TNF는 여러 생리적, 병리적인 생식 과정에 있어 주요한 역할을 하며 이로써 면서도 해로운 효과가 있는 것으로 생각된다. TNF가 유발하는 양 (quantity)은 병의 진행 과정의 조절에 있어 핵심적 요소이다. 주요한 TNF는 TNF- α 인데 이것은 호중구 (neutrophil), 활성화된 림프구나 대식세포, NK 세포 그리고 몇몇의 비 조혈 세포에 의해 생산된다.

인간의 자궁내막에서, TNF- α 는 자궁내막의 증식과 분화의 정상 생리 과정에 관여 하는 인자이다. TNF- α 는 특히 분비기 (secretory phase) 때 상피세포에서 발현된다.³⁶

간질세포는 생리주기의 증식기 (proliferative phase)에 대체로 TNF- α 에 착색되며 이러한 데이터는 사이토카인이 호르몬의 영향을 받는다는 것을 보여

준다.³⁷ 자궁내막증 환자의 복막액에서 TNF- α 의 농도가 증가되어 있는데 여러 연구들은 TNF- α 농도의 증가와 병기 사이에 연관관계가 있다는 것을 보여주었다.³⁸ 그러나 다른 연구에서는 TNF- α 와 자궁내막증의 병기간 어떠한 연관성도 성립되지 않았다.³⁴ 자궁내막증 환자의 복막액에서 증가된 TNF- α 의 근원은 다양하다. 활성화된 대식세포는 자궁내막증의 발병기전에 있어 주요한 역할을 한다. 분비된 TNF- α 는 국소적이고 전체적인 병의 발현 양상 (manifestations of the disease)에 중대한 역할을 하게 되며, 이러한 사이토카인은 자궁내막증의 발병기전에 있어 핵심적 역할을 담당한다.³⁹ 이와 더불어 복막액에서 TNF- α 의 수치를 측정하는 것은 자궁내막증에서 비수술적 진단방법의 근간이 될 수 있다.³⁴ 최근 자궁내막증의 치료에서 TNF- α 의 blocker를 이용하는 개념이 관심을 끌고 있다.⁴⁰

(2) 인터루킨-6 (Interleukin-6, IL-6)

IL-6는 염증과 면역 반응의 조절자 (regulator)이며, 내분비계와 면역계의 생리적 연결고리로서 역할을 한다. IL-6는 단핵구 (monocyte), 대식세포, 섬유모세포 (fibroblasts), 자궁내막세포 (endometrial cell)와 자궁내막 상피 간질세포 (endometrial epithelial stromal cell) 그리고 뇌하수체 (pituitary)와 이자 (pancreas)를 포함한 여러 내분비선에 의해 생산된다.⁴¹

자궁내막증의 발병기전에 있어 IL-6의 역할을 알아내기 위한 광범위한 연구들이 진행되었다. 자궁내막증 환자들은 복막 대식세포, 자궁내막 간질세포 및 복막 대식세포에서 IL-6의 반응 조절에 어려움이 있었다.^{42,43} 자궁내막증 환자의 복막액에서 발견되는 IL-6의 수치는 상반되었다. 어떠한 연구에서는 농도가 상승해 있었으나^{44,45} 반면에 IL-6의 농도가 상승되지 않은 연구도 있었다. 몇몇의 연구는 대조군과 자궁내막증 환자군에서 IL-6 농도의 차이가 통계학적으로 중요한 차이가 있다는 것을 증명하는데 실패하였다.⁴⁶ 이러한 상반된 결과는 분석 (assay)에 있어 항체의 특이도와 깊은 관련이 있

을 것으로 추측되며 최근 연구에선 설명되지 않는 불임이나 난관 결찰/재문합 환자와 비교시 자궁내막증 환자의 혈청에선 IL-6의 농도가 의미있게 증가해 있으나 복막액에서는 IL-6의 농도가 증가하지 않았음이 확인되었다.³⁶

(3) 혈관내피성장인자 (Vascular endothelial growth factor, VEGF)

VEGF는 가장 강력하고 특이한 혈관생성 인자 (angiogenic factor) 중 하나이다. VEGF가 표적 수용체 (targeted receptor)에 결합하면, VEGF 수용체가 활성화되어 세포 내 Ca^{2+} 과 내피세포 (endothelial cell) 내의 inositol triphosphate의 농도를 급속하게 증가시킨다.^{47,48} VEGF의 기본적인 생리적 기능은 혈관생성 (angiogenesis)을 유발함으로써 생리 후 자궁내막이 스스로 회복되도록 하는 것이다.⁴⁹

