

# Endometrioza – co nowego?

## *Endometriosis: what is new?*

Alicja Bednarowska-Flisiak, Małgorzata Bińkowska, Romuald Dębski

*Endometrioza, pomimo że odkryta ponad 100 lat temu, nadal pozostaje chorobą bardzo tajemniczą. Definicja endometriozy zakłada obecność endometrium (gruczołów i podścieliska) poza jamą macicy. Co roku z powodu endometriozy hospitalizowane są 4 na 1 000 kobiet w przedziale wieku 15–64 lat; to więcej niż liczba kobiet przyjmowanych do szpitali z powodu raka piersi. Bolesność w okresie miesiączki oraz dyspareunia to najbardziej typowe objawy endometriozy. Nie ma jednak korelacji pomiędzy nasileniem bolesności a rozległością zmian chorobowych. Silna bolesność jest charakterystyczna tylko dla głęboko naciekającej postaci endometriozy. Trwają intensywne badania, mające ustalić patogenезę endometriozy, jej naturalny przebieg, prawdziwą częstość pojawiania się w populacji, a także metody diagnostyczne, którymi można by się posłużyć podejrzewając ją u kobiet leczonych z powodu niepłodności lub przewlekłego bólu w miednicy mniejszej.*

**Słowa kluczowe:** endometrioza, dysmenorrhoea, dyspareunia, niepłodność

(Przegląd Menopauzalny 2004; 2: 22–29)

Endometrioza jest jedną z najbardziej enigmatycznych, a zarazem jedną z najczęściej rozpoznawanych chorób u kobiet w wieku rozrodczym. Prawdziwą częstość jej występowania w populacji trudno jest określić, gdyż pewna część dotkniętych tą chorobą kobiet nie demonstruje żadnych objawów. Pojawiające się w piśmiennictwie amerykańskim dane oparte są na obserwacjach dokonywanych w trakcie laparoskopowych zabiegów podwiązania jajowodów w celu ubezpłodnienia. Częstość endometriozy określona została na podstawie występowania widocznych w laparoskopii ognisk, bez względu na to, czy kojarzyły się one z występowaniem jakichkolwiek objawów. Częstość ta dochodzi do 45% [1].

Endometrioza definiowana jest jako obecność tkanki endometrialnej (gruczołów i podścieliska) poza jamą macicy. Po raz pierwszy zjawisko to opisał Rokitansky w 1860 r. Przez następne lata zidentyfikowano wiele różnych postaci, pod jakimi mogą występować ogniska endometriozy. Poza łatwymi do rozpoznania torbielami endometrialnymi, spotkać można także guzowate, głębokie nacieki przegrody odbytniczo-pochwowej i najpowszechniejsze wszczepy otrzewnowe. Te ostatnie

zlokalizowane są najczęściej na więzadłach krzyżowo-maciczych, w zatoce Douglasa, na powierzchni jajnika, na ścianach miednicy mniejszej, choć mogą także występować w górnej części jamy brzusznej oraz na powierzchni jelita i pęcherza moczowego. Zajęcie jajnika świadczy o dużym rozprzestrzenieniu procesu [2].

Typowe są ogniska niebieskawo-czarne, z różnym stopniem zabarwienia (wynikającym z obecności złogów hemosyderyny) i obwodowym włóknieniem, jednak zdecydowana większość zmian to ogniska atypowe, bez pigmentacji. Zazwyczaj są one czerwone lub białawe, choć mogą także przyjmować postać brązowo-żółtych plam, ognisk wybroczyn, rozszerzonych promieniście drobnych naczyń krwionośnych lub okienkowatych ubytków otrzewnej. Świadomość możliwości występowania różnorodnych postaci ognisk endometriozy oraz coraz większe upowszechnienie zabiegów laparoskopowych spowodowały prawie 2-krotny wzrost częstości rozpoznania tej choroby w ostatnich latach. W tej sytuacji przeprowadzono badania, mające określić zgodność rozpoznania wizualnych z potwierdzeniem histologicznym. Zgodność ta zawiera się w prze-

**Klinika Położnictwa i Ginekologii Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego;**  
kierownik Kliniki: prof. dr hab. med. Romuald Dębski



dziale od 14 do 65% w zależności od umiejscowienia anatomicznego zmian i od 0 do 76% w zależności od rodzaju zmian; średnio jest to 43–45% [3, 4]. Najczęściej tkankę endometrialną znajdowano w niebieskawo-czarnych typowych ogniskach (76–94%), a następnie w opalizujących białawych (81%), płomykowatych czerwonych (81%), gruczołowych (67%), zrostach okołojajnikowych (50%), żółto-brązowych plamach (47%), okienkowatych ubytkach otrzewnej (45%). Powstała też hipoteza o ewolucji zmian w miarę upływu czasu. Stwierdzono, że silnie unaczynione, proliferujące czerwone zmiany wykrywane były głównie u kobiet z wczesnym stadium choroby i silnymi dolegliwościami bólowymi, zaś zwłókniałe, słabo unaczynione i nieaktywne metabolicznie białe ogniska stanowią prawdopodobnie zejście zmian aktywnych.

