

Mūsdienu skatījums uz endometriozes etioloģiju.

Antons Babuškins

Latvijas Jūras Medicīnas Centrs



Kas ir endometriozē?

► Definīcija

- Endometriozē (E) ir slimība, kam raksturīgi normālam endometrijam morfoloģiski un bioloģiski līdzīgi funkcionējoši audi (stromas un dziedzeru audi), kas lokalizējas ārpus dzemdes iekšējā slāņa.



E patoģenēzes teoriju vēsturiski momenti

► Transplantācija

- ✓ 1927. gadā J. Sampson aprakstīja savu teoriju par retrogrādu E šūnu transplantāciju un implantāciju
- ✓ Līdz šai dienai šī teorija paliek viena no visizplatītākajām un vispētītākajām teorijām pasaulē

► In situ veidošanās

- ✓ Metaplāzijas teorija (Meyer 1919) kas paredz E perēkļu izveidošanos no celomiskā epitēlija

► Parējas teorijas nav guvušas popularitāti un/vai pētnieciskus pierādījumus.



1. Sampson JA: Peritoneal endometriosis due to the menstrual dissemination of endometrial tissue into the peritoneal cavity. Am J Obstet Gynecol 1927
2. Meyer R: Über den Stand der Frage der Adenomyositis und Adenomyome im allgemeinen und insbesondere über Adenomyositis seroepithelialis und Adenomyometritis sarcomatosa. Zentralbl Gynäkol 1919;36:745. | Meyer R: Zur Frage der Urnieren-Genese von Adenomyomen. Zentralbl Gynäkol 1923;15: 577-587.



Sampsona teorijas galvenie aspekti

▶ Retrogrādas menstruācijas

Halme J, Hammond MG, Hulka JF et al. Retrograde menstruation in healthy women and in patients with endometriosis. *Obstet Gynecol* 1984;64:151-154

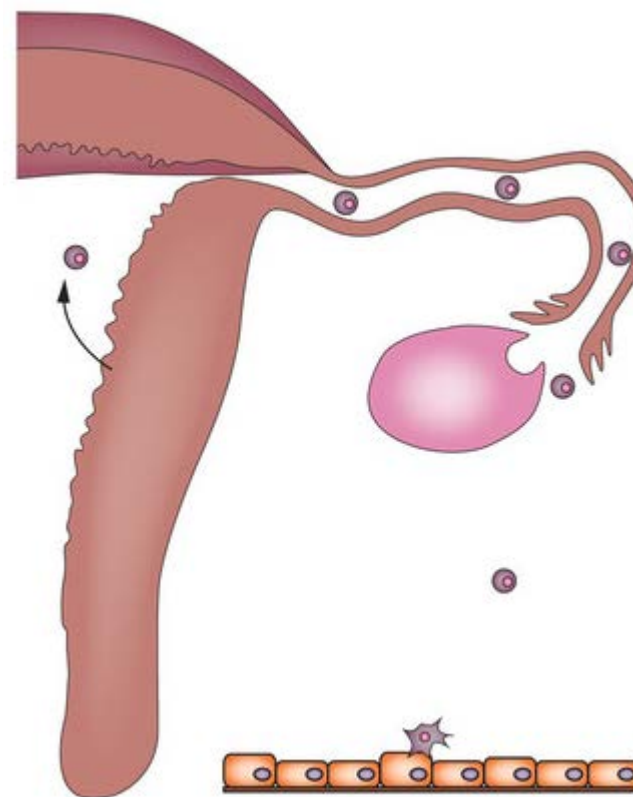
▶ Dzīvas endometrija šūnas menstruālās asinīs

Kruitwagen RFPM, Poels LG, Willemsen WNP et al. Endometrial epithelial cells in peritoneal fluid during the early follicular phase. *Fertil Steril* 1991;55:297-303

▶ Šūnu spēja implantēties uz iegurņa orgāniem un proliferēt

Koks CAM, Dunselman GAJ, de Goeij AFPM et al. Evaluation of a menstrual cup to collect shed endometrium for in vitro studies. *Fertil Steril* 1997;68:560-564