자궁내막증 환자에서, VEGF는 자궁내막증 이식물의 내막, 특히 출혈성 적색 이식물 (hemorrhagic red implants)에 위치한다. 또한 자궁내막증 환자의 복막액에서 VEGF의 농도는 증가되어 있다. 그러나 복막액에서 VEGF의 정확한 세포적 근원 (source)은 아직까지 명확하지 않다. 다만 자궁내막증 병변이 스스로 VEGF를 생산하며, 활성화된 복막 대식세포가 VEGF를 합성하고 분비할 수 있다는 것이 밝혀졌다. 자궁내막증의 치료에 있어 항혈관생성 약제의 이용 가능성이 대두되고 있다.^{50,51}

(4) Regulated on Activation, Normal T-Cell Expressed and Secreted (RANTES)

RANTES는 β 나 "C-C" chemokine family에 속하며, monocyte나 memory T-cell을 유인한다. RANTES는 조혈세포, 상피세포, 발생세포의 분비산물이며 급성, 만성 염증 반응의 조절자이다.⁵²

이소성 자궁내막 (ectopic endometrium)에서 RANTES 단백질의 분포는 정상위치 자궁내막 (eutopic endometrium)에서의 분포와 유사하다.⁵³ 자궁내막증에서 유래된 간질세포 배양 (endometrioma-derived stromal cell culture)을 통한 in vitro에서

RANTES의 분비가 정상위치 자궁내막에 비해 유의하게 많았다. 유사한 방식으로 복막액에서 RANTES의 농도는 자궁내막증 환자에서 증가할 수 있다.

(5) 인터루킨-1 (Interleukin-1, IL-1)

IL-1은 염증과 면역 반응을 조절하는 핵심 사이토카인이다. IL-1은 T-림프구의 활성화와 B-림프구의 분화 (differentiation)에 영향을 미친다. IL-1에는 두 개의 수용체가 있는데, IL-1 α 와 IL-1 β 이다. 두 수용체는 다른 유전자 (gene)에 의해 암호화되거나 유사한 생물학적 활성력을 갖는다. 외인성 IL-1 수용체 길항제의 주입은 쥐에서 성공적인 착상 (implantation)을 방해한다. 이것은 이소성 자궁내막의 착상에 있어 IL-1의 중요한 역할을 설명하는 것이다.⁵⁵ IL-1은 자궁내막증 환자의 복막액으로부터 분리되었다. 결과는 상반되는데 몇몇 연구자들은 자궁내막증 환자에서 IL-1 농도가 증가했다는 것을 증명하였으나 다른 연구자들은 증가가 없다고 발표하였다.^{33,38,55}

4. 자궁내막증에서 유전학적 표지자 (Genetic markers in endometriosis)

자궁내막증의 원인 (etiology)은 복잡하며 다인적 요소가 작용하기에, 자궁내막증은 genome-wide scanning에 있어 이상적 목표가 되었다. 가족성 유전과 관련이 있기에, 다양한 candidate gene이 포함되었다.⁵⁶ 여러 기술적 접근이 자궁내막증에서 가능한 유전학적 표지자 (genetic marker)를 확립할 수 있는데 도움을 줄 수 있다. 자궁내막증에 있어 gene-based diagnostic test는 이상적인 screening test를 시행 후 진행해야 할 것으로 사료된다.⁵⁷ Subtractive cDNA hybridization^{58,59}과 cDNA microarray technology를 포함한 Gene based technology는 질병의 유전학적 표지자로서 적절한 근간 (foundation)이 될 수 있다.⁶⁰⁻⁶³

최신 DNA technology를 이용하여, 자궁내막증 이식물 뿐만 아니라 정상 자궁내막 조직에서도

cDNA library를 완성하려는 시도가 진행 중이다. 정제된 library를 기본으로 해서 적합한 특이 혈청 항체 (specific serum antibody)를 확인할 수 있으며 이러한 항체의 확인은 최종적으로 자궁내막증의 비수술적 screening 도구로써 이용될 수 있을 것이다.

