

Protein CYFRA 21-1 – potencijalni marker endometrioze

CYFRA 21-1 Protein – a Potential Marker of Endometriosis

Alenka Višnić^{1*}, Gordana Čanadi Jurešić², Dubravko Barišić³, Nataša Smajla¹, Tina Sušanjan Šepić¹, Neda Smiljan Severinski¹

Sažetak. Endometrioza je kronična upalna bolest karakterizirana pojavom i rastom endometrija izvan maternice. Etiopatogeneza nije razjašnjena, a postoji više teorija nastanka endometrioze. Patološki procesi prisutni u endometriozu jesu adhezija, invazija, proliferacija, angiogeneza i promijenjena imunost. Moguće je da procesi invazije i proliferacije uzrokuju povećanu sintezu određenih proteina koji se zatim izlučuju urinom. Protein citokeratin 19-9 (CYFRA 21-1) pojačano se izlučuje u urinu pacijentica s endometriozom te je potencijalni marker u ranim stadijima ove bolesti kada nije moguće slikovnim metodama postaviti sumnju na bolest ili ciljanu dijagnozu.

Ključne riječi: endometrioza; proteini; urin

Abstract. Endometriosis is a chronic gynaecological inflammatory disease characterized by the appearance and flourishing of endometrium outside the uterine cavity. The etiopathogenesis is not yet clearly understood. The ongoing pathologic processes are invasion, adhesion, proliferation, angiogenesis, and immune dysfunction. There is a possibility of increased production of proteins caused by proliferation and invasion, that are excreted in the urine. The protein CYFRA 21-1 shows increased production in endometriosis and is a potential marker in the early stages of this disease when it is not possible to suspect the disease or diagnose it with imaging techniques.

Keywords: Endometriosis; Proteins; Urine

¹ Klinički bolnički centar Rijeka, Klinika za ginekologiju i porodništvo, Zavod za humanu reprodukciju, Rijeka, Hrvatska

² Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet, Katedra za medicinsku kemiju, biokemiju i kliničku kemiju, Rijeka, Hrvatska

³ Specijalna bolnica Radiochirurgia Zagreb, Zagreb, Hrvatska

***Dopisni autor:**

Dr. sc. Alenka Višnić
Klinički bolnički centar Rijeka, Klinika za ginekologiju i porodništvo, Zavod za humanu reprodukciju
Krešimirova ul. 42, 51000, Rijeka, Hrvatska
E-mail: alenka.visnic@hotmail.com

<http://hrcak.srce.hr/medicina>

ETIOLOGIJA ENDOMETRIOZE

Endometriozna je bolest koja se najčešće pojavljuje u reproduktivnoj dobi, međutim može se pojaviti i nakon tog razdoblja u doba oko menopauze i u postmenopauzi¹. Češće obolijevaju žene koje su imale prvu menstruaciju prije 10. godine života², kratke menstrualne cikluse, kasnu dob nastupa menopauze, nerotkinje³ ili žene koje su imale manje od dvije trudnoće⁴.

Danas nemamo mogućnost neinvazivne dijagnostike endometrioze u obliku biomarkera te od prvih simptoma do postavljanja dijagnoze prođe oko sedam godina.

Sve se češće bilježi porast incidencije endometrioze u žena koje boluju i od nekih autoimunih bolesti. Posebno se ističe autoimuna bolest štitnjače udružena s endometriozom⁵.

Prema tipičnim anatomskim mjestima endometriozna se najčešće pojavljuje na jajniku⁶, uterinim ligamentima, zdjelici peritoneumu i rektovaginalnom septumu⁷. Rjeđe lokalizacije endometrioze jesu rodnica, mokraćni mjehur, crvuljak, potrbušnica, pupak i stidnica. Vrlo se rijetko može pronaći na udaljenim mjestima kao što su pluća, želudac, tanko crijevo, skeletna mišićna i gušterača⁸.