▶ Slimības progresiju nosaka šūnu atrašanās netipiskā vietā (vēdera dobums) un apkārtējās vides stimulācija (peritoneālais šķidrums)



Pamata teoriju klupšanas akmeņi

- ▶ Progresivitāte

- ▶ Uzskata, ka ja ir notikusi implantācija/transformācija slimība progresē



- ▶ Fokus uz izcelsmi bet ne progresiju

- ▶ Pamata pētījumi fokusējas uz to kā rodas E perēkļi, bet nefokusējas, kā tie progresē līdz klīniski nozīmīgiem simptomiem {slimībai?}

- ▶ Nevar izskaidrot, kāpēc simptomi izpaužas tikai dažām sievietēm

- ▶ Ektopiska endometrija atšķirība no eutopiskā

Was Sampson wrong? David Byron Redwine, M.D. Fertil Steril 2002;78:686 -93. ©2002



Endometrija vs Endometriozes šūnas

TABLE 1

Differences between endometriosis and eutopic endometrium in humans.

Characteristic compared: first author (reference)	Endometriosis	Endometrium
Cyclicality of estrogen receptors; Gould (60)	Absent	Present
Secretory phase estrogen binding by stroma; Gould (60)	Present	Absent
Sex hormone receptors; Tamaya (61), Jänne (62), Bergqvist (63), Lessey (64), Nisolle (65), Bergqvist (66)	Low/Variable	Normal
Sex hormone receptors; Jones (67)	High	Normal
Postmenopausal hormone receptor levels; Toki (68)	Higher	Lower
Normal cyclic histology; Metzger (69)	Absent	Present
Cyclic differentiation; Metzger (69)	Absent	Present
Patient-specific endometrial phase synchronicity; Metzger (69)	Variable	Phase-specific
Intralesional glandular or stromal variation; Redwine (70)	Present	Absent
Fibromuscular metaplasia, deep disease; Cullen (71–74), Sampson (75), Fallon (76), Nisolle (77)	Present	Absent
Cystic morphology; Sampson (78), Nezhat (79)	Possible in ovary	Absent
Loss of heterozygosity; Jiang (80), Jimbo (81)	Present	Absent
Cyclic tenascin expression; Harrington (82)	Absent	Present
Fibronectin receptors; Béliard (83)	Present	Absent
Integrin alpha 3; Regidor (84)	Increased	Absent
Integrin alpha 3; Rai (85)	Positive	Negative
Integrin alpha 6; Rai (85)	Negative	Positive
E-cadherin, alpha/beta-catenin mRNAs; Fujimoto (86)	Abnormal, low	Normal
Apoptosis of eutopic endometrium; Gebel (87)	Lower	Normal
Apoptosis in patients with endometriosis; Dmowski (88)	Lower	Normal
Expression of aromatase; Leyendecker (89), Kitawaki (90)	Present	Absent
Stromal cell proliferation due to interleukin 6; Yoshioka (91)	Not inhibited	Inhibited
Interleukin 6 secretion; Tseng (92)	Strongly present	Present
Interleukin 1 receptor antagonist in glands; Sahakian (93)	Always absent	Usually present
Granulated lymphocytes; Jones (94)	Absent	Present
Activated T-cells; Witz (95)	Increased	Normal
Expression of interferon gamma; Klein (96)	Increased	Normal
17-OH steroid dehydrogenase; Zeitoun (97)	Absent	Normal
Gelatinase A production; Wenzl (98)	Increased	Normal
Cathepsin D proteolytic enzyme; Bergqvist (99)	Increased	Normal
Perimenstrual matrix metalloproteinase-1; Kokorine (100)	Present	Absent
Matrix metalloproteinase-7, protein-stimulated invasion; Rodgers (101)	Present	Absent
Urokinase-type plasminogen activator; Bruse (102)	Increased	Normal
Vascular endothelial growth factor in black lesions; Donnez (103)	Reduced	Normal
Transcripts of CYP1A1 gene; Starzinski-Powitz (104)	Elevated 8.7 times	Normal
Endometriosis protein-I (ENDO-I); Piva (105)	Increased	Normal
Bcl-2 expression; Watanabe (106)	Noncyclic	Cyclic
Stromal cell DNA and protein synthesis response to endothelial growth factor; Mellor (107)	Increased	Greatly increased