5. 자궁내막 조직의 생화학적 표지자 (Endometrial tissue biochemical markers)

1) 아로마테이스 P450 (Aromatase P450)

Aromatase P450은 androstenedione과 testosterone을 estrone과 estradiol로 전환하는 촉매이다. 이 효소는 자궁내막증에서는 이소성 및 정상위치 자궁내막 모두에서 발현되나 건강한 대조군의 정상위치 자궁내막에서는 발현되지 않는다.⁶⁴ Endometrial aromatase P450 발현은 병의 병기와는 관계 없으나, 최근 연구에서는 자궁내막증 환자의 자궁내막에서 aromatase P450 transcript의 발견이 자궁내막증에서 이용 가능한 정성적 표지자 (qualitative marker)가 될 수 있다는 것이다.⁶⁵

또 다른 후향적, 증례-대조군 연구 (case-controlled study)에서는 28명 중 7명 (25%)은 면역조직화학적 분석에 의한 방법으로 endometrial aromatase P450 단백질은 발견되지 않을 정도의 농도였음에도 자궁내막증, fibroid나 자궁선근증 혹은 이러한 질환들이 혼합되어 있었다. 골반 질환에서 임상적으로 유용한 진단 도구로 위에서 언급한 표지자들을 이용하는 것은 정상위치 자궁내막에서 aromatase P450이 발현되지 않은 많은 수의 자궁내막증 여성들이 있다는 점에서 제한적인 측면이 있으나, 이러한 분자적 사실에 기초하여 aromatase inhibitor의 사용이 자궁내막증에서 가능성 있는 치료법 중 한 가지로 탄력을 받고 있다.⁶⁶⁻⁶⁹

2) 사이토케라틴 (Cytokeratin)

배양시, 자궁내막증 세포주는 (cell line)은 상피성 형태 (epithelial like morphology)와 cytokeratin 8, 18, 19, vimentin과 human leukocyte class I antigen에

대한 면역 반응 (immunoreaction)을 나타내었다. 그러나 배양된 세포는 haematopoietic cell markers, lymphoid cell antigens CD3, CD20 and CD45, von Willebrand factor, carcinoembryonic antigen and CA-125을 포함한 전체 haematopoietic cell marker에 음성 (negative)을 보였다.⁷⁰

다른 연구에서, 다양하게 위치한 자궁내막증 조직은 estrogen receptor, vimentin, Ber-EP-4 and cytokeratins에 대해 면역염색되었다.⁷¹ Cytoskeletal components와 epithelial mucins에 대하여 monoclonal antibody를 이용한 면역형광법을 통하여 Matthew 등은 자궁내막증 세포 배양에서 cytokeratins 18과 19, vimentin 및 3가지 다른 epithelial mucins 각각에 대한 염색 형태에 대하여 연구하였다.⁷² 그들은 cytokeratin은 상피세포에 존재하며 vimentin은 간질 세포와 상피세포 모두에서 발현한다는 것을 발견하였다. 자궁내막증에서 가능성 있는 진단적 혹은 screening 도구로서 이러한 molecular marker의 이용에 대해 알아본 연구는 아직까지는 발표되지 않았다.

3) 호르몬 수용체 (Hormone receptor)

알려진 대로, 자궁내막증은 estrogen 의존적인 질환으로 자궁내막에서 estrogen과 progesterone 수용체를 정량화 (quantification)하는 것이 자궁내막증의 screening에 있어 유용한 방법이 될 수 있다. Estrogen, progesterone 수용체는 기 (phase)에 영향을 받으며, 주기적이다.⁷³ 그러나 자궁내막증 환자의 정상위치 자궁내막은 정상 자궁내막과는 세포자멸 (apoptosis), 사이토카인 및 그 외 특징들이 매우 다르다.⁴³ 이소성 자궁내막에서도 주기적인 변화가 발견되지만 수용체 발현 형태가 다르다는 것은 두 곳에서 (ectopic endometrium과 eutopic endometrium) 호르몬적인 조절이 다르다는 것을 의미한다. 이소성 자궁내막에서 스테로이드 수용체 (steroid receptor)의 농도는 주기가 진행됨에 따라 점차적으로 높아진다. 이와 비교시 정상위치 자궁내막에서는 estrogen과 progesterone 수용체의 농도

는 증식기 (proliferative phase)에서는 낮고 초기 분비기 (early secretory phase)에선 이와 유사하며 후기 분비기 (late secretory phase)에서는 유의하게 높아져 있었다.⁷⁴ 수용체 발현 방식이 다르다는 것은 이소성 자궁내막과 정상위치 자궁내막 사이의 호르몬 조절이 다르다는 것을 의미한다.⁷³

Estrogen과 progesterone 수용체는 ER- α , ER- β 그리고 PR-A, PR-B이다. 이러한 isoform은 자궁내막에 존재하나 각각의 기능과 성분은 서로 다르다. 스테로이드 수용체 isoform의 서로 다른 농도와 생물학적 활동성은 이소성 자궁내막에서 다양한 호르몬 반응을 이끌어 낼 수 있다. 분비기 (secretory phase) 동안 이소성 자궁내막에서 에스트로겐 수용체와 프로게스테론 수용체의 높은 농도는 이 시기 자궁내막증 조직의 활발한 증식력을 설명할 수 있다. 이와는 반대로 분비기 에스트로겐 수용체와 프로게스테론 수용체의 농도 감소는 증식력 제거를 유도할 수 있다. 결론적으로 에스트로겐 수용체와 프로게스테론 수용체는 자궁내막증 조직 모든 아형 (subtype)의 활동성을 나타내는 표지자로 이용할 수 있다.⁷⁵