Kłopoty związane z endometriozą nie kończą się na trudnościach w określeniu częstości jej występowania w populacji. Równie tajemnicza jest etiopatogeneza tej choroby. Pierwsze koncepcje pojawiły się na początku ubiegłego stulecia, lecz nadal nie ma takiej, która tłumaczyłaby wszystkie postaci tej choroby.

Teoria wstecznego wypływu krwi, inaczej teoria implantacyjna lub Sampsona, zaproponowana w latach 20. poprzedniego wieku, opierała się na trzech założeniach – po pierwsze, że istnieje wsteczny wypływ krwi miesięczkowej, po drugie, że komórki endometrialne niesione z tym wypływem są żywe i pozostają takimi w jamie otrzewnej i po trzecie, że są one zdolne do adhezji do komórek otrzewnowych, implantacji i proliferacji [5]. Obserwacje, dokonane już w 1938 r. przez Watkinsa, potwierdziły słusność pierwszego założenia, bowiem zaobserwowano wyraźnie wypływ krwi przez brzuszne ujścia jajowodów u kobiet operowanych podczas miesiączki [6]. Ostatnie badania wykorzystujące laparoskopię określają częstość tego zjawiska na 76–90% [7, 8]. Nieco później, bo w 1951 r. potwierdzono żywotność komórek endometrialnych obecnych we krwi miesięczkowej [9]. Udało się również wyhodować te komórki bezpośrednio z płynu otrzewnowego [10]. Zdolność endometrium do implantacji wykazali w 1950 r. Scott i Te Linde w słynnym doświadczeniu, w którym u 10 małp operacyjnie odwrócono trzon macicy *do góry nogami* [11]. W ten sposób krew menstruacyjna w całości dostawała się do jamy otrzewnej. U 50% małp potwierdzono rozwój endometriozy. Równie klasycznym było doświadczenie Ridleya i Edwardsa, którzy wszczepili pobraną w trakcie miesiączki krew w tkankę podskórną brzucha pacjentkom, które w ciągu najbliższych 90–180 dni miały być operowane z innych powodów. W trakcie laparotomii miejsca iniekcji zostały wycięte i poddane badaniu histopatologicznemu, które potwierdziło istnienie podścieliska i gruczołów endometrialnych [12]. Wiele przeprowadzonych w ostatnich latach badań potwierdziło zdolność komórek endometrialnych

do adhezji i do inwazji nieuszkodzonej powierzchni otrzewnej [13]. Bardzo interesująca jest praca Witza, dokumentująca przyleganie i przechodzenie komórek endometrialnych przez komórki warstwy otrzewnej [14]. Ważnych dowodów potwierdzających słusność teorii Sampsona dostarczają też obserwacje kliniczne. I tak, u kobiet z wadami układu rozrodczego powodującymi utrudniony wypływ krwi miesięczkowej częstość pojawiania się endometriozy jest znacznie większa. Również lateralizacja zmian w jamie otrzewnej przemawia na korzyść teorii implantacyjnej (np. większa częstość pojawiania się endometrialnych torbieli jajnika po stronie lewej, gdzie obecność esicy utrudnia swobodny przepływ płynu otrzewnowego; podczas gdy inne torbiele występują tak samo często po obu stronach) [15].

Teoria Meyera ogłoszona w 1919 r. zakładała, że komórki endometrialne w jamie otrzewnej powstają na drodze metaplastji komórek pierwotnej jamy ciała pod wpływem różnych czynników stymulujących, np. infekcyjnych, hormonalnych i innych [16]. Sztandarowym, klinicznym dowodem mającym potwierdzać słusność tej teorii są opisywane przypadki endometriozy u mężczyzn oraz u kobiet, które nigdy nie miesiączkowały lub u kobiet z zespołem Rokitansky'ego-Küstnera-Hausera [17, 18]. Słabym punktem teorii jest to, że nasilenie procesów metaplastycznych wzrasta wraz z wiekiem, czego nie obserwuje się w przypadku endometriozy.

Teoria indukcyjna, potwierdzona doświadczalnie przez Levandera postulowała, że obecne w jamie otrzewnej niezróżnicowane komórki pod wpływem związanych z endometrium czynników biochemicznych lub immunologicznych przekształcają się w komórki endometrium, dając początek endometriozie. Merrill przeprowadził ciekawe doświadczenie u królików, którym wszczepiał implanty zawierające miometrium, tłuszcz i endometrium. Następnie implanty zostały wycięte wraz z otaczającą tkanką i poddane badaniu histopatologicznemu. Jedynie w tkance otaczającej wszczepy z endometrium znaleziono struktury przypominające gruczoły endometrialne [19]. Przeprowadzono też badanie *in vitro*, gdzie udowodniono metaplastję nabłonka jajnika poddanego inkubacji z komórkami endometrialnymi w środowisku bogatym w  $17\beta$ -estradiol [20].