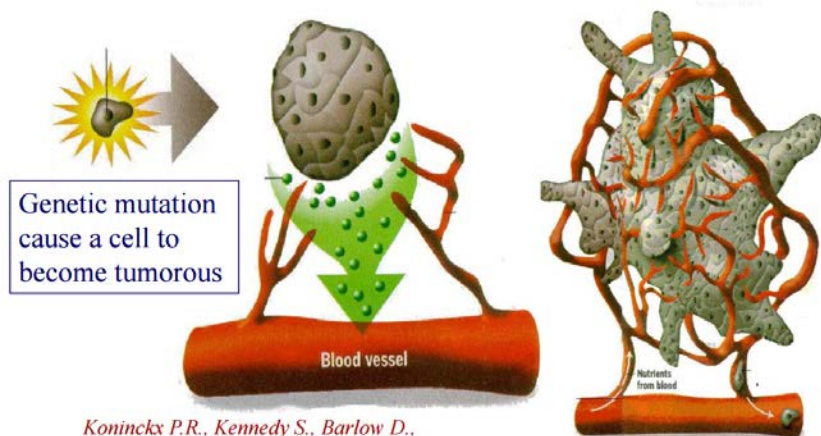
Redwine. Was Sampson wrong? *Fertil Steril* 2002.



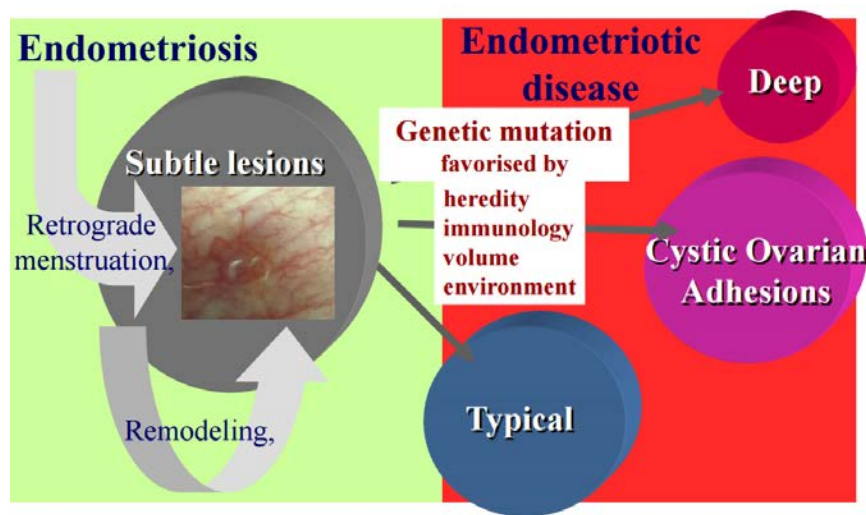
Endometriozes slimības teorija

- ▶ Definēja 1999. gadā P.R. Koninckx et al
- ▶ Atšķir Endometriozī kā parādību no endometriozes slimības
- ▶ Fokusējas uz slimības attīstību līdz konkrētam tipam
- ▶ Salīdzina endometriozes slimības attīstību ar labdabīga audzēja augšanu

The Endometriotic Disease Theory



Koninckx P.R., Kennedy S., Barlow D.,
Gyn Obstet Invest 1999,47,1-10



Endometriozes slimības teorijas patoģenēzes aspekti

- ▶ *Retrogrādas menstruācijas un periodiska implantācija notiek vairāk kā 90% sievietēm*
- ▶ Endometriozes slimība sākas ar šūnu tumorozu transformāciju, kuras rezultātā šūna uzrāda labdabīga audzēja īpašības
- ▶ Šūnu apkārtēja vide un transformācijas tips ietekmē slimības izpausmi
 - ▶ Tipiskā peritoneālā
 - ▶ Cistiskā
 - ▶ Dziļā
- ▶ Ņemot vērā labdabīga audzēja īpašības, ķirurģiska ārstēšana būtu kuratīva bez **recidīva riska**
- ▶ Savukārt recidīvs tiek uzskatīts par nepilnas ķirurģiskas ārstēšanas rezultātu vai de novo veidojumu ar citu lokalizāciju



Endometrioses slimības recidīvi

IRCAD
Barretos 1-8-16

Pathophysiology of endometriosis

Philippe R. Koninckx

Prof em KU leuven Belgium, Univ Oxford UK, Univ Sacro Cuore, Italy,
Honorary Consultant UK, Hon Prof Moscow Univ
Gruppo Italo Belga, Leuven –Rome, Belgium Italy.