4) 자궁내막 osteopontin mRNA 발현과 plasma osteopontin level의 면역화학 (Endometrial osteopontin mRNA expression and plasma osteopontin level immunochemistry)

Osteopontin (OPN)은 70-kDa secreted phosphorylated glycoprotein으로 뼈기질 (bone matrix)에서 기원된다.⁷⁶ 사람의 조직에서 osteopontin은 소화기계, 비뇨생식계, 담낭, 이자, 수유중인 유방, 침샘 등에서 생산되는 것으로 알려져 있다. 또한 Osteopontin은 활성화된 대식세포, 림프구 그리고 활성화된 T-림프구 등에 의해 분비되며 염증 반응의 장소로 알려진 세포외액과 미네랄화된 세포외 기질 (extracellular matrix)에도 존재한다.⁷⁷⁻⁷⁹ Osteopontin은 특히 integrin의 한 종류인 $\alpha\beta3$ 과 결합하며 이것은 세포 유착과 이동을 포함한다.^{80,81}

사람의 자궁내막에서 OPN은 중후기 분비기에

발현되며 $\alpha\beta3$ 발현은 자궁내막증 여성의 자궁내막에서 감소되어 있는데 Odagiri 등은 자궁내막증의 상피세포에서 OPN의 강력한 발현이 존재한다는 것을 증명하였다.⁸² 조 등의 연구에서⁸³ 자궁내막증 환자의 자궁내막 조직에서 osteopontin mRNA의 발현이 대조군에 비해 의미 있게 증가해 있다고 발표하였는데 이는 OPN이 자궁내막증의 발병 기전에 관련있으며 plasma OPN이 자궁내막증의 진단에 있어 비침습적 표지자로 이용될 수 있다는 가능성을 보여주었다고 할 수 있다.

6. 요약

진단적 복잡성을 하지 않으면 자궁내막증의 진단이 불가능하다는 점은 의사들이 해결해야 할 과제 중 하나이다. 아직까지는 자궁내막증을 진단할 수 있는 획기적인 표지자가 없기 때문에 CA-125 같은 종양 표지자의 혈중 농도를 측정하였으나 진단 도구로 이용하기에는 한계가 있다. 이러한 이유로 초기 자궁내막증을 진단할 수 있는 방법을 연구하기 위한 여러 시도들이 있었는데 특히 자궁내막증 1, 2기 환자에서 병의 초기 상태에 복잡성 치료 하었을 경우 자연 임신 성공률이 2배 가까이 높은 것으로 보고되었기 때문에 불임 여성에 있어 자궁내막증의 진단 시기는 임상적으로도 그 중요성이 매우 크다고 할 수 있겠다. CA-125는 자궁내막증 환자의 추적관찰에 있어 특이도가 높은 편이며 효용성이 있는데 특히 수술적 치료 후 장기적으로 병의 활성 혹은 재발을 평가하는데 있어 유용하다. 무작위적인 임상 연구 결과 자궁내막증과 관련된 불임이나 통증은 수술적 치료시 분명한 이득이 있는 것으로 보고된 바⁸⁴ 자궁내막증은 적절한 진단과 치료가 중요한 질환이라는 점을 다시 한번 상기해야 한다.

또한 병의 진행에 따른 여러 면역학적인 변화들이 확인되면서 자궁내막증의 진단에 있어 면역학적 표지자의 중요성이 부각되고 있다. 그 중에서도 복막액이나 혈청 내 사이토카인은 진단 도구

로서 그 가능성에 주목을 받고 있으며 이에 대한 대규모 연구가 추후 필요할 것으로 사료된다. 최근의 면역학적 발견과 DNA 기술 발전은 자궁내막증의 진단에 있어 핵심적인 screening 도구의 발견에 일조할 것이며 이러한 기술적 발전을 근간으로 하여 머지 않아 획기적인 표지자가 개발될 것으로 기대한다.