Endometriozna je idiopatska bolest, a na njezin nastanak mogu utjecati rizični faktori kao što su genska predispozicija⁹, hormonski status¹⁰ i promjene imunološkog sustava¹¹⁻¹². Teorije koje objašnjavaju nastanak endometrioze jesu: ostatci embrionalnog tkiva u zdjelici izvan maternice (tkivo koje potječe od Müllerovih kanala)¹³, krvožilni i limfogeni put širenja bolesti (diseminacija menstrualnih endometrijskih stanica putem limfnih i krvnih žila)¹⁴, metaplazija celomskog epitela (metaplazija stanica u mezotelnoj ovojnici visceralnog i parijetalnog peritoneuma u endometrijske žlijezde)¹⁵ te teorija koja objašnjava peritonealni defekt (različiti endogeni faktori dovode do oštećenja peritoneuma te omogućuju implantaciju endometrijskih stanica)¹⁶. Između navedenih čimbenika koji sudjeluju u patogenezi bolesti, najvjerojatnije je da endometriozna nastaje kao posljedica retrogradnog menstruiranja¹⁷.

Navedene teorije ne mogu objasniti zašto se endometriozna najčešće javlja na jajniku⁹, na koji način nastaju endometriomi jajnika u žena koje nemaju maternicu¹⁸ i zašto muškarci koji su duže vrijeme liječeni estrogenskim preparatima mogu razviti endometriozu u području sjemenovoda¹⁹. Uzevši u obzir takve rijetke slučajeve, teorija metaplazije najcjelovitije objašnjava nastanak bolesti, a podrazumijeva metaplaziju celomskog epitela²⁰.

KLASIFIKACIJA ENDOMETRIOZE

Postoji više klasifikacija endometrioze, a sve se odnose na stupanj proliferacije i invazije bolesti. Najviše prihvaćenu i korištenu klasifikaciju endometrioze predložilo je Američko društvo za reproduktivnu medicinu (engl. *American Society for Reproductive Medicine*; ASRM). Ovom klasifikacijom stupanj raširenosti endometrioze ocjenjuje se prema kriterijima veličine i dubine implantacije endometrioze i prisustvu, rasprostranjenosti i karakteristikama priraslica. Navedeni se kriteriji pojedinačno boduju te se na temelju dobivenog zbroja endometriozna klasificira u četiri stupnja bolesti: minimalni (1-5 bodova), blagi (6-15 bodova), umjereni (16-40 bodova) i teški oblik endometrioze (preko 40 bodova). Nedostatak ASRM klasifikacije je što ne uzima u obzir zahvaćenost struktura retroperitonealnog prostora endometrijskim žarištima. Kako bi navedena klasifikacija imala cjelovitiji pristup u dijagnostici endometrioze i svakodnevnoj praksi, uz ASRM klasifikaciju koristi se i ENZIAN klasifikacija kao njezina nadopuna i naziva se rASRM klasifikacija²¹.

PATOLOŠKI PROCESI U ENDOMETRIOZI

Endometrijsko tkivo koje se nalazi na mjestima izvan maternice, dovodi do raznih patoloških zbivanja koja za posljedicu imaju kroničnu upalnu reakciju koja vodi u kroničnu upalnu bolest. To je bolest s tendencijom „metastaziranja“, ali najčešće bez malignih karakteristika bolesti²². Razvojem endometrijskog tkiva na ektopičnim lokalizacijama započinje adhezija, invazija u okolno tkivo, proliferacija endometrija, angiogeneza i promijenjen imunološki odgovor²³. Neki implantati endometrioze rizični su za razvoj duboke infiltrirajuće endometrioze²⁴.

MALIGNI POTENCIJAL ENDOMETRIOZE

Procijenjena učestalost nastanka maligne endometriozе je 0,3-0,8 % slučajeva. Maligna alteracija događa se na jajniku u 75 % slučajeva, potom slijede rektovaginalni septum i debelo crijevo. U slučaju zloćudno promijenjene endometriozе histološki se najčešće dijagnosticira endometrioidni karcinom (70 %), potom slijedi klarocelularni karcinom (14 %). Iznimno rijetko mogu se dijagnosticirati i karcinom pločastih stanica (4 %) te mucinozni karcinom (3 %). Spoznaja da u pacijentica s endometriozom postoji šansa nastanka malignih tumora, pretpostavlja češće i dugoročno praćenje tih žena^{25,26}.

PROTEIN CYFRA 21-1

Protein CYFRA 21-1 stanični je strukturni protein. Citokeratin (CK) dijelimo u dvije glavne skupine u odnosu na biokemijska svojstva i prema izoelektričnoj točki. Grupiramo ih u tip I CK 9-20 (molekularne težine 40-56 kDa) i tip II CK 1-8 (molekularne težine 53-67 kDa).