Podobna w założeniu jest także teoria wysunięta jeszcze w latach 90. XIX wieku przez Recklinghause na – tu przekształceniu w endometrium miałyby podlegać komórki będące pozostałością komórek embrionalnych. Również ta teoria dobrze tłumaczy przypadki endometriozy obserwowane u mężczyzn. Niektórzy badacze łączą ją z endometriozą przegrody odbytniczo-pochwowej, którą to jednostkę wyodrębnia się jako mającą inne przyczyny niż endometrioza otrzewnowa czy jajnikowa.



Zwolenników znajduje wciąż teoria przerzutów drogą krwi lub limfy. Dowodów potwierdzających jej słuszność dostarczyły badania histopatologiczne u kobiet, które poddano limfadenektomii. Endometriozę węzłów chłonnych znaleziono w 6,5% przypadków [21]. Pośrednim dowodem może też być znalezienie na powierzchni komórek nabłonka gruczołowego torbieli czekoladowych cząsteczki CA 19-9, pierwotnie wykrytej na komórkach raka jelita grubego i odpowiedzialnej za przerzuty tego raka drogą krwi. W analogiczny sposób mogłaby ona umożliwiać umiejscawianie się niesionych z prądem krwi fragmentów endometrium w odległych miejscach np. w opłucnej, kościach, mózgu itd. [22].

Jak widać, historyczne hipotezy wciąż są intensywnie badane i ciągle znajdowane są nowe dowody potwierdzające ich prawdziwość. W tej sytuacji pojawiły się głosy, że być może endometrioza nie jest jednorodną jednostką chorobową i że za różne jej formy odpowiedzialne są różne zjawiska [23].

Kontrowersje dotyczą głównie przyczyn powstawania torbieli endometrialnych jajnika, gdzie zwolennicy zarówno teorii metaplastji, jak i implantacji mają równie silne argumenty. Podobnie wygląda sytuacja w przypadku endometriozy przestrzeni odbytniczo-pochwowej. Jedna hipoteza zakłada, że guzki endometrialne są wynikiem metaplastji pozostałości tkanki przewodów Müllera, a druga, że powstały na drodze ewolucji głęboko naciekających ognisk endometriozy otrzewnowej. Większość badaczy jest za to zgodna co do pochodzenia implantów otrzewnowych. Powszechnie akceptowana jest teoria wstecznego wypływu krwi miesiączkowej. Mając jednak na uwadze fakt, że częstość tego zjawiska w populacji określona została na 90%, a częstość pojawiania się endometriozy, nawet przy kłopotach z dokładnym tego oszacowaniem, jest znacznie niższa, oczywiście wydaje się być istnienie jakichś dodatkowych czynników, sprzyjających rozwojowi tej choroby. W celu usystematyzowania badań zaproponowano 5 kluczowych etapów rozwoju ognisk endometriozy [24]. Pierwszy to przyleganie komórek zarzuconych do jamy otrzewnej do mezotelium, następnie inwazja do przestrzeni pozakomórkowej, rekrutacja komórek układu immunologicznego, aktywacja angiogenezy wokół nowego implantu i wreszcie proliferacja. Intensywnie badany jest każdy z tych procesów. Oczywiście wydaje się, że dużą rolę odgrywają tu nie tylko właściwości samego złuszczonego endometrium, ale także środowiska, do jakiego ono trafia oraz ich wzajemne oddziaływanie. Podkreśla się rolę wadliwie działającego układu odpornościowego, którego reakcja zamiast niszczyć implanty, jakby ułatwia ich istnienie.

Jeśli chodzi o pierwszy etap rozsiewu endometriozy, to poszukiwany jest wciąż czynnik odpowiedzialny za przyleganie i łączenie się endometrium z mezote-

lium. Rozważano tu udział wielu cząsteczek adhezyjnych, m.in. ICAM-1, różnych integryn, kwasu hialuronowego. Szczególnie ten ostatni wzbudził zainteresowanie badaczy, gdy okazało się, że na powierzchni komórek endometrialnych występuje główny receptor dla wszechobecnego na komórkach otrzewnowych i substancji międzykomórkowej kwasu hialuronowego, tj. cząsteczka CD 44. Oddziaływanie kwas hialuronowy/CD 44 jest odpowiedzialne za rozsiew otrzewnowy raka żołądka i jajnika, więc być może analogicznie pełni ono istotną rolę w inicjacji wszczepiania się endometrium [25].