A recurrent disease ?

- Subtle 100%
- Typical 20%
- Cystic 5%
- Deep 1%



Peritonealais šķidrums kā regulējošais faktors

- ▶ Galvenokārt veidots no **ovariālā eksudāta**
- ▶ Steroido hormonu koncentrācija šķidrumā ir lielākā nekā plazmā, sasniedzot maksimumu pēc ovulācijas, kad 17β- estradiola līmenis palielinās 100x nekā plazmā.
- ▶ Līdzīgas izmaiņas skar arī Pg
- ▶ Kas vēl atrasts šķidrumā - monocīti, eritrocīti, glikodelīni (pp14 no endometrija šūnām), heat shock protein, Ca - 125, citokīni, angiogēneses faktori u.c.
- ▶ To koncentrācija ir lielāka nekā plazmā pateicoties lokālai sekrēcijai
- ▶ Ņemot vērā lielākas koncentrācijas un lokālu iedarbību tika secināts, kā peritoneālās šūnas tiek vairāk ietekmētas ar **šķidrumā esošām vielām nekā plazmas koncentrācijām**



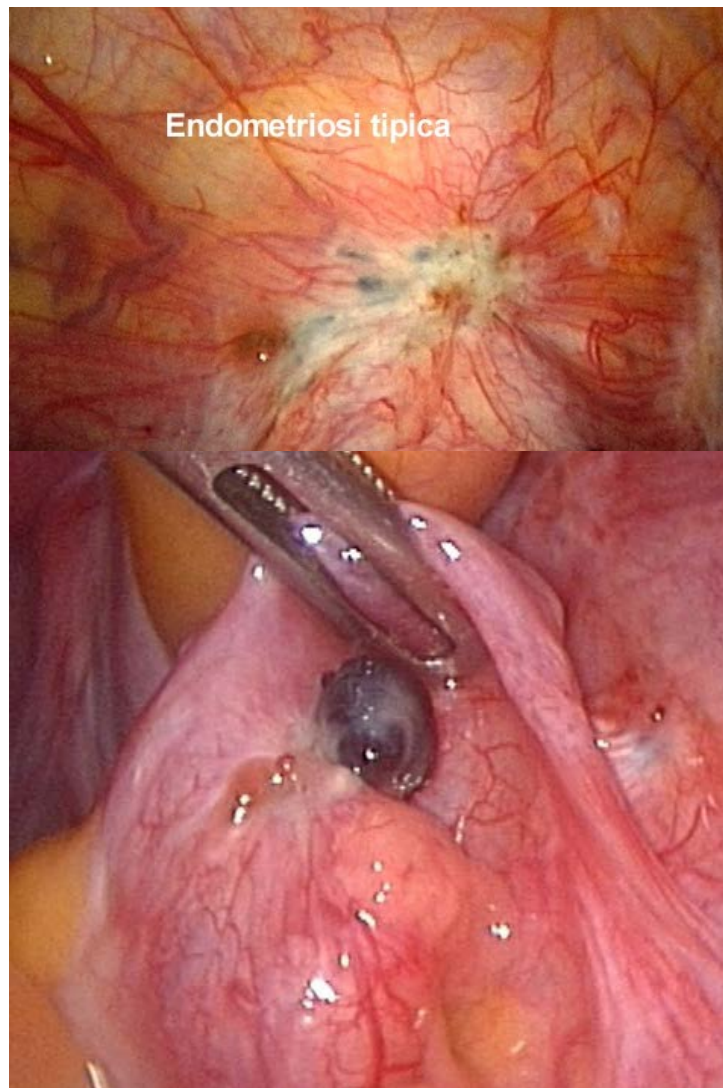
Peritonealais šķidrums + endometrioze