참 고 문 헌

1. Revised American Fertility Society classification of endometriosis. *Fertil Steril* 1985; 43: 351-2.
2. Meden H, Fattahi-Meibodi A. CA 125 in benign gynecological conditions. *Int J Biol Markers* 1998; 13: 231-7.
3. Pittaway DE, Fayed JA. Serum CA-125 antigen levels increase during menses. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 156: 75-6.
4. Pittaway DE, Fayed JA. The use of CA-125 in the diagnosis and management of endometriosis. *Fertil Steril* 1986; 46: 790-5.
5. Moretuzzo RW, DiLauro S, Jenison E, Chen SL, Reindollar RH, McDonough PG. Serum and peritoneal lavage fluid CA-125 levels in endometriosis. *Fertil Steril* 1988; 50: 430-3.
6. Barbati A, Cosmi EV, Spaziani R, Ventura R, Montanino G. Serum and peritoneal fluid CA-125 levels in patients with endometriosis. *Fertil Steril* 1994; 61: 438-42.
7. Mol BW, Bayram N, Lijmer JG, Wiegerinck MA, Bongers MY, van der Veen F, et al. The performance of CA-125 measurement in the detection of endometriosis: a metaanalysis. *Fertil Steril* 1998; 70: 1101-8.
8. Pittaway DE, Rondinone D, Miller KA, Barnes K. Clinical evaluation of CA-125 concentrations as a prognostic factor for pregnancy in infertile women with surgically treated endometriosis. *Fertil Steril* 1995; 64: 321-4.
9. Fedele L, Arcaini L, Vercellini P, Bianchi S, Candiani GB. Serum CA 125 measurements in the diagnosis of endometriosis recurrence. *Obstet Gynecol* 1988; 72: 19-22.
10. Zahorec R. Ratio of neutrophil to lymphocyte counts-rapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in critically ill. *Bratisl Lek Listy* 2001; 102: 5-14.
11. Bishara S, Griffin M, Cargill A, Bali A, Gore ME, Kaye SB, et al. Pretreatment white blood cell subtypes as prognostic indicators in ovarian cancer. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. Published online 17 July 2007 [epub ahead of print; <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejogrb.2007.05.012>].
12. De Angulo G, Yuen C, Palla SL, Anderson PM, Zweidler-McKay PA. Absolute lymphocyte count is a novel prognostic indicator in ALL and AML: implications for risk stratification and future studies. *Cancer* 2008; 112: 407-15.
13. Walsh SR, Cook EJ, Goulder F, Justin TA, Keeling NJ. Neutrophil-lymphocyte ratio as a prognostic factor in colorectal cancer. *J Surg Oncol* 2005; 91: 181-4.
14. Cho SH, Cho HB, Nam A, Kim HY, Choi YS, Park KH, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as an adjunct to CA 125 for the diagnosis of endometriosis. *Fertil Steril* 2008; 90: 2073-9.
15. Koprowski H, Steplewski Z, Mitchell K, Herlyn M, Herlyn D, Fuhrer P. Colorectal carcinoma antigens detected by hybridoma antibodies. *Somat Cell Genet* 1979; 5: 957-71.
16. Matalliotakis I, Panidis D, Vlassis G, Neonaki M, Goumenou A, Koumantakis E. Unexpected increase of the CA 19-9 tumour marker in patients with endometriosis. *Eur J Gynaecol Oncol* 1998; 19: 498-500.
17. Harada T, Kubota T, Aso T. Usefulness of CA19-9 versus CA 125 for the diagnosis of endometriosis. *Fertil Steril* 2002; 78: 733-9.
18. Viganò P, Somigliana E, Gaffuri B, Santorsola R, Busacca M, Vignali M. Endometrial release of soluble intercellular adhesion molecule 1 and endometriosis: relationship to the extent of the disease. *Obstet Gynecol* 2000; 95: 115-8.
19. De Placido G, Alviggi C, Di Palma G, Carravetta C, Matarese G, Landino G, et al. Serum concentrations of soluble human leukocyte class I antigens and of the soluble intercellular adhesion molecule-1 in endometriosis: relationship with stage and non-pigmented peritoneal lesions. *Hum Reprod* 1998; 13: 3206-10.
20. Wu MH, Yang BC, Hsu CC, Lee YC, Huang KE. The expression of soluble intercellular adhesion molecule-1 in endometriosis. *Fertil Steril* 1998; 70: 1139-42.
21. Daniel Y, Geva E, Amit A, Eshed-Englender T, Baram A, Fait G, et al. Do soluble cell adhesion molecules play a role in endometriosis? *Am J Reprod Immunol* 2000; 43: 160-6.
22. Matalliotakis IM, Vassiliadis S, Goumenou AG, Athanassakis I, Koumantakis GE, Neonaki MA, et al. Soluble ICAM-1 levels in the serum of endometriotic patients appear to be independent of medical treatment. *J Reprod Immunol* 2001;