Za inwazję wydają się być odpowiedzialne enzymy niszczące substancję międzykomórkową, tzw. metaloproteinazy (MMP – *matrix metalloproteinase*). Występują one prawidłowo w endometrium, gdzie wraz ze swym tkankowym inhibitorem (TIMP) podlegają ścisłej regulacji w przebiegu cyklu miesięcznego. Okazuje się, że u kobiet z endometriozą zawartość TIMP w płynie otrzewnowym jest zmniejszona, a ekspresja niektórych enzymów spośród tej grupy (MMP-1, MMP-3, MMP-7) w ektopowym endometrium jest zwiększona i nie podlega cyklicznej regulacji, co mogłoby tłumaczyć agresywne zachowanie implantów [26].

Uszkodzona odpowiedź immunologiczna, odpowiedzialna za wadliwe oczyszczanie jamy otrzewnej z resztek zarzuconej tu wstecznie krwi miesiączkowej, jest obecnie uważana za główną przyczynę rozwoju endometriozy. Defekt dotyczy zarówno odpowiedzi komórkowej, jak i humoralnej [27]. Endometrioza nazywana jest nawet niekiedy *chorobą chorych makrofagów*. Ich ilość w płynie otrzewnowym chorych kobiet jest znacznie zwiększona, ale produkowane przez nie cytokiny i czynniki wzrostu nie tylko nie pomagają w usuwaniu implantów, ale wręcz przeciwnie, wspomagają ich przetrwanie i proliferację [28]. Supresji podlega aktywność komórek NK i limfocytów T. Endometrioza jest związana z poliklonalną aktywacją limfocytów B i zwiększoną produkcją autoprzeciwciał, jednakże rola tego zjawiska w patogenezie choroby jest jeszcze nieznana; być może ma to związek z towarzyszącą endometriozie niepłodnością. O ile zaburzenie aktywności cytotoksycznej jest odpowiedzialne za przetrwanie komórek endometrialnych w jamie otrzewnej, to produkowane w zwiększonej ilości cytokiny i czynniki wzrostu sprzyjają implantacji i wzrostowi wszczepów. To one wzmagają aktywność metaloproteinaz, stymulują adhezję endometrialnych komórek podścieliska do fibronektyny, indukują proliferację komórek endometrialnych, inicjują angiogenezę, a poprzez chemotaksję zapewniają stały napływ jednojądrzastych komórek układu immunologicznego do jamy otrzewnej. W płynie otrzewnowym chorych kobiet stwierdza się podwyższony poziom IL-1, IL-8, MCP-1 (*monocyte chemotactic protein*), RANTES (*Regulated upon activation, Normal T cell Expressed and Secre-*



ted), TNF- $\alpha$ , VEGF (*vascular endothelial growth factor*) i wielu innych. Reakcja zapalna występująca w jamie otrzewnowej chorych na endometriozę kobiet wydaje się być odpowiedzialna za główne objawy tej choroby, tj. ból (wzmóŜona produkcja cytokin i prostaglandyn) oraz niepłodność (zrosty i blizny, będące zejściem procesów zapalnych, które mogą mechanicznie uszkadzać jajowody; także środowisko zapalne miednicy mniejszej, mające niekorzystny wpływ na folikulogenezę, jakość komórki jajowej, zapłodnienie i implantację zarodka).

Endometrioza jest jedną z chorób estrogenozależnych, dlatego pewne nieprawidłowości w metabolizmie estrogenów brane są pod uwagę przy rozważaniu patogenety tej choroby [29]. Wykazano, że komórki ekotopowego endometrium zawierają na swojej powierzchni receptory estrogenowe, progesteronowe, androgenowe oraz syntetyzują aromatazę, czyli enzym katalizujący przekształcenie androgenów w estrogeny (czego nie obserwuje się w prawidłowym endometrium) [30]. Najsilniejszym stymulatorem aktywności aromatazy w ogniskach endometriozy jest prostaglandyna E<sub>2</sub>, ta zaś z kolei powstaje pod wpływem stymulacji cyklooksygenazy-2 przez estrogeny. W ten sposób powstaje dodatnie sprzężenie zwrotne, zapewniające lokalnie bardzo wysokie stężenia estrogenów ułatwiających implantację i proliferację komórek endometrialnych. Dodatkowo w komórkach tych zmniejszona jest ekspresja enzymu inaktywującego estradiol poprzez przekształcenie go w estron, tj. 17 $\beta$ -HSD typ 2.