- ▶ Endometriozes gadījumā makrofāgu daudzums un aktivētu makrofāgu daudzums ir palielināts rosinot domu par vāju sterilā iekaisuma procesu.
- ▶ Angiogenēzes faktori sievietēm ar E ir lielākās koncentrācijās.
- ▶ Celulārās imunitātes samazinājums, NK šūnu supresētas funkcijas dēļ (glikodelīnu konc. ICAM-1 izdale)
- ▶ Neskatoties uz faktoriem, kas norāda uz stimulējošo efektu katrs atsevišķi, novērojumi rāda, ka E skarta platība ir apgriezti proporcionāla makrofāgu iekaisuma reakcijai. (Haney et al. 1991)
- ▶ Tas uzved uz domu, ka per.šķidrumam piemīt vairāk supresējošas īpašības endometriozes attīstībai.



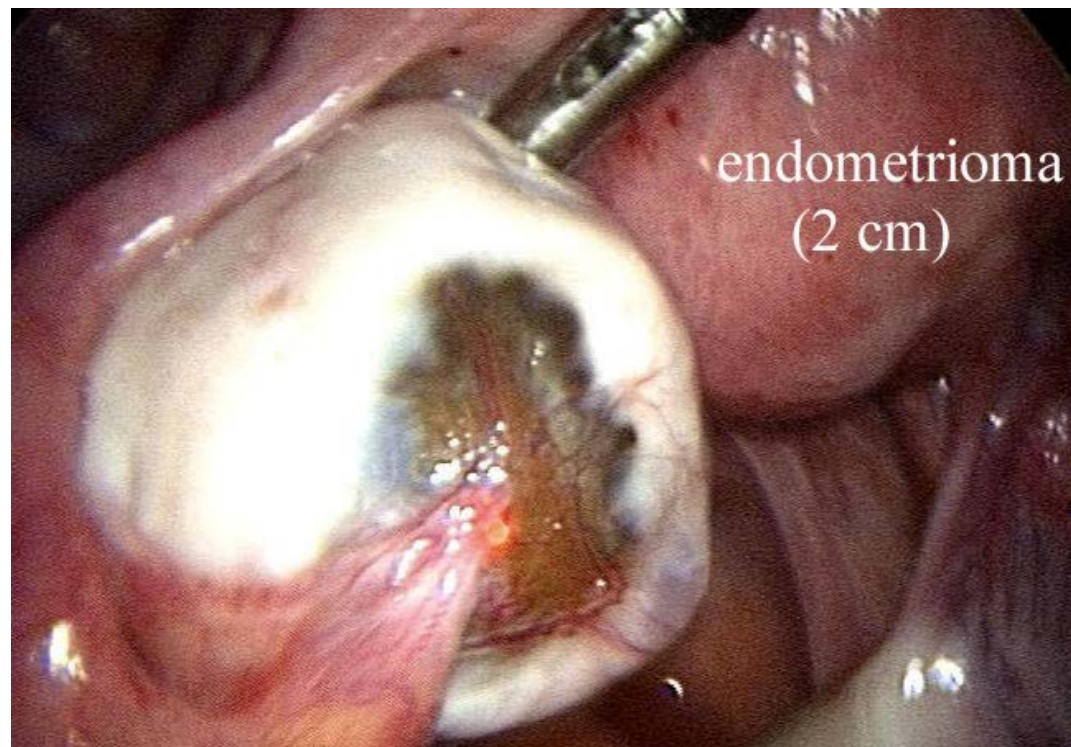
Endometriozes slimība un tipiskie E perēkļi

- ▶ Uzskatīti par normas variantu vai labdabīgu audzēju ar ļoti zemu augšanas potenciālu, kas neizpaužās visas dzīves laikā
- ▶ Tiek regulēti ar peritoneāla šķidruma palīdzību
- ▶ Tikai daļa ir saitīta ar hroniskām iegurna sāpēm (~50%)
- ▶ Nav skaidras asociācijas ar infertilitāti