- 51: 9-19.
23. Somigliana E, Vignani P, Candiani M, Felicetta I, Di Blasio AM, Vignali M. Use of serum-soluble intercellular adhesion molecule-1 as a new marker of endometriosis. *Fertil Steril* 2002; 77: 1028-31.
 24. Taylor RN, Levoric DI, Mueller MD. Angiogenic factors in endometriosis. *Ann N Y Acad Sci* 2002; 955: 90-100.
 25. Aref S, El Sherbiny M, Goda T, Fouda M, Al Askalany H, Abdalla D. Soluble VEGF / sFlt1 ratio is an independent predictor of AML patient outcome. *Hematology* 2005; 10: 131-4.
 26. Ilhan N, Ilhan N, Deveci F. Functional significance of vascular endothelial growth factor and its receptor (receptor-1) in various lung cancer types. *Clin Biochem* 2004; 37: 840-5.
 27. Kumar H, Heer K, Greenman J, Kerin MJ, Monson JR. Soluble FLT-1 is detectable in the sera of colorectal and breast cancer patients. *Anticancer Res* 2002; 22: 1877-80.
 28. Cho SH, Oh YJ, Nam A, Kim HY, Park JH, Kim JH, et al. Evaluation of serum and urinary angiogenic factors in patients with endometriosis. *Am J Reprod Immunol* 2007; 58: 497-504.
 29. Hsu CC, Yang BC, Wu MH, Huang KE. Enhanced interleukin-4 expression in patients with endometriosis. *Fertil Steril* 1997; 67: 1059-64.
 30. Tsudo T, Harada T, Iwabe T, Tanikawa M, Nagano Y, Ito M, et al. Altered gene expression and secretion of interleukin-6 in stromal cells derived from endometriotic tissues. *Fertil Steril* 2000; 73: 205-11.
 31. Syrop CH, Halme J. Peritoneal fluid environment and infertility. *Fertil Steril* 1987; 48: 1-9.
 32. Syrop CH, Halme J. Cyclic changes of peritoneal fluid parameters in normal and infertile patients. *Obstet Gynecol* 1987; 69: 416-8.
 33. Halme J, Becker S, Wing R. Accentuated cyclic activation of peritoneal macrophages in patients with endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 1984; 148: 85-90.
 34. Bedaiwy MA, Falcone T, Sharma RK, Goldberg JM, Attaran M, Nelson DR, et al. Prediction of endometriosis with serum and peritoneal fluid markers: a prospective controlled trial. *Hum Reprod* 2002; 17: 426-31.
 35. Van Langendonck A, Casanas-Roux F, Donnez J. Iron overload in the peritoneal cavity of women with pelvic endometriosis. *Fertil Steril* 2002; 78: 712-8.
 36. Philippeaux MM, Piguat PF. Expression of tumor necrosis factor-alpha and its mRNA in the endometrial mucosa during the menstrual cycle. *Am J Pathol* 1993; 143: 480-6.
 37. Hunt JS, Chen HL, Hu XL, Tabibzadeh S. Tumor necrosis factor-alpha messenger ribonucleic acid and protein in human endometrium. *Biol Reprod* 1992; 47: 141-7.
 38. Eisermann J, Gast MJ, Pineda J, Odem RR, Collins JL. Tumor necrosis factor in peritoneal fluid of women undergoing laparoscopic surgery. *Fertil Steril* 1988; 50: 573-9.
 39. Braun DP, Ding J, Dmowski WP. Peritoneal fluid-mediated enhancement of eutopic and ectopic endometrial cell proliferation is dependent on tumor necrosis factor-alpha in women with endometriosis. *Fertil Steril* 2002; 78: 727-32.
 40. Nothnick WB. Treating endometriosis as an autoimmune disease. *Fertil Steril* 2001; 76: 223-31, 17: 426-31.
 41. Laird SM, Li TC, Bolton AE. The production of placental protein 14 and interleukin 6 by human endometrial cells in culture. *Hum Reprod* 1993; 8: 793-8.
 42. Rier SE, Parsons AK, Becker JL. Altered interleukin-6 production by peritoneal leukocytes from patients with endometriosis. *Fertil Steril* 1994; 61: 294-9.
 43. Tseng JF, Ryan IP, Milam TD, Murai JT, Schriock ED, Landers DV, et al. Interleukin-6 secretion in vitro is upregulated in ectopic and eutopic endometrial stromal cells from women with endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 1118-22.
 44. Koyama N, Matsuura K, Okamura H. Cytokines in the peritoneal fluid of patients with endometriosis. *Int J Gynaecol Obstet* 1993; 43: 45-50.
 45. Harada T, Yoshioka H, Yoshida S, Iwabe T, Onohara Y, Tanikawa M, et al. Increased interleukin-6 levels in peritoneal fluid of infertile patients with active endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 176: 593-7.
 46. Taylor RN, Ryan IP, Moore ES, Hornung D, Shifren JL, Tseng JF. Angiogenesis and macrophage activation in endometriosis. *Ann N Y Acad Sci* 1997; 828: 194-207.
 47. Lebovic DI, Mueller MD, Taylor RN. Vascular endothelial growth factor in reproductive biology. *Curr Opin Obstet Gynecol* 1999; 11: 255-60.
 48. D'Angelo G, Struman I, Martial J, Weiner RI. Activation of mitogen-activated protein kinases by vascular endothelial growth factor and basic fibroblast growth factor in capillary endothelial cells is inhibited by the antiangiogenic factor