Klinicznie endometrioza może manifestować się bolesnymi miesiączkami, bólami brzucha niezwiązanymi z krwawieniami, bolesnymi stosunkami seksualnymi, niepłodnością oraz obecnością torbieli jajnika. Korelacja pomiędzy nasileniem tych objawów a stopniem zaawansowania choroby jest niestety, niewielka. Endometrioza wykrywana jest zazwyczaj u kobiet między 25. a 29. rokiem życia, średnio po 6 latach od wystąpienia objawów (w przypadku niepłodności zwykle po 3). Opisywano przypadki pojawienia się choroby u dziewczynek, ale towarzyszyły temu zawsze wady układu rozrodczego powodujące utrudnienie odpływu krwi miesiączkowej. Endometriozę diagnozowano też u kobiet po menopauzie stosujących hormonalną terapię zastępczą. Częściej opisywano tę chorobę u kobiet wysokich, szczupłych (mają krótsze cykle), rudowłosych, z licznymi znamionami dysplastycznymi, częściej u Azjatek, niż u kobiet rasy kaukaskiej. Wydaje się, że ryzyko endometriozy jest związane bezpośrednio z objętością utraconej krwi miesiączkowej – częściej choroba dotyka kobiet, które zaczęły wcześniej miesiączkować, nie rodziły, mają krótkie cykle i długie, obfite krwawienia. Istotny jest wywiad rodzinny, ponieważ coraz więcej dowodów przemawia za dziedzicznością schorzenia (np. znacznie częściej występuje u bliźniąt jednojajo-

wych niż dwujajowych). Z klinicznego punktu widzenia najważniejszym czynnikiem ryzyka rozpoznania endometriozy jest skarga na niepłodność i przewlekły ból w miednicy mniejszej, najczęściej przybierający postać bolesnych miesiączek. Ból zazwyczaj poprzedza wystąpienie krwawienia, nasila się z czasem, jest zlokalizowany symetrycznie w podbrzuszu i głęboko w miednicy, często promieniuje do ud i krzyŜa. Czasem ból przedłuŜa się poza okres krwawienia, a w skrajnych przypadkach jest obecny przez cały cykl. Przeprowadzono wiele badań, poszukując korelacji pomiędzy rodzajem dolegliwości a lokalizacją zmian. Okazało się, że nasilenie bolesności miesiączek ma związek z zajęciem zatoki Douglasa i intensywnością tworzenia się zrostów w tej okolicy. Dyspareunia związana jest z ogniskami głęboko naciekającej endometriozy w więzadłach krzyŜowo-macicznych, bolesna defekacja – z zajęciem ścian pochwy, a bóle brzucha niezwiązane z miesiączką – z objęciem jelit [31]. Podkreśla się przydatność wykonywania badania ginekologicznego podczas miesiączki, kiedy to szansa postawienia prawidłowego rozpoznania rośnie nawet 5-krotnie [2].

Rozpoznanie endometriozy opiera się na histopatologicznym potwierdzeniu obecności tkanki endometrioidalnej w biopsjach z otrzewnej, co jest konsekwencją wynikającą z definicji endometriozy. Biorąc pod uwagę większe ryzyko towarzyszące zabiegowi podczas którego pobierane są wycinki, część badaczy uznała, iż do rozpoznania endometriozy wystarczy jedynie wizualna ocena jamy otrzewnej dokonana podczas laparoskopii. W świetle przytoczonych wcześniej badań dokumentujących zgodność rozpoznań wizualnych z potwierdzeniem histopatologicznym rzędu 43–45%, staje się to postępowaniem kontrowersyjnym. Podobnie jest z oceną stanu zaawansowania choroby, będącą dodatkowo także funkcją doświadczenia chirurga. W tej sytuacji problemem niezmiernie wagi staje się rozwój nieinwazyjnych metod diagnostycznych, obejmujących badania obrazowe i markery biochemiczne i tkankowe. Spośród tych pierwszych zastosowanie znalazły głównie badanie ultrasonograficzne i rezonans magnetyczny. Obie te metody najlepiej sprawdzają się w przypadku torbieli endometrialnych. Typowym obrazem ultrasonograficznym jest torbiel z hiperechogenną zawartością, czasem w jej obrębie mogą być widoczne przegrody i odcinkowo pogrubiałe ściany dające obraz guzków. Czułość obrazowania ultrasonograficznego w wykrywaniu torbieli endometrioidalnych oceniono na 92%, specyficzność – 99% [2]. Nie do końca wiadomo, jaki wpływ na wartość diagnostyczną ultrasonografii ma dołączenie opcji dopplerowskiej. Alcazar i wsp. [32] nie stwierdzili znaczącej poprawy, zaś inne grupy badaczy zauwaŜyły, że unaczynienie torbieli endometrialnych jest słabe i rozproszone, w przeciwieństwie do unaczynienia obecnego w innych typach gu-





zów [33, 34]. Torbiele endometrialne można wykrywać także za pomocą rezonansu magnetycznego. Czulość tej metody określana jest przez różnych badaczy na 71–90% (w zależności od techniki badania), a specyficzność na 82–98% [35]. Rola rezonansu magnetycznego okazuje się być szczególnie istotna w przypadku niedostępnej ocenie laparoskopowej endometriozy przestrzeni pozaotrzewnowej, szczególnie przegrody odbytniczo-pochwowej. Pomocna może być tu także ultrasonografia wykonywana sondą przezodbytniczą, gdzie ocenia się grubość więzadeł krzyżowo-maciczkowych oraz poszukuje ewentualnego naciekania odbytnicy. Niestety, powierzchowne ogniska otrzewnowe lub jajnikowe nie są dostępne w badaniu ani za pomocą ultrasonografii, ani rezonansu magnetycznego. To samo dotyczy zrostów.