Od svih citokeratina CYFRA 21-1 ima najnižu molekularnu masu – 40 kDa i sastoji se od 400 aminokiselina²⁷⁻²⁸. To je protein koji je topiv u tekućini, a samim time ga možemo detektirati u krvi i urinu²⁹. Protein CYFRA 21-1 najviše je eksprimiran u epitelnim stanicama i predstavlja najveću podskupinu proteina intermedijarnih filamenata³⁰. Sudjeluje u formiranju i održavanju strukture epitelnih stanica³¹. Normalna ekspresija proteina CYFRA 21-1 održava vitalnost stanica, a njegova sinteza ovisi o staničnoj diferencijaciji. Diferencijaciju stanica određujemo i prema ukupnoj količini citokeratina U stanicama koje imaju snažnu proliferacijsku aktivnost ili maligna obilježja količina citokeratina promijenjena je u smislu veće ekspresije³². Ima važnu ulogu u proliferaciji, migraciji, adheziji, apoptozi i molekularnoj signalizaciji stanica.

Protein CYFRA 21-1 osigurava strukturni integritet stanica³³. Na površini epitelnih stanica nalazi se mreža keratinskih vlakana. U stanjima staničnog stresa dolazi do preslagivanja keratinskih filamenata i reorganizacije keratinske mreže, što epitelnim stanicama omogućuje procese diferencijacije i migracije³⁴.

POVEZANOST PROTEINA CYFRA 21-1 S ENDOMETRIOZOM

Analizom urina metodom Western blot pokazane su do 12 puta veće koncentracije proteina CYFRA 21-1 kod pacijentica s endometriozom u odnosu na zdrave žene. Međutim, analizom istih urina masenom spektrometrijom detektirana je različita, ali vrlo slična izoforma proteina CYFRA 21-1. Za razliku od hormonskih promjena koje imaju ciklički porast, Tokushige bilježi tijekom cijelog menstrualnog ciklusa jednake koncentracije proteina CYFRA 21-1 u pacijentica oboljelih od endometriozе³⁵. U drugom istraživanju u pacijentica s endometriozom zamijećen je porast koncentracije proteina CYFRA 21-1 u ranoj folikularnoj fazi menstrualnog ciklusa³⁶. Endometriozа može maligno alterirati i razina proteina CYFRA 21-1 ima važnu prognostičku vrijednost za pacijentice oboljele od tumorskih tvorbi jajnika udruženih s endometriozom. Izrazito povišene vrijednosti proteina CYFRA 21-1 ukazuju na lošiji tijek bolesti³⁷. Razvojem endometriozе izražena je pojačana proliferacija, veća otpornost na apoptozu, neoangiogeneza, stvaranje adhezija i oksidativni stres u ektopičnim endometrijskim stanicama te proupalno promijenjen imunološki sustav. Sva navedena patološka zbivanja omogućavaju ektopičnim endometrijskim stanicama bolje preživljavanje i napredovanje stupnja endometriozе¹³. U patološkim zbivanjima koje nalazimo u endometriozu sudjeluje i protein CYFRA 21-1. To je protein koji ima važnu ulogu u proliferaciji, migraciji, adheziji, apoptozi i molekularnoj signalizaciji stanica. Zbog toga ne iznenađuju povećane koncentracije proteina CYFRA 21-1 u pacijentica s endometriozom. Protein CYFRA 21-1 ima važnu funkciju održavanja vitalnosti stanica održavajući homeostazu u stresnim uvjetima³¹. Još uvijek nije jasno zašto se protein CYFRA 21-1 detektira u urinu u povećanim koncentracijama u pacijentica s endometriozom, dok su u serumu te razine u granicama normalnih vrijednosti. Moguć razlog tome je da se u proupalnom okruženju endometriozе protein CYFRA 21-1 u serumu ponaša kao enzimski supstrat različitim imunološkim molekulama što dovodi do njegove brze razgradnje. Međutim, tijekom glomerularne filtracije enzimska razgradnja proteina CYFRA 21-1 vrlo je mala,

što se može objasniti njegovom molekularnom težinom od 40 kDa³⁵.