- 16-kDa N-terminal fragment of prolactin. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92: 6374-8.
49. Dvorak HN, Senger DR, Dvorak AM, Harvey VS, McDonagh J. Regulation of extravascular coagulation bmicrovascular permeability. *Science* 1985; 227: 1059-61.
 50. Shifren JL, Tseng JF, Zaloudek CJ, Ryan IP, Meng YG, Ferrara N, et al. Ovarian steroid regulation of vascular endothelial growth factor in the human endometrium: implications for angiogenesis during the menstrual cycle and in the pathogenesis of endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 3112-8.
 51. Donnez J, Smoes P, Gillerot S, Casanas-Roux F, Nisolle M. Vascular endothelial growth factor (VEGF) in endometriosis. *Hum Reprod* 1998; 13: 1686-90.
 52. Ortiz BD, Krensky AM, Nelson PJ. Kinetics of transcription factors regulating the RANTES chemokine gene reveal a developmental switch in nuclear events during T-lymphocyte maturation. *Mol Cell Biol* 1996; 16: 202-10.
 53. Hornung D, Ryan IP, Chao VA, Vigne JL, Schriock ED, Taylor RN. Immunolocalization and regulation of the chemokine RANTES in human endometrial and endometriosis tissues and cells. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 1621-8.
 54. Simon C, Frances A, Piquette GN, el Danasouri I, Zurawski G, Dang W, et al. Embryonic implantation in mice is blocked by interleukin-1 receptor antagonist. *Endocrinology* 1994; 134: 521-8.
 55. Taketani Y, Kuo TM, Mizuno M. Comparison of cytokine levels and embryo toxicity in peritoneal fluid in infertile women with untreated or treated endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 167: 265-70.
 56. Stefansson H, Geirsson RT, Steinthorsdottir V, Jonsson H, Manolescu A, Kong A, et al. Genetic factors contribute to the risk of developing endometriosis. *Hum Reprod* 2002; 17: 555-9.
 57. Taylor RN, Lundeen SG, Giudice LC. Emerging role of genomics in endometriosis research. *Fertil Steril* 2002; 78: 694-8.
 58. Vaisse C, Atger M, Potier B, Milgrom E. Human placental protein 14 gene: sequence and characterization of a short duplication. *DNA Cell Biol* 1990; 9: 401-13.
 59. Kao LC, Tulac S, Lobo S, Imani B, Yang JP, Germeyer A, et al. Global gene profiling in human endometrium during the window of implantation. *Endocrinology* 2002; 143: 2119-38.
 60. Yan SF, Fujita T, Lu J, Okada K, Shan Zou Y, Mackman N, et al. Egr-1, a master switch coordinating upregulation of divergent gene families underlying ischemic stress. *Nat Med* 2000; 6: 1355-61.
 61. Yan SF, Pinsky DJ, Mackman N, Stern DM. Egr-1: is it always immediate and early? *J Clin Invest* 2000; 105: 553-4.
 62. Vidal F, Aragonés J, Alfranca A, de Landazuri MO. Upregulation of vascular endothelial growth factor receptor Flt-1 after endothelial denudation: role of transcription factor Egr-1. *Blood* 2000; 95: 3387-95.
 63. Eyster KM, Boles AL, Brannian JD, Hansen KA. DNA microarray analysis of gene expression markers of endometriosis. *Fertil Steril* 2002; 77: 38-42.
 64. Kitawaki J, Noguchi T, Amatsu T, Maeda K, Tsukamoto K, Yamamoto T, et al. Expression of aromatase cytochrome P450 protein and messenger ribonucleic acid in human endometriotic and adenomyotic tissues but not in normal endometrium. *Biol Reprod* 1997; 57: 514-9.
 65. Dheenadayalu K, Mak I, Gordts S, Campo R, Higham J, Puttemans P, et al. Aromatase P450 messenger RNA expression in eutopic endometrium is not a specific marker for pelvic endometriosis. *Fertil Steril* 2002; 78: 825-9.
 66. Takayama K, Zeitoun K, Gunby RT, Sasano H, Carr BR, Bulun SE. Treatment of severe postmenopausal endometriosis with an aromatase inhibitor. *Fertil Steril* 1998; 69: 709-13.
 67. Bulun SE, Zeitoun K, Takayama K, Noble L, Michael D, Simpson E, et al. Estrogen production in endometriosis and use of aromatase inhibitors to treat endometriosis. *Endocr Relat Cancer* 1999; 6: 293-301.
 68. Zeitoun KM, Bulun SE. Aromatase: a key molecule in the pathophysiology of endometriosis and a therapeutic target. *Fertil Steril* 1999; 72: 961-9.
 69. Bulun SE, Zeitoun KM, Takayama K, Simpson E, Sasano H. Aromatase as a therapeutic target in endometriosis. *Trends Endocrinol Metab* 2000; 11: 22-7.
 70. Bouquet de Joliniere J, Validire P, Canis M, Doussau M, Levardon M, Gogusev J. Human endometriosis-derived permanent cell line (FbEM-1): establishment and characterization. *Hum Reprod Update* 1997; 3: 117-23.
 71. Mai KT, Yazdi HM, Perkins DG, Parks W. Pathogenetic role of the stromal cells in endometriosis and adenomyosis. *Histopathology* 1997; 30: 430-42.
 72. Matthews CJ, Redfern CP, Hirst BH, Thomas EJ. Character-