Równoległe z rozwojem technik obrazowania trwają poszukiwania innych nieinwazyjnych metod diagnostycznych. Szczególne zainteresowanie wzbudzają markery tkankowe i osoczowe. Zaobserwowano, że endometrium obecne w jamie macicy kobiet chorych na endometriozę histologicznie nie różni się niczym od endometrium zdrowych kobiet, biochemicznie jednakże jest głęboko patologiczne. Przemiany endometrium w przebiegu cyklu miesięcznego u kobiety są wynikiem oddziaływania jajnikowych hormonów steroidowych z receptorami estrogenowymi i progesteronowymi, obecnymi na komórkach endometrialnych oraz miejscowo uwalnianych czynników. Te ostatnie to różne cytokiny i czynniki wzrostu produkowane przez licznie reprezentowane w endometrium komórki układu immunologicznego, tj. komórki NK, limfocyty T, neutrofile, makrofagi, monocyty. Koordynację tych procesów na poziomie molekularnym zapewnia sekwencyjna aktywacja różnych, zależnych od progesteronu grup genów. W licznych przeprowadzonych badaniach wykazano wadliwą ekspresję wielu spośród tych genów [36–39]. W endometrium chorych kobiet zaobserwowano także zmniejszoną ilość komórek NK i limfocytów T cytotoksycznych (CD 8+), a zwiększoną limfocytów T pomocniczych (CD 4+), makrofagów, śród nabłonkowych limfocytów CD 45+, CD 43+, CD 3+. W świetle tych znalezisk biopsja i immunochemiczna ocena endometrium jawi się jako zachęcająca metoda diagnostyczna. Niestety, pomimo dużego zaangażowania sił i środków znaczenie markerów endometrialnych nie jest jeszcze do końca określone. Dużą ich wadą jest, m.in. zmienność w przebiegu cyklu i co za tym idzie – zależność wyniku badania od dnia cyklu, w którym je pobrano. Poza tym poziom ekspresji danego genu może podlegać znacznym wahaniom indywidualnym. Kolejnym problemem jest kwestia technicznego wykonania badania, które jest czasochłonne, a ocena subiektywna i zależna od doświadczenia osoby oglądającej preparaty. Wszystko to znacząco li-

mituje zastosowanie markerów endometrialnych i studzi entuzjazm ich badaczy. Markerem, który omija niektóre z tych problemów wydaje się być aromataza P450. Poziom ekspresji tego enzymu w endometrium chorych kobiet jest stały i niezależny od fazy cyklu, a u zdrowych nie ma go w ogóle. Kitawaki w przeprowadzonym przez siebie retrospektywnym badaniu ocenił czulość metody na 91%, a specyficzność na 100% i zaproponował jej zastosowanie jako ambulatoryjnego testu przesiewowego [40]. Niestety, prospektywne badanie Dheenadayalu znacznie pogorszyło nastrój badaczy [35]. Okazało się, że mRNA aromatazy wykryto w wielu estrogenozależnych schorzeniach układu rozrodczego. Czulość metody jako markera dla endometriozy spadła do 82%, a specyficzność do 59%.

Podsumowując rozważania o tkankowych markerach endometriozy należy wspomnieć, że jedyny obecnie dostępny komercyjny test, to stosowany w Kanadzie MetrioTest. Oparty jest on na równoczesnej ocenie biopsji endometrium i próbki krwi obwodowej. Za pomocą cytometru przepływowego ocenia się subpopulacje limfocytów T i B, komórek NK i makrofagów. Zastosowanie opracowanego przez autorów algorytmu diagnostycznego pozwala rozpoznać endometriozę z czulością 61% i specyficznością 95% [35].

Duże zainteresowanie budzi kwestia markerów osoczowych. Najpopularniejszym jest antygen CA-125, którego poziom koreluje ze stopniem zaawansowania choroby. Niestety, czulość badania jest niewielka. CA-125 podwyższony jest w wielu różnorodnych stanach patologicznych i podobnie jak w przypadku raka jajnika, służy głównie do monitorowania przebiegu leczenia. Może też być przydatny do różnicowania stwierdzonych w badaniu ultrasonograficznym torbieli jajnika, gdyż torbiele endometrialne przebiegają często z bardzo wysokimi stężeniami CA-125 (>10 000 IU/mL w 78% przypadków) [2]. Zaobserwowano, że poziom tego markera zależy od tego, w którym dniu cyklu zostało pobrane badanie. Najwyższe stężenia występują w pierwszych dniach miesiączki (także u kobiet zdrowych) i dlatego niektórzy badacze proponują, aby właśnie wtedy przeprowadzać diagnostykę laboratoryjną endometriozy. W przypadku torbieli endometrialnych oraz głęboko naciekającej endometriozy poziom CA-125 w surowicy krwi jest względnie stały.