PROTEIN CYFRA 21-1 U ENDOMETRIOZI I KARCINOMU MOKRAĆNOG MJEHURA

Koncentracija proteina CYFRA 21-1 iznad je razine normalnih vrijednosti u urinu u slučaju endometrioze i u krvi u slučaju karcinoma mokraćnog mjehura^{38–40}. Ženski spolni sustav započinje se razvijati iz Müllerovih kanala i urogenitalnog sinusa. Iz urogenitalnog sinusa razvijaju se mokraćni i

Protein CYFRA 21-1 topljiv je u tekućini, izlučuje se urinom i može se pokazati kao vrlo vrijedan biomarker u urinu u dijagnostici endometrioze.

spolni sustav. U kasnijem tijeku embrionalnog i fetalnog razvoja u ženskog spola dolazi do regresije Wolfvogovog kanala i razvoja Müllerovih cijevi⁴¹. S obzirom na navedeno, moguće je da ista patološka stanična zbivanja potiču pojačanu sintezu proteina CYFRA 21-1 kod zloćudnih bolesti urinarnog sustava i endometrioze spolnog sustava. Povezanost endometrioze i karcinoma mokraćnog mjehura bilježimo i ekspresijom podtipova estrogenskih receptora. Dva osnovna proteina estrogenskih receptora jesu estrogenski receptor alfa i estrogenski receptor beta (ERalfa i ERbeta). Estrogen je važan čimbenik u održavanju stabilnosti endometrija tijekom mjesečnog ciklusa. Promjene sinteze, ekspresije i aktivnosti estrogena imaju za posljedicu nastanak patoloških promjena u endometrijskim stanicama. Estrogenski receptori nalaze se i u urotelijalnim stanicama gdje posreduju estrogen-induciranu proliferaciju stanica³⁸. Karcinom mokraćnog mjehura, kao i endometriza pokazuju povećanu sintezu estrogenskih receptora^{42–44}. Nameće se pitanje je li povećana sinteza proteina CYFRA 21-1 u objema bolestima posljedica promijenjene aktivnosti ERalfa i ERbeta. Provedene studije potvrđuju ulogu proteina CYFRA 21-1 u patološkim staničnim procesima koji sudjeluju u nastanku i razvoju endometrioze. Protein CYFRA 21-1 vrlo se lako može detektirati u urinu oboljelih pacijentica³⁵. Analiza urina jednostavna je i neinvazivna metoda koja omogućuje brže i lakše izdavanje pacijentica koje moguće boluju od endometrioze.

ZAKLJUČAK

Možemo istaknuti da povećana razina koncentracije proteina CYFRA 21-1 u urinu pacijentica oboljelih od endometrioze može biti obećavajući neinvazivni biomarker za ranije otkrivanje pacijentica s endometrizom od onih koje tu bolest nemaju, kao i marker za praćenje tijeka liječenja bolesti^{45,46}.

Zahvale

Zahvaljujemo svim djelatnicima KBC-a Rijeka, Klinike za ginekologiju i porodništvo i Katedre za medicinsku kemiju, biokemiju i kliničku kemiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Rijeci koji su pomogli u izradi ovog rada.

Izjava o sukobu interesa: Autori izjavljuju kako ne postoji sukob interesa.

LITERATURA

1. Haas D, Oppelt P, Shebl O, Chvatal R, Shamiyeh A, Mayer R et al. Allen–Masters syndrome: Do the classic risk factors also apply in patients with endometriosis? *J Obstet Gynaecol Res* 2013;39:1513-1517.
2. Nnoaham KE, Webster P, Kumbang J, Kennedy SH, Zondervans KT. Is early age at menarche a risk factor for endometriosis? A systematic review and meta-analysis of case-control studies. *Fertil Steril* 2012;98:702-712.
3. Ballard KD, Seaman HE, de Vries CS, Wright JT. Can symptomatology help in the diagnosis of endometriosis? Findings from a national case-control study-Part 1. *Br J Obstet Gynaecol* 2008;115:1382.
4. Shafir AL, Farland LV, Shah DK, Harris HR, Kvaskoff M, Zondervan K. Risk for and consequences of endometriosis: A critical epidemiologic review. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2012;51:1-15.
5. Porpora MG, Scaramuzzino S, Sangiuliano C, Piacenti I, Bonanni V, Piccioni MG et al. High prevalence of autoimmune diseases in women with endometriosis: A case-control study. *Gynecol Endocrinol* 2020;36:356-359.
6. Audebert A, Petousis S, Margioulas-Siarkou C, Ravanos K, Prapas N, Prapas Y. Anatomic distribution of endometriosis: A reappraisal based on series of 1101 patients. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2018;230:36-40.
7. Martínez CM, Somoano ST. Abdominal wall endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 2017;217:701-702.
8. Lee HJ, Park YM, Jee BC, Kim YB, Suh CK. Various anatomic locations of surgically proven endometriosis: A single-center experience. *Am J Obstet Gynecol Sci* 2015; 58:53-58.
9. Overton C, Davis C, McMillan L, Shaw RW. Basic science of endometriosis. *An Atlas of Endometriosis*. 3rd Edition. London: Taylor & Francis, 2007;1-51.
10. Bulun SE, Cheng YH, Pavone ME, Xue Q, Attar E, Trukhacheva E et al. Estrogen receptor-beta, estrogen receptor-alpha, and progesterone resistance in endometriosis. *Semin Reprod Med* 2010;28:36-43.