Endometriozes slimība un cistiskā endometrioze

- ▶ Tiek uzskatīta par sarežģītu endometriozes slimības izpausmi
- ▶ Ir cieši saistīta ar infertilitāti
- ▶ Vairumā gadījumu saistīta ar hroniskām iegurņa sāpēm (~80%)
- ▶ Nav droša skaidrojuma kāpēc parādās gandrīz ekskluzīvi olnīcās
- ▶ Vienu no galveniem faktoriem atzīmē olnīcas vidi, kur hormonālas koncentrācijas ir vēl lielākas par peritoneālām



Endometriozes slimība un dziļā endometrioze

- ▶ Dziļš ir > 5 mm no peritoneālās virsmas
- ▶ Vissarežģītākā slimības forma
- ▶ Stipri saistīta ar hroniskām iegurņa sāpēm (~95%)
- ▶ Nav skaidra sasaiste ar auglību
- ▶ Pārsvarā hormonālā regulācija caur plazmu, nevis peritoneālu šķidrumu
- ▶ Ņemot vērā konceptu, ka peritoneālā vide mazina endometriozes izpausmes, loģiski tiek skaidrota dziļā mezgla agresīva uzvedība, jo šūnas ir «aizbēgušas» no peritoneālā šķidruma kontroles

746 P.R.Koninx et al.

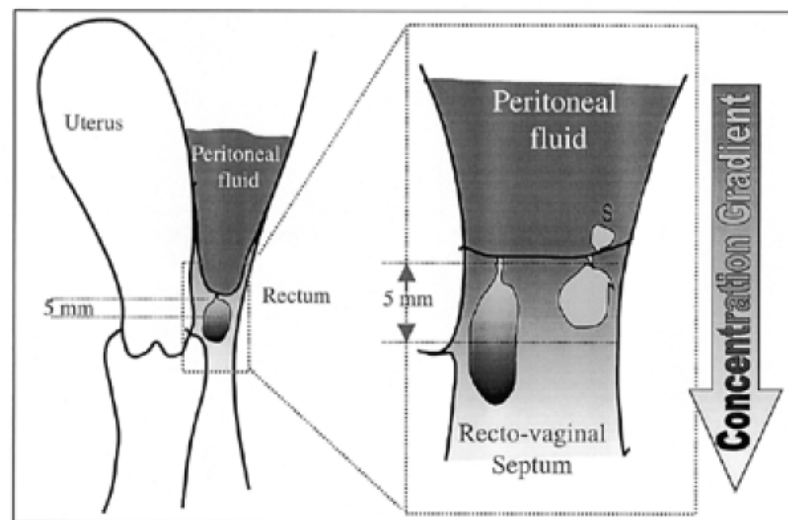
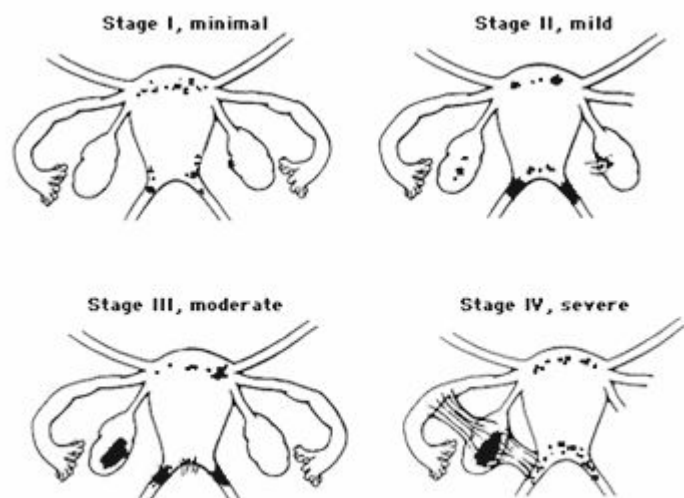


Figure 2. Endocrine gradients from peritoneal fluid and their effect on superficial and deep endometriosis suggest that deep endometriosis has 'escaped' from peritoneal fluid