W nadziei znalezienia doskonalszego markera osoczowego prowadzone są badania nad różnymi białkami będącymi produktami komórek endometrialnych bądź będącymi reakcją organizmu na ich obecność. Przedmiotem tych badań są cząsteczki CA 72, CA 15-3, TAG-72, CA 19-9, glikodelina (*Placental Protein-14*), TATI (*Tumor-Associated Trypsin Inhibitor*), IL-6, przeciwciała przeciwendometrialne. Niestety, czulość i specyficzność tych metod są wciąż niewystarczające [41].



## Summary

Endometriosis is a quite common disease caused by ectopic endometrium situated outside the uterus. It was described about years ago but it is still not well understood. The common symptoms are pelvic pain, deep dyspareunia and infertility. Endometriosis can occur in almost every organ of the body but the typical sites are different parts of the pelvis: ovaries, anterior and posterior cul-de-sac, uterosacral and broad ligaments. There are many hypotheses as to its etiology. The ectopic endometrium seems to be aggressive, the immunologic milieu of the peritoneal cavity is altered and helps the lesions survive and proliferate. A great number of different growth factors, cytokines and immunomodulators could be found in the peritoneal cavity of affected women. The role of different tissue and serum factors is under research as possible markers of the disease. Pelvic examination during menses is recommended. Transvaginal ultrasonography, MRI, and endometrial and serum markers have the potential to facilitate the diagnosis and can be useful in the follow-up of patients. However, the diagnosis should be confirmed by the histological examination of samples taken during laparoscopy.