11. Ahn SH, Monsanto SP, Miller C, Singh SS, Thomas R, Tayade C. Pathophysiology and Immune Dysfunction in Endometriosis. *BioMed Res Internat* 2015;2015:795976.
12. Vercellini P, Viganò P, Somigliana E, Fedele L. Endometriosis: pathogenesis and treatment. *Nat Rev Endocrinol* 2014;10:261.
13. Burney RO, Giudice LC. Pathogenesis and Pathophysiology of Endometriosis. *Fertil Steril* 2012;98:511-519.
14. Sasson IE, Taylor HS. Stem cells and the pathogenesis of endometriosis. *Ann NY Acad Sci* 2008;1127:106-115.
15. Signorile PG, Viceconte R, Baldi A. New Insights in Pathogenesis of Endometriosis. *Front Med* 2022;9:879015.
16. Sourial S, Tempest N, Hapangama DK. Theories on the pathogenesis of endometriosis. *Int J Reprod Med* 2014;2014:179515.
17. Rahmioglu N, Nyholt DR, Morris AP, Missmer SA, Montgomery GW, Zondervan KT. Genetic variants underlying risk of endometriosis: insights from meta-analysis of eight genome-wide association and replication datasets. *Hum Reprod Update* 2014;20:702-716.
18. Mowers EL, Lim CS, Skinner B, Mahner N, Kamdar N, Morgan DM et al. Prevalence of Endometriosis During Abdominal or Laparoscopic Hysterectomy for Chronic Pelvic Pain. *Am J Obstet Gynecol* 2016;127:1045-1053.
19. Rei C, Williams T, Feloney M. Endometriosis in a Man as a Rare Source of Abdominal Pain: A Case Report and Review of the Literature. *Case Rep Am J Obstet Gynecol* 2018;2018:2083121.
20. Suginami H. A reappraisal of the coelomic metaplasia theory by reviewing endometriosis occurring in unusual sites and instances. *Am J Obstet Gynecol* 1991;65:214-218.
21. Lee SY, Koo YJ, Lee DH. Classification of endometriosis. *Yeungnam Univ J Med* 2021;38:10-18.
22. Yang H, Hu T, Hu P, Qi C, Qianmi L. miR-143-3p inhibits endometriotic stromal cell proliferation and invasion by inactivating autophagy in endometriosis. *Mol Med Rep* 2021;23:356.
23. Sundqvist J, Andersson KL, Scarselli G, Gemzell-Danielsson K, Lalitkumar PGL. Expression of adhesion, attachment and invasion markers in eutopic and ectopic endometrium: a link to the aetiology of endometriosis. *Hum Reprod* 2012;27:2737-2746.
24. Anglesio MS, Papadopoulos N, Ayhan A, Nazeran TM, Noë M, Horlingset HM et al. Cancer-Associated Mutations in Endometriosis without Cancer. *N Engl J Med* 2017;376:1835-1848.
25. Saavalainen L, Lassus H, But A, Tiitinen A, Härkki P, Gissleret M et al. Risk of Gynecologic Cancer According to the Type of Endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 2018;131:1095-1102.
26. Grandi G, Toss A, Cortesi L, Botticelli L, Volpe A, Cagnacil A. The Association between Endometriomas and Ovarian Cancer: Preventive Effect of Inhibiting Ovulation and Menstruation during Reproductive Life. *BioMed Res Int* 2015;2015:751571.
27. Pathology Outlines [Internet]. Pernick N: Cytokeratin 19 (CK19, K19), [cited 2022 Oct 1]. Available from: <https://www.pathologyoutlines.com/topic/stainsck19.html>.
28. Barak V, Goike H, Panaretakis KW, Einarsson R. Clinical utility of cytokeratins as tumor markers. *Clin Biochem* 2004;37:529-540.