Endometriozes klasifikācijas problēmas

- ▶ Patreiz visplašāk lietota rAFS klasifikācija
- ▶ Kliniskā vērtība ir ierobežota
- ▶ Analizējot rAFS stadijas un perēkļu tipu tika konstatēts, ka **>95% sievietēm ar I un II stadiju bija peritoneālā endometriozē un III un IV stadijai vairāk raksturīga bija dažāda izmēra cistiskā E.** (Līdzīgi Acosta klasifikācijai)
- ▶ Dziļā endometriozē nav atspoguļota klasifikācijā
- ▶ ENZIAN punktu sistēma piedāvāta kā papildus rīks pie rAFS, taču nav ļoti populāra



Compartment	A RECTOVAGINAL SEPTUM VAGINA	B SACROUTERINE LIG. PELVIC WALL	C BOWEL
Grade 1 < 1 cm			
Grade 2 1-3 cm			
Grade 3 > 3 cm			



STCDAP klasifikācija

- An endometriosis classification, designed to be validated. Philippe R. Koninckx & Anastasia Ussia & Leila Adamyan & Arnaud Wattiez. *Gynecol Surg* (2011) 8:1-6

Table 1 A simple descriptive endometriosis classification with either the exact diameter of lesions or classes designed to permit statistical validation and analysis

Type of lesion	Localization	Mean diameter	Classes		
Subtle		mm	1=<3 cm	2=>3 cm	
Typical		mm	1=<3 cm	2=>3 cm	
Cystic		mm	1=<5 cm and unilateral	2=>5 cm and/or bilateral	
Deep	Rectovaginal	mm	1=<1 cm	2=2-3 cm	3=>3 cm
	Left/right		1=<1 cm	2=2-3 cm	3=>3 cm
	Sigmoid	mm	1=<1 cm	2=2-3 cm	3=>3 cm
	Bladder	mm	1=<1 cm	2=2-3 cm	3=>3 cm
	Ureter hydronefrosis	mm	1=<1 cm	2=2-3 cm	3=>3 cm
Adenomyosis			1=junctional zone	2=focal nodule	
Pockets			1=<1 cm	2=>1 cm	



STCDAP klasifikācijas pamatojums

- ▶ Aprakstoša klasifikācija
- ▶ Katram E vaidam jābūt klasificētam atsevišķi
- ▶ Adenomiozei jābūt atspoguļotai atsevišķi, jo to saistība ar E un klīnisko izpausmi nav skaidra
- ▶ Piemēri:
 - ▶ S0T0C0D0A0P0
- ▶ Konkrētas klases atveiglo, mazina subjektīvas interpretācijas kļūdu
- ▶ Saaugumi netiek skaitīti savas dažādības dēļ un tuvas saistības ar cistisko E



Secinājumi

- ▶ Endometrioze ir sarežģīta multifaktoriāla slimība ar joprojām neskaidru etiopatogēnēzi
- ▶ Endometriozes slimības teorija pieļauj E attīstību, kā labdabīgu Tu, ar 3 dažādām manifestācijām
- ▶ Ķirurģiska ārstēšana varētu būt kuratīva
- ▶ E recidīvi uzskatīti par nepilnīgas ķir.th rezultātu vai de novo izpausmi
- ▶ Patreiz pieņemtai klasifikācijai ir daudz trūkumu
- ▶ STCDAP klasifikācijai ir vajadzīga aprobācija un pierādījumi klīniskai lietderībai



www.endometriosis2017.com



Endometriosis2017
FROM DIAGNOSIS TO MEDICAL AND SURGICAL MANAGEMENT:
A STOCKTAKING INTERNATIONAL EXPERTS' MEETING

CME PROVIDER & PCO
bluevents srl
Via Flaminia Vecchia, 508
00191 Rome - Italy
+39.06.36304489
+39 06 36382038
info@bluevents.it

President
Mario Malzoni - Italy

Honorary Presidents
Mauricio Abrao - Brazil
Harry Reich - USA
Arnaud Wattiez - France

**SAVE
THE DATE**
SEPTEMBER 14TH-16TH 2017
NAPLES-ITALY

Paldies par uzmanību!!!