**Key words:** endometriosis, dysmenorrhea, dyspareunia, infertility

## Piśmiennictwo

1. Winkel CA. *Evaluation and Management of Women With Endometriosis*. Obstet Gynecol 2003; 102: 397-408.
2. Spaczyński RZ, Dulęba AJ. *Diagnosis of endometriosis*. Semin Reprod Med 2003; 21 (2): 193-208.
3. Walter A. *Endometriosis: Correlation between histologic and visual findings at laparoscopy*. Am J Obstet Gynecol 2001; 184: 1407-13.
4. Stratton P. *Location, color, size, depth and volume may predict endometriosis in lesions resected at surgery*. Fertil Steril 1995; 65: 299-304.
5. Sampson JA. *Peritoneal endometriosis due to the menstrual dissemination of endometrial tissue into the peritoneal cavity*. Am J Obstet Gynecol 1927; 14: 422-69.
6. Watkins RE. *Uterine retrodisplacements, retrograde menstruation and endometriosis*. West J Surg Obstet. Gynecol 1938; 46: 480-494.
7. Halme J, Hammond MG, Hulka JF, et al. *Retrograde menstruation in healthy women and in patients with endometriosis*. Obstet Gynecol 1984; 64: 151-4.
8. Liu DTY, Hitchcock A. *Endometriosis: its association with retrograde menstruation, dysmenorrhoea and tubal pathology*. Br J Obstet Gynaecol 1986; 93: 859-62.
9. Keettel WC, Stein RJ. *The viability of the cast-off menstrual endometrium*. Am J Obstet Gynecol 1951; 61: 440-2.
10. Kruitwagen RFP, Poels LG, Willemsen WNP, et al. *Endometrial epithelial cells in peritoneal fluid during early follicular phase*. Fertil Steril 1991; 55: 297-303.
11. TeLinde RW, Scott RB. *Experimental endometriosis*. Am J Obstet Gynecol 1950; 60: 1147-73.
12. Ridley JH, Edwards IK. *Experimental endometriosis in the human*. Am J Obstet Gynecol 1958; 76: 783-90.
13. Beliard A. *Adhesion of endometrial cells labeled with 111 Indium-tropolonate to peritoneum a novel in vitro model to study endometriosis*. Fertil Steril 2003; 79: 724-8.
14. Witz CA. *Time series analysis of transmesothelial invasion by endometrial stromal and epithelial cells using three-dimensional confocal microscopy*. Fertil Steril 2003; 79: 770-7.
15. Haya Al-Fozan. *Left lateral predisposition of endometriosis and endometrioma*. Obstet Gynecol 2003; 101: 164-6.
16. Meyer R. *Über den staude der frage der adenomyosites adenomyoma in allgemeinen und adenomyonitis sarcomastosa*. Zentralbl Gynakol 1919; 36: 745.
17. Schrodt GR, Alcorn MO, Ibanez J. *Endometriosis of the male urinary system: a case report*. J Urol 1980; 124: 722-3.
18. El-Mahgoub S, Yaseen S. *A positive proof for the theory of coelomic metaplasia*. Am J Obstet Gynecol 1980; 137: 137-40.
19. Merrill JA. *Endometrial induction of endometriosis across Millipore filters*. Am J Obstet Gynecol 1966; 94: 780-90.
20. Matsuura K, Ohtake H, Katabuchi H, et al. *Coelomic metaplasia theory of endometriosis evidence from in vivo studies and an in vitro experimental model*. Gynecol Obstet Invest 1999; 47: 18-20.
21. Javert CT. *The spread of benign and malignant endometrium in the lymphatic system with a note of coexisting vascular involvement*. Am J Obstet Gynecol 1952; 64: 780-806.
22. Tatsuya H, Toshiro K, Takeshi A. *Usefulness of Ca 19-9 versus Ca 125 for the diagnosis of endometriosis*. Fertil Steril 2002; 78: 733-739.
23. Vignali M. *Endometriosis. Novel etiopathogenetic concepts and clinical perspectives*. Fertil Steril 2002; 78: 665-678.
24. Seli E, Berkkanoglu M, Arici A. *Pathogenesis of endometriosis*. Obstet Gynecol Clin North Amer 2003; 30: 41-61.
25. Dechaud H, Witz CA, Montoya-Rodriguez IA, et al. *Mesothelial cell-associated hyaluronic acid promotes adhesion of endometrial cells to mesothelium*. Fertil Steril 2001; 76: 1012-8.
26. Hung HW, Lee JY, Moon HS, Hur SE, Park MH, Wen Y, Polen ML. *Matrix metalloproteinase-2, membranous type 1 matrix metalloproteinase, and tissue inhibitor of metalloproteinase-2 expression in ectopic and eutopic endometrium*. Fertil Steril 2002; 78: 787-95.
27. Sidell N, Han SW, Parthasarathy S. *Regulation and modulation of abnormal immune responses in endometriosis*. Ann NY Acad Sci 2002; 955: 159-73.
28. Song M, Karabina SA, Kartaradze N, Murphy AA, Parthasarathy S. *Presence of endometrial epithelial cells in the peritoneal cavity and the mesothelial inflammatory response*. Fertil Steril 2003; 79: 789-94.
29. Beliard A. *Role of endocrine status and cell type in adhesion of human endometrial cells to the peritoneum in nude mice*. Fertil Steril 2002; 78: 973-8.
30. Noble LS, Takayama K, Zeitoun KM, et al. *Prostaglandin E2 stimulates aromatase expression in endometriosis-derived stromal cells*. J Clin Endocrinol Metab 1997; 82: 600-6.
31. Fauconnier A. *Relation between pain symptoms and the anatomic location of deep infiltrating endometriosis*. Fertil Steril 2002; 78: 719-26.
32. Alcazar JL, Laparte C, Jurado, et al. *The role of transvaginal ultrasonography combined with color velocity imaging and pulsed Doppler in the diagnosis of endometrioma*. Fertil Steril 1997; 67: 487-91.
33. Aleem F, Pennisi J, Zeitoun, et al. *The role of color Doppler in diagnosis of endometriomas*. Ultrasound Obstet Gynecol 1995; 5: 51-4.
34. Guerriero S, Ajossa S, Mais V. Et, al. *The diagnosis of endometriomas using colour Doppler energy imaging*. Hum Reprod 1998; 13: 1691-5.
35. Brosens J, Timmerman D, Starzinski-Powitz A, et al. *Noninvasive diagnosis of endometriosis: the role of imaging and markers*. Obstet Gynecol Clin North Am 2003; 30: 95-114.



36. Lessey BA, Castelbaum AJ, Sawin SW, et al. *Aberrant integrin expression in the endometrium of women with endometriosis*. J Clin Endocrinol Metab 1994; 79: 643-9.
37. Kitawaki J, Koshiba H, Ishihara H, et al. *Progesterone induction of 17 beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 2 during the secretory phase occurs in the endometrium of estrogen-dependent benign diseases but not in normal endometrium*. J Clin Endocrinol Metab 2000; 85: 3292-6.
38. Ota H, Igarashi S, Sasaki M, et al. *Distribution of cyclooxygenase-2 in eutopic and ectopic endometrium in endometriosis and adenomyosis*. Hum Reprod 2001; 16: 561-6.
39. Jolicoeur C, Boutouil M, Drouin R, et al. *Increased expression of monocyte chemoattractant protein-1 in the endometrium of women with endometriosis*. Am J Pathol 1998; 152: 125-33.
40. Kitawaki J, Kusuki I, Koshiba H, et al. *Detection of aromatase cytochrome P-450 in endometrial biopsy specimens as a diagnostic test for endometriosis*. Fertil Steril 1999; 72: 1100-6.
41. Bedaiwy MA, Falcone T, Sharma RK, et al. *Prediction of endometriosis with serum and peritoneal fluid markers: a prospective controlled trial*. Hum Reprod 2002; 17: 426-31.

### Adres do korespondencji

Klinika Położnictwa i Ginekologii  
Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego  
ul. Czerniakowska 231  
00-416 Warszawa