29. Holdenrieder S, Wehnl B, Hettwer K, Simon K, Uhlig S, Dayyani F. Carcinoembryonic antigen and cytokeratin-19 fragments for assessment of therapy response in non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Br J Cancer* 2017;116:1037-1045.
30. Omary MB, Ku NO, Strnad P, Hanada S. Toward unraveling the complexity of simple epithelial keratins in human disease. *J Clin Invest* 2009;119:1794-805.
31. Cen D, Chen J, Li Z, Zhao J, Cai X. Prognostic significance of cytokeratin 19 expression in pancreatic neuroendocrine tumor: A meta-analysis. *PLoS One* 2017;12:0187588.
32. Pavičević R, Miličić J, Bubanović G, Peričić M. Serum Tumor Marker CYFRA21-1 in the Diagnostics of NSCLC Lung Cancer). *Paediatr Croat* 1988;42:38-38.
33. Vasilevska D, Rudaitis V, Adamiak-Godlewska A, Semczuk-Sikora A, Lewkowicz D, Vasilevska H et al. Cytokeratin Expression Pattern in Human Endometrial Carcinomas and Lymph Nodes Micrometastasis: a Mini-review. *J Cancer* 2022;13:1713-1724.
34. Loschke F, Seltmann K, Bouameur JE, Magin TM. Regulation of keratin network organization. *Curr Opin Cell Biol* 2015;32:56-64.
35. Tokushige N, Markham R, Crossett B, Ahn SB, Nelaturi VL, Khan A et al. Discovery of a novel biomarker in the urine in women with endometriosis. *Fertil Steril* 2011;95:46-49.
36. Liu E, Nisenblat V, Farquhar C, Fraser F, Bossuyt PMM, Johnsonet N et al. Urinary biomarkers for the non-invasive diagnosis of endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;12:012019.
37. Hua-Hsi W, Peng-Hui W, Jiun-Yih Y, Yi-Jen C, Ming-Shyen Y, Rui-Lan H et al. Serum cytokeratin-19 fragment (Cyfra 21-1) is a prognostic indicator for epithelial ovarian cancer. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2014;53:30-34.
38. Bulun SE, Monsavais D, Pavone ME, Dyson M, Xue Q, Attar E et al. Role of Estrogen Receptor-β in Endometriosis. *Semin Reprod Med* 2012;30:39-45.
39. Maggiore ULR, Remorgida V, Sala P, Vellone VG, Biscaldi E, Ferrero F. Spontaneous Uroperitoneum and Preterm Delivery in a Patient With Bladder Endometriosis. *J Minim Invasive Gynecol* 2015;22:923-924.
40. Washino S, Hirai M, Matsuzaki A, Kobayashi Y. Clinical Usefulness of CEA, CA19-9, and CYFRA 21-1 as Tumor Markers for Urothelial Bladder Carcinoma. *Urol Int* 2011;87:420-428.
41. Wilson D, Bordoni B. Embryology, Mullerian Ducts (Paramesonephric Ducts). In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022. [cited 2022 Jul 25]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557727/>.
42. Simmen RCM, Kelley AS. Reversal of fortune: estrogen receptor-β in endometriosis. *J Mol Endocrinol* 2016; 57:23-27.
43. Goto T, Miyamoto H. The Role of Estrogen Receptors in Urothelial Cancer. *Front Endocrinol* 2021;12:643870.
44. Miyamoto H, Yao JL, Chau A, Zheng Y, Hsu I, Chang C. Expression of androgen and estrogen receptors and its prognostic significance in urothelial neoplasm of the urinary bladder. *Br J Urol Int* 2012;109:1716-1726.
45. FO D, Flores I, Waelkens E, D'Hooghe T. Non-invasive diagnostics of endometriosis: review of modern biomarkers of peripheral blood and endometrium. *Best Practice Res Clin Obstet Gynaecol* 2018;50:72-83.
46. Gjavotchanoff R. CYFRA 21-1 in urine: a diagnostic marker for endometriosis? *Int J Womens Health* 2016;9: 205-211.