- ization of human purified epithelial and stromal cells from endometrium and endometriosis in tissue culture. *Fertil Steril* 1992; 57: 990-7.
73. Nisolle M, Casanas-Roux F, Donnez J. Immunohistochemical analysis of proliferative activity and steroid receptor expression in peritoneal and ovarian endometriosis. *Fertil Steril* 1997; 68: 912-9.
74. Jiang J, Wu R, Wang Z, Sun H, Xu Z, Xiu H. Effect of mifepristone on estrogen and progesterone receptors in human endometrial and endometriotic cells in vitro. *Fertil Steril* 2002; 77: 995-1000.
75. Evers JL, Dunselman GA, Van der Linden PJ. Markers for endometriosis. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol* 1993; 7: 715-39.
76. Reinholt FP, Hulthenby K, Oldberg A, Heinegard D. Osteopontin - a possible anchor of osteoclasts to bone. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990; 87: 4473-5.
77. Brown LF, Berse B, Van de Water L, Papadopoulos-Sergiou A, Perruzzi CA, Manseau EJ, Dvorak HF, Senger DR. Expression and distribution of osteopontin in human tissues: widespread association with luminal epithelial surfaces. *Mol Biol Cell* 1992; 3: 1169-80.
78. Rodrigues LR, Teixeira JA, Schmitt FL, Paulsson M, Lindmark-Mansson H. The role of osteopontin in tumor progression and metastasis in breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007; 16: 1087-97.
79. Hu DD, Lin EC, Kovach NL, Hoyer JR, Smith JW. A biochemical characterization of the binding of osteopontin to integrins alpha v beta 1 and alpha v beta 5. *J Biol Chem* 1995; 270: 26232-38.
80. Liaw L, Skinner MP, Raines EW, Ross R, Cheresch DA, Schwartz SM, Giachelli CM. The adhesive and migratory effects of osteopontin are mediated via distinct cell surface integrins. Role of alpha v beta 3 in smooth muscle cell migration to osteopontin in vitro. *J Clin Invest* 1995; 95: 713-24.
81. Apparao KB, Murray MJ, Fritz MA, Meyer WR, Chambers AF, Truong PR, Lessey BA. Osteopontin and its receptor alpha v beta(3) integrin are coexpressed in the human endometrium during the menstrual cycle but regulated differentially. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 4991-5000.
82. Odagiri K, Konno R, Fujiwara H, Netsu S, Ohwada M, Shibahara H, Suzuki M. Immunohistochemical study of osteopontin and L-selectin in a rat endometriosis model and in human endometriosis. *Fertil Steril* 2007; 88: 1207-11.
83. Cho SH, Ahn YS, Choi YS, Seo SK, Nam A, Kim HY, et al. Endometrial osteopontin mRNA expression and Plasma osteopontin levels are increased in patients with endometriosis. *Am J Reprod Immunol* 2009; 61: 286-93.
84. Marcoux S, Maheux R, Berube S. Laparoscopic surgery in infertile women with minimal or mild endometriosis. Canadian Collaborative Group on Endometriosis. *N Engl J Med* 1997; 337: 217-22.